



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

(21) BR 112019014527-3 A2



(22) Data do Depósito: 09/01/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 27/02/2020

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

(51) Int. Cl.: C07D 401/04; C07D 401/14; A61P 35/00; A61K 31/438.

(30) Prioridade Unionista: 23/01/2017 US 62/449,529.

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

(72) Inventor(es): ADRIAN GILL; NAING AAY; KEVIN MELLEM; ANDREAS BUCKL; ELENA S. KOLTUN; CHRISTOPHER SEMKO; GERT KISS.

(86) Pedido PCT: PCT US2018013018 de 09/01/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/136264 de 26/07/2018

(85) Data da Fase Nacional: 15/07/2019

(57) Resumo: A presente descrição é direcionada a inibidores de SHP2 e seu uso no tratamento de doença. Também são descritas composições farmacêuticas compreendendo as mesmas.

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

Referência Cruzada aos Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 62/449.529, depositado em 23 de Janeiro de 2017, cujos conteúdos estão aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Campo da Descrição

[002] A presente descrição refere-se a inibidores da proteína tirosina fosfatase SHP2 úteis no tratamento de doenças ou distúrbios. Especificamente, esta descrição diz respeito a compostos e composições que inibem SHP2, métodos de tratamento de doenças associadas a SHP2 e métodos de sintetizar estes compostos.

Antecedentes da Descrição

[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, manutenção do ciclo celular e migração. A SHP2 está envolvida na sinalização através da proteína cinase ativada por Ras-mitogênio, das trilhas de JAK-STAT ou fosfoinositol 3-cinase-AKT.

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

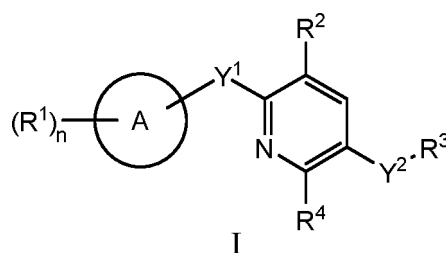
[005] Mutações no gene PTPN11 e subsequentemente em SHP2

foram identificadas em várias doenças humanas, tais como Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de 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 descrição satisfazem a necessidade de pequenas moléculas que inibem a atividade de SHP2.

Sumário da Descrição

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

[007] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I:



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

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

[009] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[0010] 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-, -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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[0011] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[0012] R^2 é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[0013] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[0014] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-

C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[0015] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[0016] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[0017] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[0018] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[0019] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

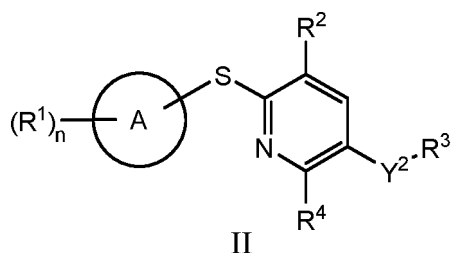
[0020] R⁷ e R⁸ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -

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

[0021] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[0022] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[0023] Outro aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula II:



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

[0024] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0025] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y² é ligada ao R³;

[0026] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[0027] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[0028] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[0029] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[0030] R^3 é $-C_1-C_6$ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$; ou

[0031] R^3 pode combinar 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, $-OH$, ou $-NH_2$;

[0032] R^4 é $-H$, $-D$, ou $-C_1-C_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; ou

[0033] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C_3-C_{12} cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

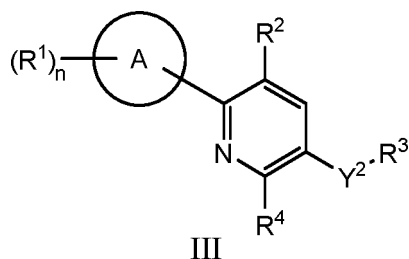
[0034] R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[0035] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[0036] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[0037] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[0038] Outro aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula III:



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

[0039] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0040] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[0041] 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, $-CN$ -, $-R^5$ -, $-OR^5$ -, $-NR^5R^6$ -, $-SR^5$ -, $-S(O)_2NR^5R^6$ -, $-S(O)_2R^5$ -, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ -, $-NR^5S(O)_2R^6$ -, $-S(O)NR^5R^6$ -, $-S(O)R^5$ -, $-NR^5S(O)NR^5R^6$ -, $-NR^5S(O)R^6$ -, heterociclo, arila, ou heteroarila;

[0042] R^2 é $-OR^b$ -, $-CN$ -, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8 cicloalquenila, $-C_2$ - C_6 alquinila, $-C_3$ - C_8 cicloalquila, arila, heterociclila

contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[0043] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[0044] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[0045] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[0046] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[0047] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[0048] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

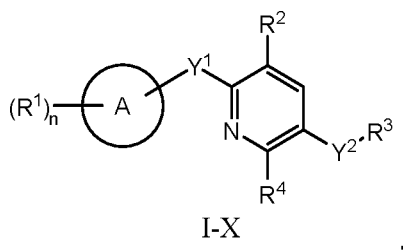
[0049] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[0050] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[0051] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[0052] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[0053] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-X:



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

[0054] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0055] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[0056] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[0057] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[0058] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -OH, halogênio, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -

$S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, ou heteroarila; e em que a heterociclila ou heteroarila não é unida por um átomo de nitrogênio;

[0059] 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;

[0060] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, $-C_2-C_6$ alquênica, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquênica, 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, ou heteroarila;

[0061] R^3 é -H, $-C_1-C_6$ alquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, -OH, ou $-NH_2$; ou

[0062] R^3 pode combinar 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, ou $-NH_2$;

[0063] R^4 é -H, -D, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos

selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[0064] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

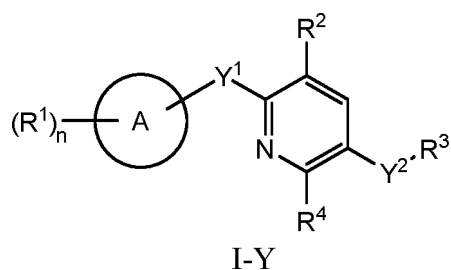
[0065] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[0066] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[0067] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[0068] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[0069] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Y:



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

[0070] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0071] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[0072] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[0073] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[0074] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo

em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[0075] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[0076] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[0077] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[0078] R³ pode combinar 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 $-CH_2F$;

[0079] R^4 é $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, NH_2 , $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, ou halogênio; ou

[0080] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C_3-C_{12} cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende $-S(O)_2-$ no heterociclo;

[0081] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

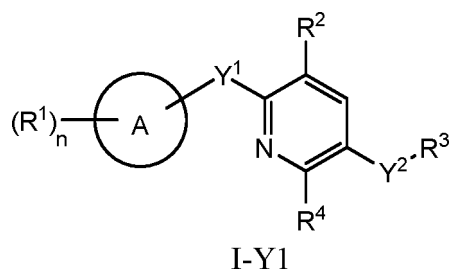
[0082] R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, ou um heterociclo de 3 a 12 membros

monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[0083] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[0084] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[0085] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Y que são de Fórmula I-Y1:



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

[0086] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[0087] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[0088] 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-, -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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[0089] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -OH, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -

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

[0090] R^2 é $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[0091] 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;

[0092] 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 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

$\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, ou $-\text{CH}_2\text{F}$;

[0093] R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 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

[0094] R^3 pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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 $-\text{CH}_2\text{F}$;

[0095] R^4 é $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{NH-NHR}^5$, $-\text{NH-OR}^5$, $-\text{O-NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, ou halogênio; ou

[0096] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende $-\text{S}(\text{O})_2-$ no heterociclo;

[0097] R^5 e R^6 são 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, $-\text{C}_2\text{-C}_6$

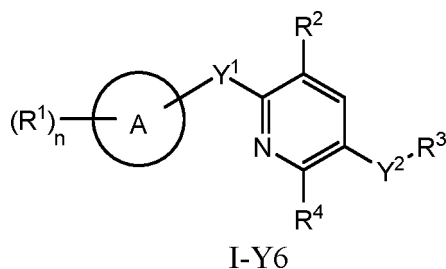
alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[0098] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[0099] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00100] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00101] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Y que são de Fórmula I-Y6:



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

[00102] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00103] Y^1 é $-S-$;

[00104] Y^2 é $-NR^a-$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00105] R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a

12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00106] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

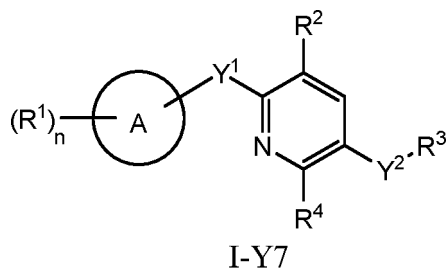
[00107] R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

[00108] R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00109] R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

[00110] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00111] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Y que são de Fórmula I-Y7:



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

[00112] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00113] Y¹ é uma ligação direta;

[00114] Y² é -NR^a-; em que a ligação no lado esquerdo de Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00115] R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a

12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00116] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

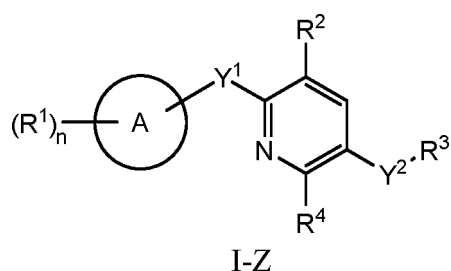
[00117] R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

[00118] R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00119] R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

[00120] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00121] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Z:



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

[00122] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00123] Y¹ é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

[00124] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00125] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00126] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -NH₂, halogênio, -C(O)OR^b, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00127] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00128] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00129] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[00130] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00131] R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que

cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00132] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

[00133] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00134] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00135] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00136] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00137] Outro aspecto da descrição refere-se a 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 um ou mais compostos aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III,

I-X, I-Y ou I-Z e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[00138] Outro aspecto da descrição refere-se a métodos de inibição de SHP2. O método compreende administrar a um paciente em necessidade dos mesmos, uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[00139] Outro aspecto da descrição é direcionado a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos) e um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo farmaceuticamente aceitável pode ainda 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 da mesma.

[00140] Outro aspecto da descrição refere-se a 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 aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[00141] Outro aspecto da descrição refere-se a 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, II, III, I-X, I-Y ou I-Z e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos).

[00142] Outro aspecto da descrição refere-se a um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros), para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2. Um aspecto da descrição refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis) e um veículo farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento da prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00143] Outro aspecto da descrição refere-se ao uso de um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2. Outro aspecto da descrição refere-se ao uso de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros farmaceuticamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos) e um veículo farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

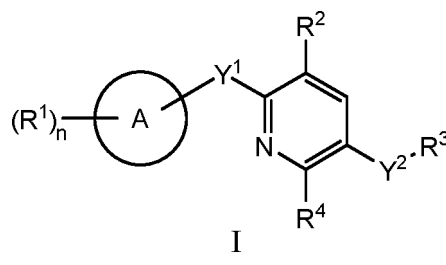
[00144] Outro aspecto da descrição refere-se a um ou mais compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III,

I-X, I-Y ou I-Z, e sais, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis), para uso como um medicamento. Outro aspecto da descrição refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos aqui descritos (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é utilizado para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00145] A presente descrição também fornece compostos e composições farmacêuticas que são úteis na inibição de SHP2.

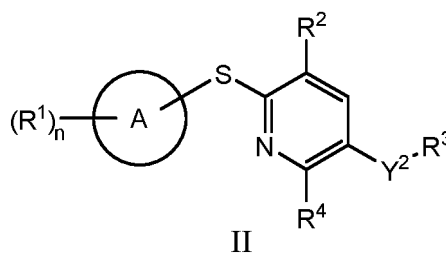
Descrição Detalhada da Divulgação

[00146] 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 A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y², e n são descritos como acima.

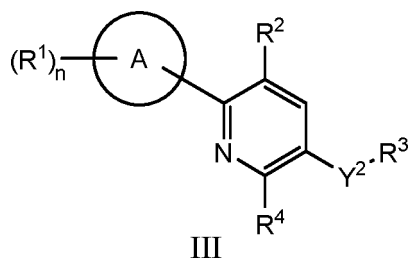
[00147] Em outro aspecto, compostos da Fórmula II são descritos:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que A, R¹, R², R³, R⁴, Y², e

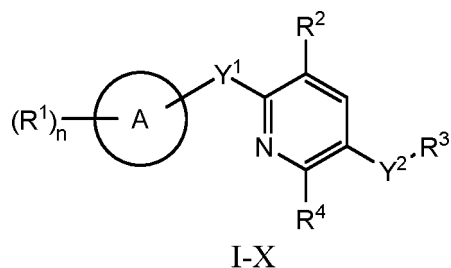
n são descritos como acima.

[00148] Em outro aspecto, compostos da Fórmula III são descritos:



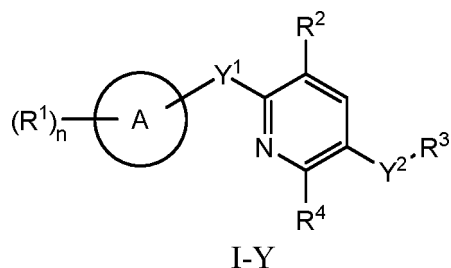
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que A, R¹, R², R³, R⁴, Y², e n são descritos como acima.

[00149] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-X:



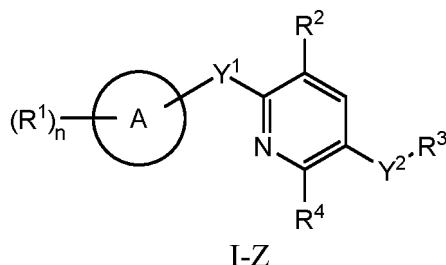
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que A, R¹, R², R³, R⁴, Y², e n são descritos como acima.

[00150] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Y:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que A, R¹, R², R³, R⁴, Y², e n são descritos como acima.

[00151] Um aspecto da descrição refere-se a compostos de Fórmula I-Z:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que A, R¹, R², R³, R⁴, Y², e n são descritos como acima.

[00152] Os detalhes da descrição são estabelecidos na descrição acompanhante abaixo. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes aos aqui descritos possam ser utilizados na prática ou teste da presente descrição, métodos e materiais ilustrativos são agora descritos. Outras características, objetos e vantagens da descrição ficarão evidentes a partir da descrição e das reivindicações. Na especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares incluem também o plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que o normalmente entendido por um especialista na técnica ao qual esta descrição pertence. Todas as patentes e publicações citadas nesta especificação são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

Informação Geral

[00153] Os artigos "um" e "uma" são utilizados nesta descrição e podem referir-se a um ou mais de um (isto é, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. Por meio de exemplo, "um elemento" pode significar um elemento ou mais de um elemento.

[00154] O termo "e/ou" é usado nesta descrição para possivelmente significar "e" ou "ou", a menos que indicado de outra forma.

[00155] Quando aqui usado, "opcional" ou "opcionalmente" pode significar que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui instâncias onde o evento ou circunstância ocorre e instâncias nas quais não ocorre. Por exemplo, "arila opcionalmente substituída" pode abranger tanto "arila" como "arila substituída" como aqui definido. Será entendido pelos especialistas na técnica, com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que esses grupos não pretendem introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que sejam estericamente impraticáveis, não sinteticamente viáveis e/ou inerentemente instável.

[00156] O termo "opcionalmente substituído" é entendido para possivelmente significar que uma dada fração química (por exemplo, um grupo alquila) pode (mas não é obrigada a) estar ligada a outros substituintes (por exemplo, heteroátomos). Por exemplo, um grupo alquila que é opcionalmente substituído pode ser uma cadeia de alquila totalmente saturada (isto é, um hidrocarboneto puro). Alternativamente, o mesmo grupo alquila opcionalmente substituído pode ter substituintes diferentes do hidrogênio. Por exemplo, pode, em qualquer ponto ao longo da cadeia, ser ligado a um átomo de halogênio, um grupo hidroxila ou qualquer outro substituinte aqui descrito. Assim, o termo "opcionalmente substituído" pode significar que uma dada porção química tem o potencial de conter outros grupos funcionais, mas não necessariamente possui quaisquer outros grupos funcionais.

[00157] O termo "arila" pode referir-se a grupos hidrocarboneto aromáticos cíclicos que têm 1 a 2 anéis aromáticos, incluindo grupos monocíclicos ou bicíclicos tal como fenila, bifenila ou naftila. Onde contêm dois anéis aromáticos (bicíclicos, etc.), os anéis aromáticos do grupo arila podem ser unidos em um único ponto (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-C₆ alquila, -C₁-C₆ alquila, -OC₂-C₆ alquenila, -OC₂-C₆ alquinila, -C₂-C₆ alquenila, -C₂-C₆ alquinila, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ alquila, -C(O)C₁-C₆ alquila, -OC(O)OC₁-C₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquil), -N(C₁-C₆ alquil)₂, -S(O)₂-C₁-C₆ alquila, -S(O)NHC₁-C₆ alquila, e -S(O)N(C₁-C₆ alquil)₂. Os substituintes podem eles próprios ser opcionalmente substituídos.

[00158] A menos que especificamente definido de outro modo, "heteroarila" pode significar um radical aromático monocíclico monovalente ou multivalente ou um radical aromático policíclico de 5 a 24 átomos no anel, contendo um ou mais heteroátomos no anel selecionados de N, S, P e O, os átomos restantes do anel sendo C. Heteroarila como aqui definido também pode significar um grupo heteroaromático bicíclico em que o heteroátomo é selecionado de N, S, P e O. O termo também pode incluir múltiplos sistemas de anéis condensados que têm pelo menos um tal anel aromático, cujos múltiplos sistemas de anel condensados são descritos abaixo. O termo também pode incluir múltiplos sistemas de anel 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-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por exemplo, 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 anel condensado múltiplo. Os anéis do sistema de anel condensado múltiplo podem ser conectados

uns aos outros através de ligações fundidas, espiro e em ponte, quando permitido pelos requisitos de valência. Deve ser entendido que os anéis individuais do sistema de anel condensado múltiplo podem ser conectados em qualquer ordem em relação um ao outro. Deve também ser entendido que o ponto de ligação de um sistema de anel condensado múltiplo (como definido acima para uma heteroarila) pode estar em qualquer posição do sistema de anel condensado múltiplo incluindo uma porção heteroarila, heterociclo, arila ou carbociclo do sistema de anel condensado múltiplo e em qualquer átomo adequado do sistema de anel condensado múltiplo incluindo um átomo de carbono e heteroátomo (por exemplo, um nitrogênio). O radical aromático pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, porém, não estão limitados a, furila, tienila, pirrolila, piridila, pirazolila, pirimidinila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, pirazinila, indolila, tiofen-2-ila, quinolila, benzopiranila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, benzo[d]imidazolila, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolila, triazinila, imidazo[1,2-b]pirazolila, furo[2,3-c]piridinila, imidazo[1,2-a]piridinila, indazolila, 1-metil-1H-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-hidropirrolo[1,2-a]pirimidinila, 3,4-di-hidro-2H-1λ²-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno,

piridina-2-ona, furo[3,2-c]piridinila, furo[2,3-c]piridinila, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinila, 2-metilbenzo[d]oxazolila, 1,2,3,4-tetra-hidropirrol[1,2-a]pirimidila, 2,3-di-hidrobenzofuranila, benzo[oxazolila, benzoisoxazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]oxazolila, 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-1H-benzo[d][1,2,3]triazolila, imidazo[1,2-a]pirimidinila, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinila, quinoxalinila, benzo[c][1,2,5]tiadiazolila, 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-tetra-hidropirazolo[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.

[00159] "Alquila" pode referir-se a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. Os grupos C₁-C₆ alquila contêm 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de um grupo C₁-C₆ alquila pode incluir, porém, não está limitado à, metila, etila, propila, butila, pentila, isopropila, isobutila, sec-butila e terc-butila, isopentila e neopentila.

[00160] O termo "alquenila" pode significar um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado tendo cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Certos grupos alquenila podem ter cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado pode significar que um ou mais grupos alquila inferior, tal como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia de alquenila linear. Grupos alquenila exemplificativos incluem, 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.

[00161] O termo "alquinila" pode significar um grupo hidrocarboneto

alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado tendo cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Certos grupos alquinila podem ter cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado pode significar que um ou mais grupos alquila inferior, tal como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia de alquinila linear. Grupos alquinila exemplares podem incluir, porém, não estão limitados a, 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.

[00162] O termo "cicloalquila" pode significar anéis de carbono saturado monocíclico ou policíclico contendo 3-18 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila podem incluir, sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptanila, ciclooctanila, 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 ligado por ponte (por exemplo, norbornano).

[00163] O termo "cicloalquenila" pode significar anéis de carbono insaturados, não aromáticos, monocíclicos contendo 4-18 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquenila podem incluir, sem limitação, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila, ciclooctenila e norborenila. Uma C₄-C₈ cicloalquenila é um grupo cicloalquenila contendo entre 4 e 8 átomos de carbono.

[00164] Em algumas modalidades, os termos "heterociclila" ou "heterocicloalquila" ou "heterocicla" podem referir-se a anéis monocíclicos ou policíclicos com 3 a 24 membros contendo carbono e heteroátomos selecionados dentre oxigênio, fósforo, nitrogênio e enxofre e em que não há π elétrons deslocalizados (aromaticidade) compartilhados entre o carbono ou heteroátomos no anel. Anéis

heterociclila podem incluir, porém, não estão limitados a, oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, piranila, tiopiranila, tetra-hidropiranila, dioxalinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S-dióxido, piperazinila, azepinila, oxepinila, diazepinila, tropanila e homotropanila. Um anel heterociclila ou heterocicloalquila pode também ser fundido ou ligado por ponte, por exemplo, pode ser um anel bicíclico.

[00165] Em algumas modalidades, "heterociclila" ou "heterocicloalquila" ou "heterociclo" pode ser um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, contendo 3-24 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que de outra maneira indicado, ser ligado por carbono ou nitrogênio, em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)- ou um átomo de enxofre no anel pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. "Heterociclica" pode ser um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado contendo 5 ou 6 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido dentre nitrogênio, enxofre ou oxigênio, o qual, a menos que de outra maneira indicado, pode estar ligado por carbono ou nitrogênio, em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)- ou um átomo de enxofre no anel pode ser opcionalmente oxidado para formar S-óxido(s). Exemplos não limitantes e valores adequados do termo "heterociclila" podem incluir tiazolidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2-pirrolidonila, 2,5-dioxopirrolidinila, 2-benzoxazolinonila, 1,1-dioxotetrahidrotienila, 2,4-dioxoimidazolidinila, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinil), 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,

benzotienila, tetra-hidropiranila, piperidila, 1-oxo-1,3-di-hidroisoindolila, piperazinila, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetra-hidropiranila, 1,3-dioxolanilo, 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.

[00166] Quando aqui usado, o termo "halo" ou "halogênio" pode significar um grupo flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00167] O termo "carbonila" pode referir-se a um grupo funcional compreendendo um átomo de carbono ligado duplamente a um átomo de oxigênio. Pode ser abreviado aqui como "oxo", como C(O), ou como C=O.

[00168] "Espirociclo" ou "espirocíclico" pode significar sistemas de anel bicíclico carbogênico com ambos os anéis ligados através de um único átomo. O anel pode ser diferente em tamanho e natureza, ou idêntico em tamanho e natureza. Os 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 de um espirociclo podem ser fundidos a outro anel carbocíclico, heterocíclico, aromático ou heteroaromático. Um ou mais átomos de carbono no espirociclo podem ser substituídos por 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 átomos de carbono podem ser substituídos por um heteroátomo.

[00169] O termo "heterociclo espirocíclico", "espiro-heterociclila" ou "espiro-heterociclo" é entendido como significando possivelmente 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

dentre N, O, S e P.

[00170] A descrição também inclui composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos descritos e um veículo farmacêuticamente aceitável. Quando aqui usado, "veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável" Pode incluir sem limitação qualquer adjuvante, veículo, excipiente, deslizando, agente edulcorante, diluente, conservante, tinta/corante, realçador de sabor, tensoativo, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizador, agente isotônico, solvente, tensoativo ou emulsificante que foi aprovado pela United States Food and Drug Administration como sendo aceitável para uso em seres humanos ou animais domésticos.

[00171] A descrição pode incluir sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Os "sais farmacêuticamente aceitáveis" representativos podem incluir, por exemplo, sais solúveis em água e insolúveis em água, tais como sais de acetato, ansonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-dissulfonato), benzenossulfonato, benzonato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, butirato, cálcio, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, clavulário, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gliconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnésio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglicamina amônio, 3-hidróxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, 1,1-meteno-bis-2-hidróxi-3-naftoato, eimbonato, pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenossulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfossalicilato, suramato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiiodeto e valerato.

[00172] "Sal farmaceuticamente aceitável" também inclui sais de adição de ácido e base. "Sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável" pode referir-se aos sais que mantêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejadas, e que podem ser formadas com ácidos inorgânicos tais como, porém, não limitados a ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos 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 cinâmico, 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 glicurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, 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.

[00173] "Sal de adição de base farmaceuticamente aceitável" pode referir-se aos sais que mantêm a eficácia biológica e as propriedades 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 de uma base orgânica ao ácido livre. Os 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 a, 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 troca iônica básicas, tais como amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glicosamina, metilglicamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina e similares.

[00174] O termo "tautômeros" pode referir-se a um conjunto de compostos que têm o mesmo número e tipo de átomos, porém, diferem-se na conectividade de ligação e estão em equilíbrio um com o outro. Um "tautômero" é um único membro deste conjunto de compostos. Tipicamente, um único tautômero é desenhado, porém, pode ser entendido que esta estrutura única pode representar todos os possíveis tautômeros que possam existir. Exemplos incluem tautomerismo de enol-cetona. Quando uma cetona é retirada, pode ser entendido que ambas as formas de enol e cetona são parte da descrição.

[00175] A descrição pode incluir profármacos dos compostos aqui descritos. O termo "profármaco", quando usado nesta descrição, pode

significar um composto que é convertível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise) a um composto descrito. Além disso, quando aqui usado, 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 quimicamente ou biologicamente (isto é, utilizando uma enzima).

[00176] A descrição pode incluir solvatos dos compostos aqui descritos. O termo "solvato" pode referir-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto e solvente. Tais solventes para o propósito da descrição podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados podem incluir, porém, não estão limitados a, água, MeOH, EtOH e AcOH. Os solvatos em que a água é a molécula de solvente são tipicamente referidos como hidratos. Os hidratos podem incluir composições contendo quantidades estequiométricas de água, bem como composições contendo quantidades variáveis de água.

[00177] A descrição pode incluir isômeros dos compostos aqui descritos. O termo "isômero" pode referir-se a compostos que têm a mesma composição e peso molecular, porém, diferem-se nas 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). No que diz respeito aos estereoisômeros, os compostos da presente descrição podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros ou diastereômeros individuais.

[00178] A descrição pode incluir estereoisômeros dos compostos aqui descritos. O termo "estereoisômeros" pode referir-se ao conjunto

de compostos que têm o mesmo número e tipo de átomos e compartilham a mesma ligação entre estes átomos, porém, diferem-se na estrutura tridimensional. O termo "estereoisômero" pode referir-se a qualquer membro deste conjunto de compostos. Por exemplo, um estereoisômero pode ser um enantiômero ou um diastereômero.

[00179] Além disso, a presente descrição pode abranger todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se um composto da presente descrição incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, ambas as formas cis e trans, bem como misturas, são abrangidas no escopo da descrição. Se o composto contiver uma ligação dupla, o substituinte pode estar na configuração E ou Z. Se o composto contiver uma cicloalquila dissustituída, o substituinte de cicloalquila pode ter uma configuração cis ou trans.

[00180] O termo "enantiômeros" pode referir-se a um par de estereoisômeros que são imagens refletidas não sobreponíveis entre si. O termo "enantiômero" pode referir-se a um único membro deste par de estereoisômeros. O termo "racêmico" pode referir-se a uma mistura de 1:1 de um par de enantiômeros. A descrição pode incluir enantiômeros dos compostos aqui descritos. Cada composto aqui descrito inclui todos os enantiômeros que estão em conformidade com a estrutura geral do composto. Os compostos podem estar em uma forma racêmica ou enantiomericamente pura ou em 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*). Em ainda outras modalidades, os compostos podem ser os enantiômeros (+) ou (-).

[00181] Em algumas modalidades, os compostos e composições da descrição podem ser enriquecidos para fornecer predominantemente um enantiômero de um composto aqui descrito. Uma mistura enantiomericamente enriquecida pode compreender, por exemplo,

pelo menos 60 por cento molar de um enantiômero, ou mais preferivelmente pelo menos 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 ou mesmo 100 por cento molar. Em algumas modalidades, o composto aqui descrito enriquecido em um enantiômero pode ser substancialmente livre do outro enantiômero, em que substancialmente livre pode significar que a substância em questão produz menos de 10%, ou menos de 5%, ou menos de 4%, ou menos de 3%, ou menos de 2%, ou menos de 1%, em comparação com a quantidade do outro enantiômero, por exemplo, na composição ou mistura de compostos. Por exemplo, se uma composição ou mistura de compostos contém 98 gramas de um primeiro enantiômero e 2 gramas de um segundo enantiômero, seria dito que contém 98% molar do primeiro enantiômero e apenas 2% molar do segundo enantiômero.

[00182] O termo "diastereômeros" pode referir-se ao conjunto de estereoisômeros que não podem tornar-se sobreponíveis por rotação em torno de ligações simples. Por exemplo, ligações duplas cis e trans, substituição endo e exo em sistemas de anel bicíclicos, e compostos contendo múltiplos centros estereogênicos com diferentes configurações relativas podem ser considerados como diastereoisômeros. O termo "diastereômero" pode referir-se a qualquer membro deste conjunto de compostos. Em alguns exemplos apresentados, a rotina sintética pode produzir um único diastereômero ou uma mistura de diastereômeros. A descrição pode incluir diastereômeros dos compostos aqui descritos.

[00183] Em algumas modalidades, os compostos e composições da descrição podem ser enriquecidos para fornecer predominantemente um diastereômero de um composto aqui descrito. Uma mistura diastereoisomericamente enriquecida pode compreender, por exemplo, pelo menos 60 por cento molar de um diastereômero, ou mais preferivelmente pelo menos 75, 99, 95, 96, 97, 98, 99, ou mesmo

100 por cento molar.

[00184] Os compostos aqui descritos incluem ainda todos os compostos isotopicamente farmaceuticamente aceitáveis. Um composto "isotopicamente" ou "radiorrotulado" pode ser um composto onde um ou mais átomos são repostos ou substituídos por um átomo com 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 aqui descritos, os átomos de hidrogênio são repostos ou substituídos por um ou mais deutério ou trício. Certos compostos isotopicamente marcados desta descrição, 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 este fim, tendo em vista a sua facilidade de incorporação e meios prontos de detecção. A substituição com isótopos mais pesados, tal como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os isótopos adequados que podem ser incorporados nos compostos aqui descritos incluem, porém, não estão limitados a ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito 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 emissores de pósitrons, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia por Emissão de Pósitrons (PET).

[00185] 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.

[00186] O termo "veículo", quando usado nesta descrição, pode abranger veículos, 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 no carregamento ou transporte de um agente farmacêutico de um órgão, ou parte do corpo, para outro órgão, ou parte do corpo de um indivíduo.

[00187] O termo "tratar" com relação a um indivíduo, pode referir-se a melhorar pelo menos um sintoma do distúrbio do indivíduo. O tratamento pode incluir curar, melhorar ou, pelo menos parcialmente, melhorar o distúrbio.

[00188] O termo "prevenir" ou "prevenção" em relação a um indivíduo pode referir-se a impedir que uma doença ou distúrbio aflija o indivíduo. A prevenção pode incluir tratamento profilático. Por exemplo, a prevenção pode incluir a administração ao indivíduo de um ou mais compostos aqui descritos antes de um indivíduo sofrer de uma doença e a administração impediria que o indivíduo seja afetado pela doença.

[00189] O termo "distúrbio" é utilizado nesta descrição e pode ser usado alternadamente com os termos doença, condição ou enfermidade, a menos que de outra maneira indicado.

[00190] O termo "administrar", "administrando" ou "administração" quando usado nesta descrição pode referir-se a administrar diretamente um ou mais compostos descritos ou um sal farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceitáveis de um ou mais compostos ou composições descritos ao indivíduo, que podem formar uma quantidade equivalente de um

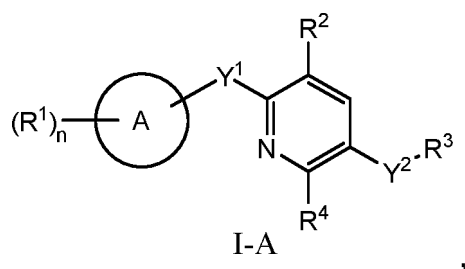
composto ativo dentro do corpo do indivíduo.

[00191] Um "paciente" ou "indivíduo" pode ser um mamífero, por exemplo, um humano, camundongo, rato, cobaia, cão, gato, cavalo, vaca, porco ou primata não humano, tal como um macaco, chimpanzé, babuíno ou rhesus.

Compostos da Descrição

[00192] Os compostos da descrição incluem compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros de qualquer um dos anteriores.

[00193] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I, o composto é de Fórmula I-A:



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

[00194] A é arila;

[00195] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00196] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y² é ligada ao R³;

[00197] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -OH, halogênio, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -

$\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 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;

[00198] R^2 é $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00199] 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;

[00200] 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 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00201] R^3 é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, ou $-\text{NH}_2$; ou

[00202] R^3 pode combinar 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, $-\text{OH}$, ou $-\text{NH}_2$;

[00203] R^4 é $-\text{H}$, $-\text{D}$, ou $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, halogênio, ou oxo; ou

[00204] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00205] R^5 e R^6 são 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, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halogênio, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

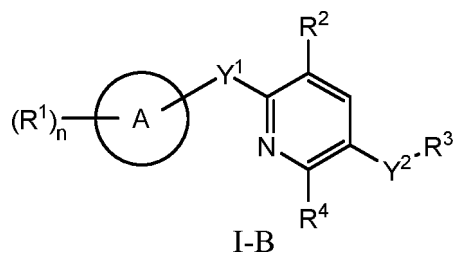
[00206] R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, 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 $-\text{CN}$;

[00207] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5

ou 6; e

[00208] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00209] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I, o composto é de Fórmula I-B:



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

[00210] A é heteroarila;

[00211] Y^1 é -S- ou uma ligação direta;

[00212] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[00213] 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, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, ou heteroarila;

[00214] R^2 é $-OR^b$, -CN, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8

cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 $-OH$, 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00215] 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;

[00216] 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 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00217] R^3 é $-C_1-C_6$ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$; ou

[00218] R^3 pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00219] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00220] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

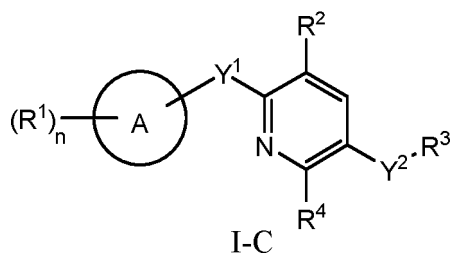
[00221] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00222] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00223] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00224] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00225] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I, o composto é de Fórmula I-C:



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

[00226] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00227] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00228] 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-, -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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y² é ligada ao R³;

[00229] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -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;

[00230] R² é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00231] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00232] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00233] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00234] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00235] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00236] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -

D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00237] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00238] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00239] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00240] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00241] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-C, Y² é -(CR^a₂)_m-. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-C, Y² é -NR^a-. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-C, Y¹ é -S-. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-C, Y¹ é uma ligação direta.

[00242] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica.

Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, A é piridinila.

[00243] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00244] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-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 I-C, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00245] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00246] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R^a é -H.

[00247] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00248] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -

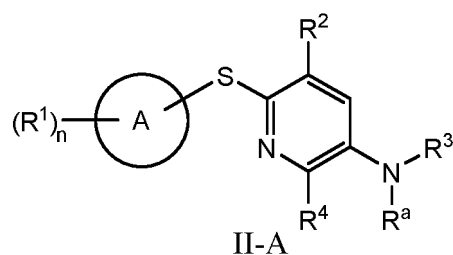
NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00249] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00250] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

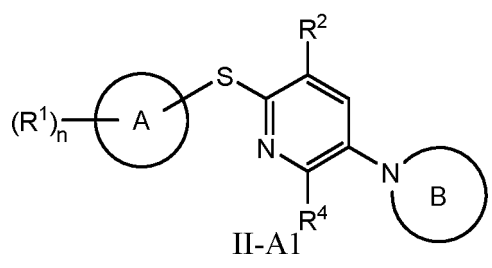
[00251] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-C, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00252] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-A:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

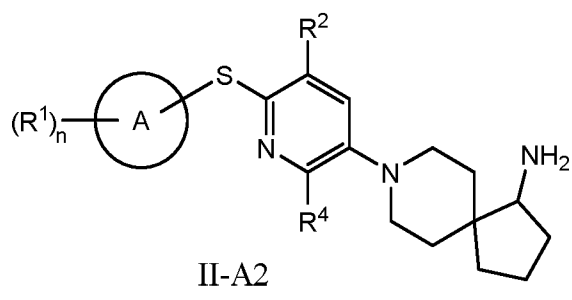
[00253] Em uma ou mais modalidades dos compostos da Fórmula II-A, o composto é de Fórmula II-A1:



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

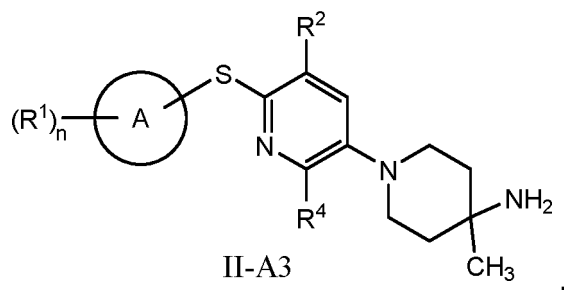
[00254] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00255] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-A, o composto é de Fórmula II-A2:



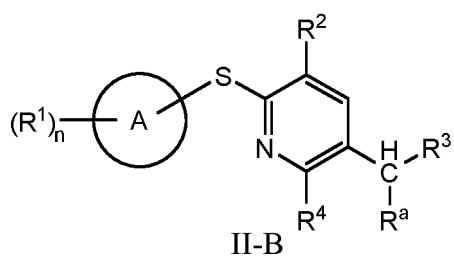
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00256] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-A, o composto é de Fórmula II-A3:



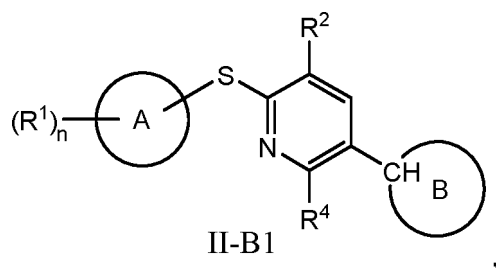
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00257] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-B:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00258] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é de Fórmula II-B1:

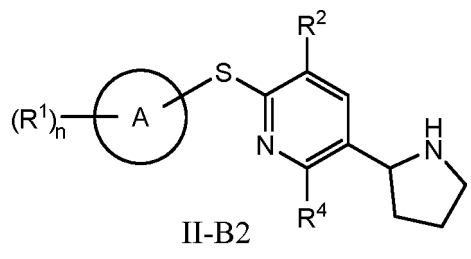


e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que:

[00259] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou

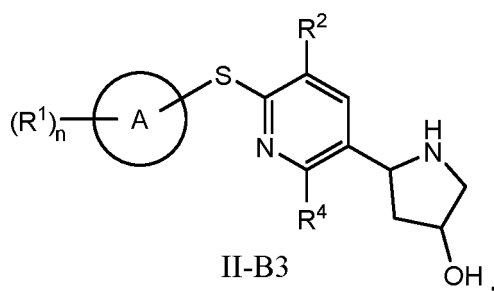
espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00260] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é de Fórmula II-B2:



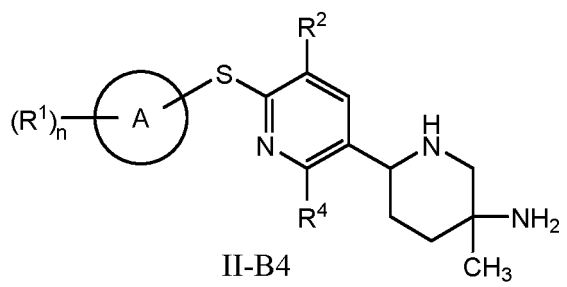
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00261] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é de Fórmula II-B3:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

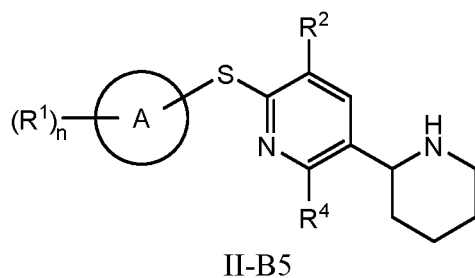
[00262] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é de Fórmula II-B4:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

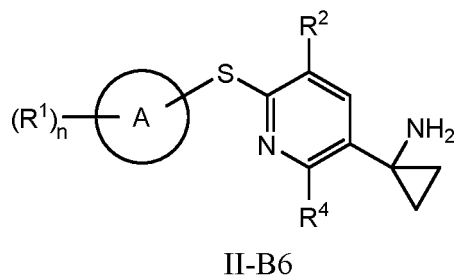
[00263] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula

II-B, o composto é de Fórmula II-B5:



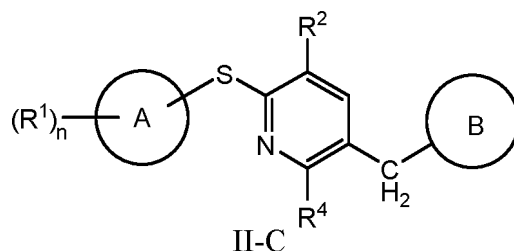
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00264] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-B, o composto é de Fórmula II-B6:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00265] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-C:

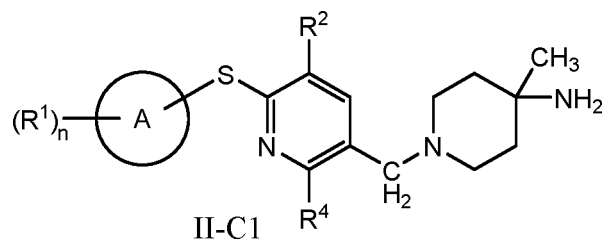


e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que:

[00266] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂

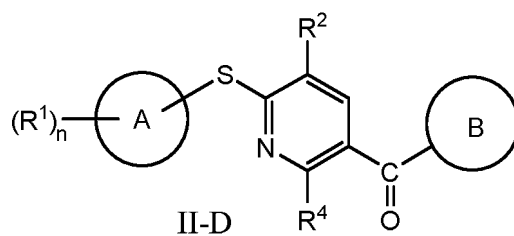
[00267] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula

II-C, o composto é de Fórmula II-C₁:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

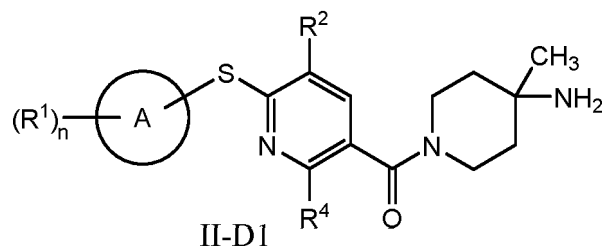
[00268] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-D:



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

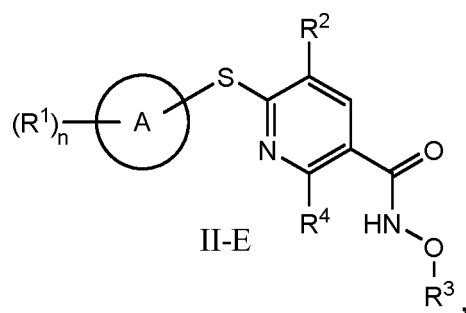
[00269] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00270] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-D, o composto é de Fórmula II-D1:



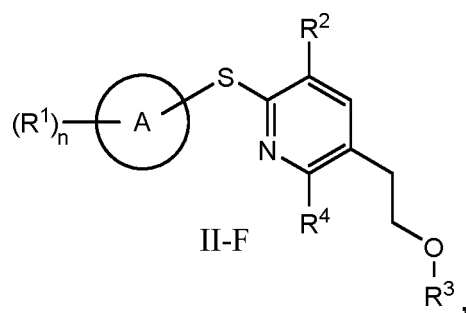
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00271] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-E:



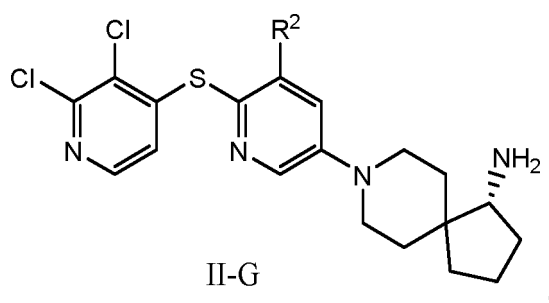
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00272] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-F:



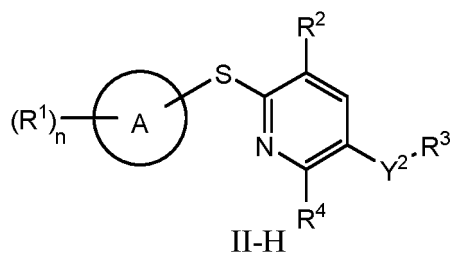
e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00273] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-G:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos, em que R² é uma arila ou heteroarila.

[00274] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II, o composto é de Fórmula II-H:



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

[00275] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00276] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[00277] 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 $-OH$, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arila, ou heteroarila;

[00278] R^2 é $-OH$, $-CN$, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8 cicloalquenila, $-C_2$ - C_6 alquinila, $-C_3$ - C_8 cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00279] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00280] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00281] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00282] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00283] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00284] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆

alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[00285] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[00286] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00287] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00288] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é substituído com um ou mais $-OH$. Em certas tais modalidades, R^4 é $-CH_2-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^4 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^4 é $-C_1-C_6$ haloalquila ou $-C_1-C_6$ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

[00289] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-H, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula II-H, Y^2 é $-NR^a$.

[00290] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é uma monocíclica ou policíclicacicloalquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é heteroarila

monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, A é piridinila.

[00291] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00292] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, 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 II-H, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00293] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00294] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R^a é -H.

[00295] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00296] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para

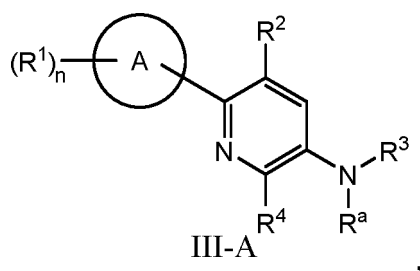
formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00297] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00298] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

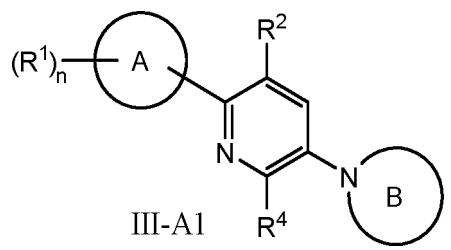
[00299] Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula II-H, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00300] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III, o composto é de Fórmula III-A:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

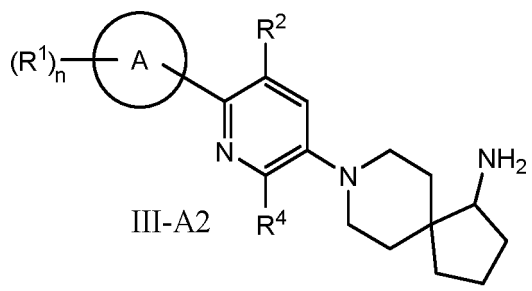
[00301] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-A, o composto é de Fórmula III-A1:



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

[00302] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais - C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

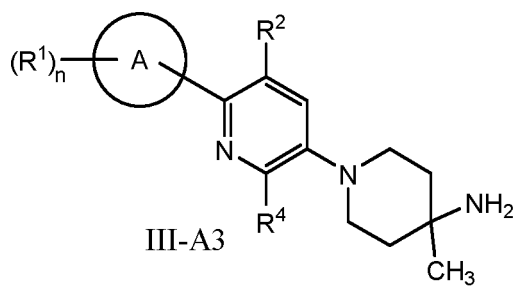
[00303] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-A, o composto é de Fórmula III-A2:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

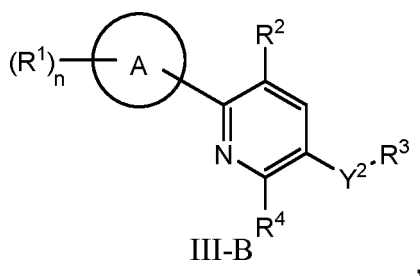
[00304] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula

III-A, o composto é de Fórmula III-A3:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00305] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III, o composto é de Fórmula III-B:



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

[00306] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00307] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y² é ligada ao R³;

[00308] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -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;

[00309] R² é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00310] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00311] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00312] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -

NH₂;

[00313] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00314] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00315] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00316] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00317] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00318] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00319] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B,

R^4 é $-C_1-C_6$ haloalquila ou $-C_1-C_6$ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

[00320] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-B, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula III-B, Y^2 é $-NR^a-$.

[00321] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é uma arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, A é piridinila.

[00322] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00323] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, 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 III-B, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

[00324] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R^2 é metila.

[00325] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^a é $-H$.

[00326] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a

12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00327] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

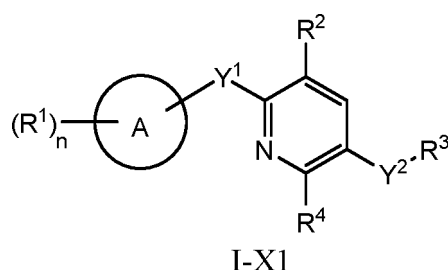
[00328] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, ou $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

[00329] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, ou $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

[00330] Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a

juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, ou $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula III-B, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

[00331] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-X, o composto é de Fórmula I-X1:



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

[00332] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00333] Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta;

[00334] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00335] 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, $-NO_2$ -, $-CN$ -, $-NR^5R^6$ -, $-SR^5$ -, $-S(O)_2NR^5R^6$ -, $-S(O)_2R^5$ -, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ -, $-NR^5S(O)_2R^6$ -, $-S(O)NR^5R^6$ -, $-S(O)R^5$ -,

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

[00336] R^2 é $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00337] 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;

[00338] R^3 é $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, ou $-\text{NH}_2$; ou

[00339] R^3 pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00340] R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00341] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

[00342] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00343] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00344] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00345] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00346] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é substituído com um ou mais $-OH$. Em certas tais modalidades, R^4 é $-CH_2-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^4 é $-H$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^4 é $-C_1-C_6$ haloalquila ou $-C_1-C_6$ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

[00347] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-X1, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-X1, Y^2 é $-NR^a-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-X1, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-X1, Y^1 é uma ligação direta.

[00348] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, A é piridinila.

[00349] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00350] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, 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 I-X1, R^1 é independentemente, em cada

ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00351] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00352] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^a é -H.

[00353] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

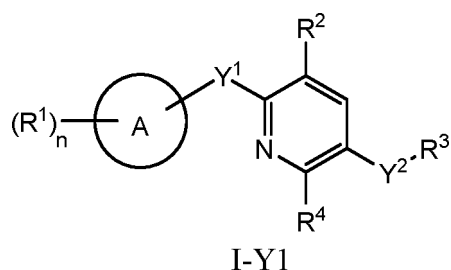
[00354] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00355] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, ou -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00356] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, ou $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

[00357] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, ou $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-X1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$.

[00358] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y, o composto é de Fórmula I-Y1:



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

[00359] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00360] Y^1 é $-S-$ ou uma ligação direta;

[00361] 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00362] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -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;

[00363] R² é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00364] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00365] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00366] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[00367] R³ pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00368] R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída

com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00369] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

[00370] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00371] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00372] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00373] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00374] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00375] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y1, Y^2 é $-(CR^{a_2})_m-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y1, Y^2 é $-NR^a-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y1, Y^1 é $-S-$. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y1, Y^1 é uma ligação direta.

[00376] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, A é piridinila.

[00377] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00378] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, 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 I-Y1, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

[00379] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R^2 é $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R^2 é metila.

[00380] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R^a é $-H$.

[00381] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a

12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00382] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00383] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente

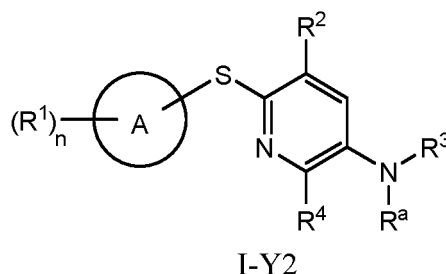
substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00384] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00385] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -

CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00386] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y ou I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y2:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00387] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, A é piridinila.

[00388] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00389] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, 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 I-Y2, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00390] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00391] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00392] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00393] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em

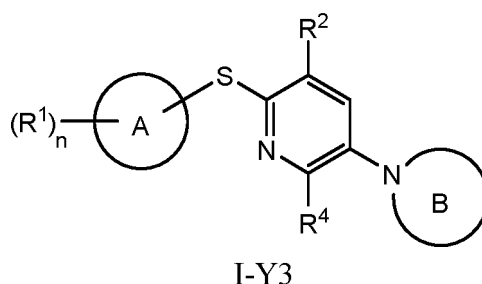
uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00394] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00395] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y2, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para

formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00396] Em uma ou mais modalidades dos compostos da Fórmula I-Y ou I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y3:



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

[00397] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em certas tais modalidades, o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00398] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, A é piridinila.

[00399] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, n é independentemente, em cada

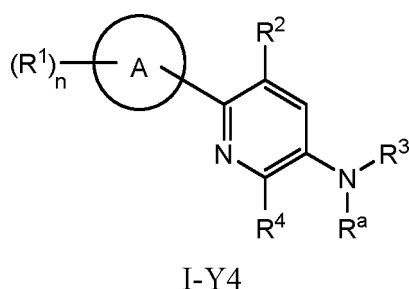
ocorrência, 1 ou 2.

[00400] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, 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 I-Y3, R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

[00401] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^2 é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R^2 é metila.

[00402] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, $-NH_2$, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R^4 é $-CH_2-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^4 é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^4 é $-C_1-C_6$ haloalquila ou $-C_1-C_6$ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y3, R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

[00403] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y ou I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y4:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos.

[00404] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, A é arila monocíclica ou policíclica. Em

uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, A é piridinila.

[00405] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00406] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, 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 I-Y4, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00407] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00408] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00409] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4,

R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

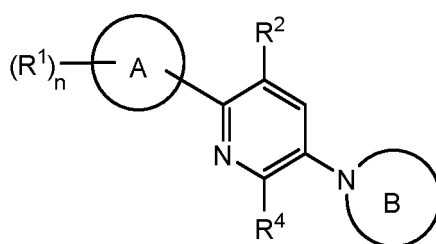
[00410] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00411] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00412] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y4, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00413] Em uma ou mais modalidades dos compostos da Fórmula I-Y ou I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y5:



I-Y5

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

[00414] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em certas tais modalidades, o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00415] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, A é piridinila.

[00416] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00417] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, 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 I-Y5, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00418] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00419] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R⁴

é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y5, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00420] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é arila monocíclica ou policíclica;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00421] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é fenila;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros

monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e

f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00422] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é heteroarila monocíclica ou policíclica;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;

d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e

f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00423] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é piridinila;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;

d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e

f) R^4 é $-\text{CH}_2\text{-OH}$.

[00424] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é arila monocíclica ou policíclica;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou $-\text{NH}_2$;

d) R^2 é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, -OH, ou $-\text{NH}_2$; e

f) R^4 é $-\text{CH}_2\text{-OH}$.

[00425] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é fenila;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou $-\text{NH}_2$;

d) R^2 é uma $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, -OH, ou $-\text{NH}_2$; e

f) R^4 é $-\text{CH}_2\text{-OH}$.

[00426] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-

Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é heteroarila monocíclica ou policíclica;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00427] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y2 ou I-Y4 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é piridinila;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com uma ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00428] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é arila monocíclica ou policíclica;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) B é um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00429] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é fenila;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) B é um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00430] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

- a) A é heteroarila monocíclica ou policíclica;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;

d) R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou $-OH$;

e) B é um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$; e

f) R^4 é $-CH_2-OH$.

[00431] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é piridinila;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou $-NH_2$;

d) R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou $-OH$;

e) B é um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou $-NH_2$; e

f) R^4 é $-CH_2-OH$.

[00432] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é arila monocíclica ou policíclica;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou $-NH_2$;

d) R^2 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou $-OH$;

e) B é um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-C_1-C_6$ alquila, $-OH$, ou -

NH₂; e

f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00433] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é fenila;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;

d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) B é um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e

f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00434] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes aspectos:

a) A é heteroarila monocíclica ou policíclica;

b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;

c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;

d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;

e) B é um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e

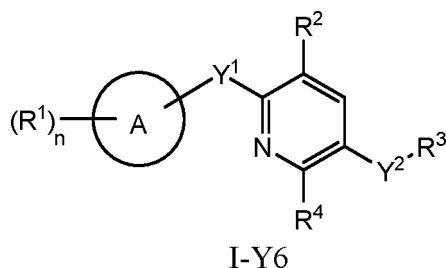
f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00435] A presente descrição fornece um composto de Fórmula I-Y3 ou I-Y5 tendo um, dois, três, quatro ou mais dos seguintes

aspectos:

- a) A é piridinila;
- b) n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2;
- c) R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, ou -NH₂;
- d) R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, ou -OH;
- e) B é um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; e
- f) R⁴ é -CH₂-OH.

[00436] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y ou Formula I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y6:



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

[00437] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00438] Y¹ é -S-;

[00439] Y² é -NR^a-; em que a ligação no lado esquerdo de Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00440] R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -

CF₃,

-CHF₂, ou -CH₂F;

[00441] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

[00442] R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

[00443] R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00444] R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

[00445] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00446] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00447] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R² é -C₁-C₆ alquila. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00448] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, A é piridinila.

[00449] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, n é

independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00450] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, 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 I-Y6, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00451] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

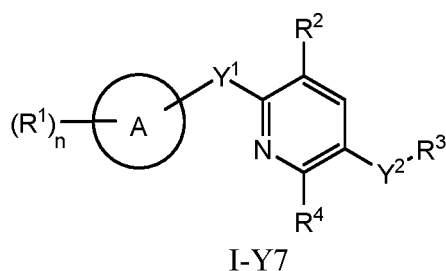
[00452] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00453] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos

combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00454] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y6, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00455] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Y ou Formula I-Y1, o composto é de Fórmula I-Y7:



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

[00456] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00457] Y¹ é uma ligação direta;

[00458] Y² é -NR^a-; em que a ligação no lado esquerdo de Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00459] R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00460] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

[00461] R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

[00462] R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00463] R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

[00464] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00465] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00466] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R² é -C₁-C₆ alquila. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00467] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, A é piridinila.

[00468] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, n é

independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00469] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, 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 I-Y7, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00470] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

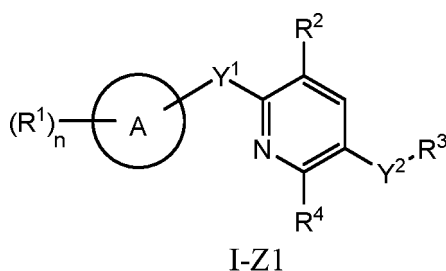
[00471] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00472] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos

combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00473] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Y7, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂.

[00474] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Z, o composto é de Fórmula I-Z1:



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

[00475] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00476] Y¹ é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

[00477] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel

de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00478] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -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;

[00479] R^2 é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, F, Br, I, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00480] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00481] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-

C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00482] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[00483] R³ pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00484] R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00485] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila

monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

[00486] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00487] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00488] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00489] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00490] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R⁴ é -C₁-C₆ alquila, que é substituído com um ou mais -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂-OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R⁴ é -C₁-C₆ haloalquila ou -C₁-C₆ hidroxialquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R⁴ é -CF₂OH ou -CHFOH.

[00491] Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Z1, Y² é -(CR^a₂)_m-. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Z1, Y² é -NR^a-. Em uma ou mais modalidades dos

compostos de Fórmula I-Z1, Y¹ é -S-. Em uma ou mais modalidades dos compostos de Fórmula I-Z1, Y¹ é uma ligação direta.

[00492] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, A é piridinila.

[00493] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, ou 3. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, n é independentemente, em cada ocorrência, 1 ou 2.

[00494] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, 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 I-Z1, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00495] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R² é uma opcionalmente substituído -C₁-C₆ alquila. Em certas tais modalidades, R² é metila.

[00496] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é

opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00497] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00498] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila ou -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R³ e R^a

juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00499] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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 ou $-NH_2$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00500] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^a é $-H$.

[00501] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I-Z1, R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00502] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12

membrs. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é arila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é fenila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, A é piridinila.

[00503] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é -S-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta.

[00504] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² é -NR^a-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² é -(CR^a₂)_m-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² é -C(O)-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² é -C(R^a)₂NH- ou -(CR^a₂)_mO-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² 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, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² 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-. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y² é -C(O)O-, -OC(O)-, ou -OC(O)O-.

[00505] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, selecionado a partir de -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, -OH, -CN, e -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, selecionado a partir de -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, -OH, e -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-

Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, selecionado a partir de -H, -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, halogênio, e -NR⁵R⁶. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, selecionado a partir de -H, metila, flúor, cloro, bromo, e -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, selecionado a partir de -H, metila, flúor, cloro, e -NH₂. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou halogênio. Em certas tais modalidades, the halogênio é cloro. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H ou -NH₂.

[00506] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em certas tais modalidades, a -C₁-C₆ alquila é metila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -CN. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma -C₂-C₆ alquenila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma -C₄-C₈ cicloalquenila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma -C₂-C₆ alquinila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -C₃-C₈ cicloalquila isopcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é arila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma heterociclila opcionalmente substituída contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O. Em uma

ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é uma heteroarila opcionalmente substituída contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O.

[00507] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a é -OH. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a é uma -C₃-C₈ cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída.

[00508] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^b é H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^b é uma C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^b é uma -C₃-C₈ cicloalquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^b é uma -C₂-C₆ alquenila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^b é uma heterociclila opcionalmente substituída contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O.

[00509] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R³ é uma -C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R³ é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R³ é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R³ é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00510] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R⁴ é -H. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X,

I-Y, ou I-Z, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^4 é $-C_1-C_6$ alquila substituída com $-OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^4 é $-CH_2OH$. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$,

[00511] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00512] Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a e R^4 juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar uma cicloalquila de 3 a 12 membros monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída. Em uma ou mais modalidades de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^a e R^4 juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico opcionalmente substituído.

[00513] Em uma variação de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila e R^4 é H. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila e R^4 é $-C_1-C_6$ alquila. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R^2 é $-C_1-C_6$ alquila e R^4 é $-C_1-C_6$

alquila substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -C₁-C₆ alquila e R⁴ é -C₁-C₆ alquila substituída com -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂OH.

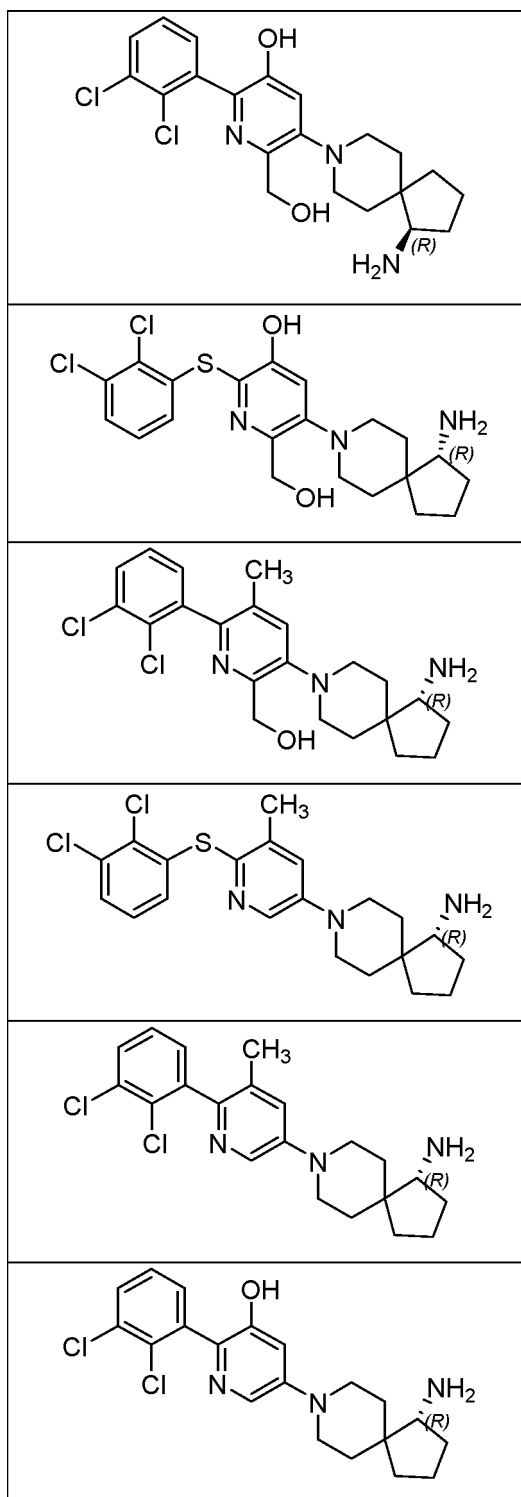
[00514] Em uma variação de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -OH e R⁴ é H. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -OH e R⁴ é -C₁-C₆ alquila. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -OH e R⁴ é -C₁-C₆ alquila substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, R² é -OH e R⁴ é -C₁-C₆ alquila substituída com -OH. Em certas tais modalidades, R⁴ é -CH₂OH.

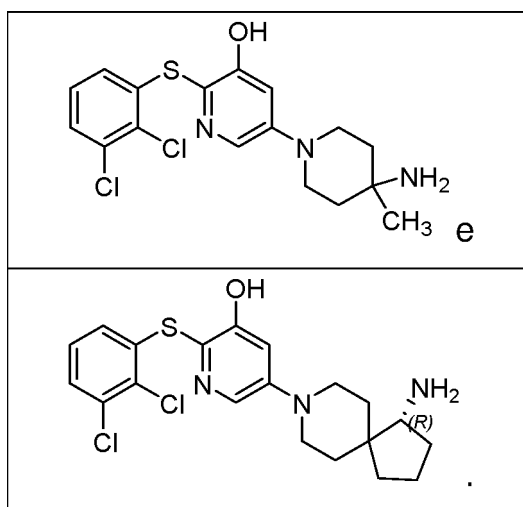
[00515] Em uma variação de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é arila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é fenila. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é S e A é piridinila.

[00516] Em uma variação de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta e A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta e A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta e A é arila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta e A é heteroarila monocíclica ou policíclica. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma ligação direta e A é fenila. Em certos exemplos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z, Y¹ é uma

ligação direta e A é piridinila.

[00517] Em uma ou mais modalidades, um composto da presente descrição (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z) pode ser selecionado a partir de:

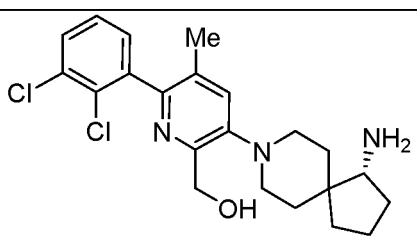
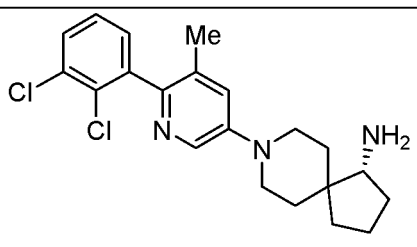
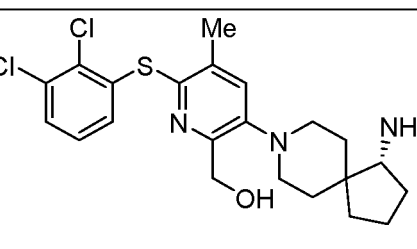
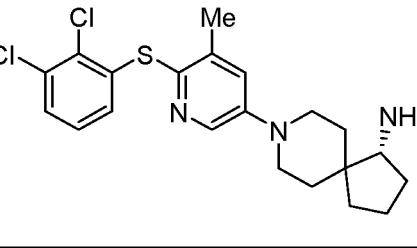
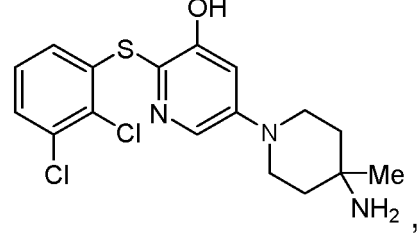
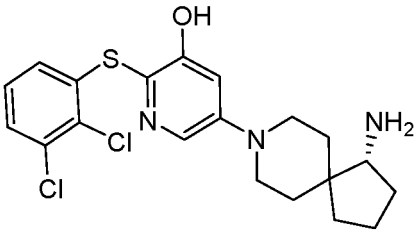


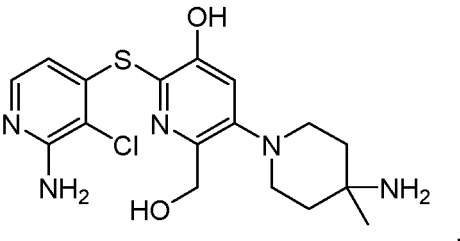
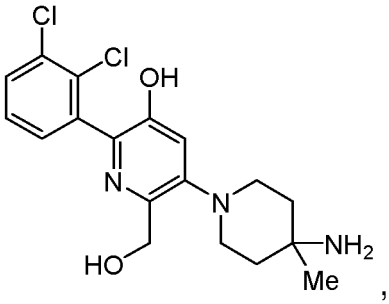
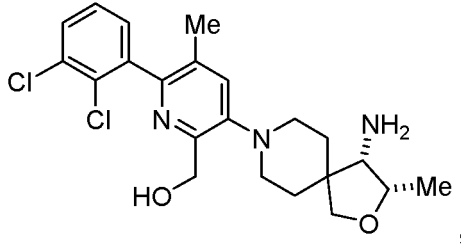
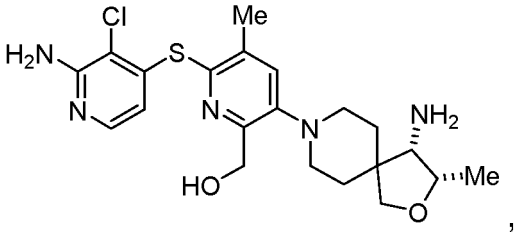
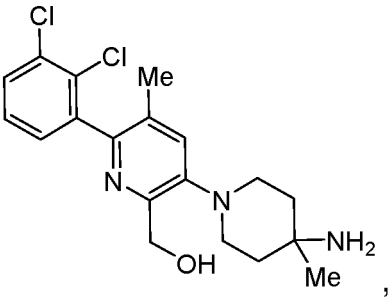
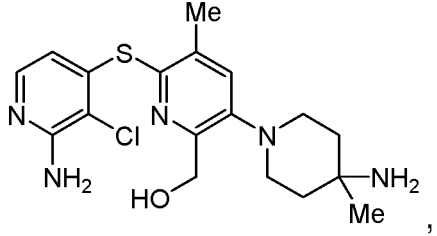


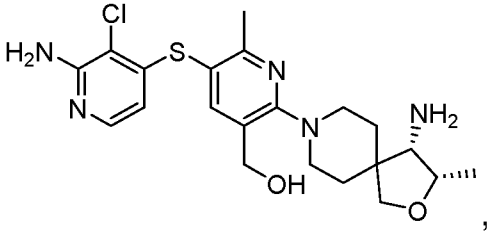
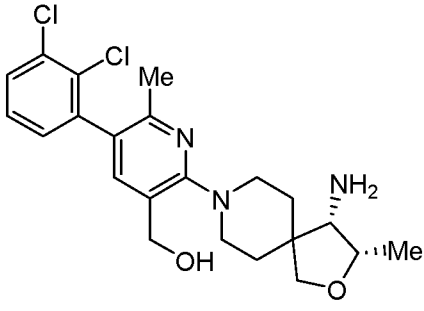
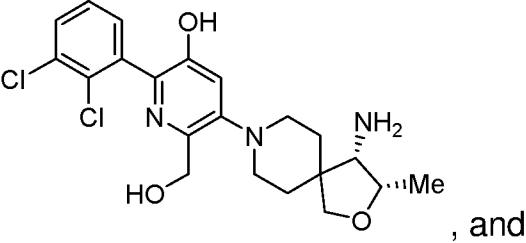
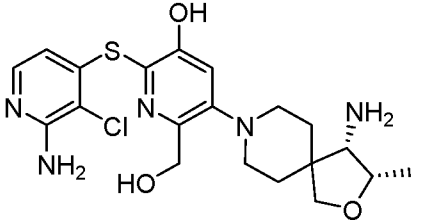
e sais farmacologicamente aceitáveis, pro-fármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros de qualquer um dos precedentes.

[00518] Em uma ou mais modalidades, um composto da presente descrição (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y, ou I-Z) pode ser selecionado a partir de :

Exemplo	
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	

10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	

Métodos de Sintetizar os Compostos Descritos

[00519] Os compostos da presente descrição podem ser feitos por uma variedade de métodos, incluindo química padrão. Rotinas sintéticas adequadas são descritas nos esquemas abaixo indicados.

[00520] Os compostos de qualquer uma das fórmulas descritas aqui podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica da síntese orgânica como estabelecido em parte pelos seguintes esquemas sintéticos e exemplos. Nos esquemas descritos abaixo, é bem entendido que os grupos protetores para grupos sensíveis ou reativos são empregados sempre que necessário de acordo com princípios gerais ou química. Os grupos protetores são manipulados de acordo com métodos padrão da síntese orgânica (T. W. Greene e P.G. M.

Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese do composto utilizando métodos que são facilmente evidentes para os versados na técnica. Os processos de seleção, bem como as condições de reação e a ordem da sua execução, devem ser consistentes com a preparação dos compostos da presente descrição.

[00521] Os versados na técnica reconhecerão se existe um estereocentro em qualquer dos compostos da presente descrição. Consequentemente, a presente descrição pode incluir ambos os estereoisômeros possíveis (a menos que especificado na síntese) e inclui não apenas compostos racêmicos, porém, também os enantiômeros individuais e/ou diastereômeros também. Quando um composto é desejado como um enantiômero ou diastereômero único, 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 e L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

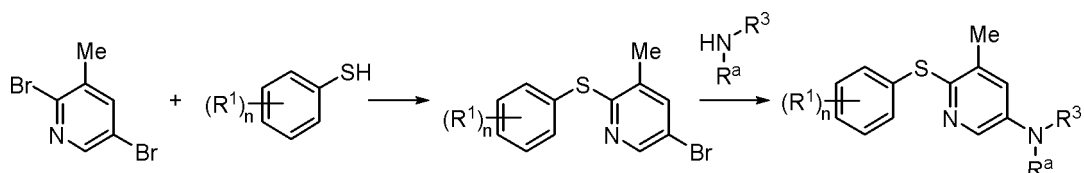
Preparação de Compostos

[00522] Os compostos aqui descritos podem ser feitos a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis ou sintetizados usando processos orgânicos, inorgânicos e/ou enzimáticos conhecidos.

[00523] Os compostos da presente descrição podem ser preparados de várias maneiras bem conhecidas dos versados na técnica da síntese orgânica. A título de exemplo, os compostos da presente descrição podem ser sintetizados utilizando os métodos descritos abaixo, em conjunto com métodos sintéticos conhecidos na

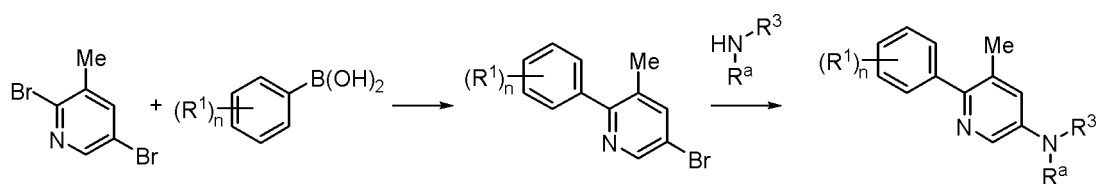
técnica da química orgânica sintética, ou suas variações conforme apreciado pelos especialistas na técnica. Estes métodos incluem, porém, não estão limitados aos métodos descritos abaixo.

Esquema 1. Síntese geral de 5-amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaril)-3-metilpiridinas



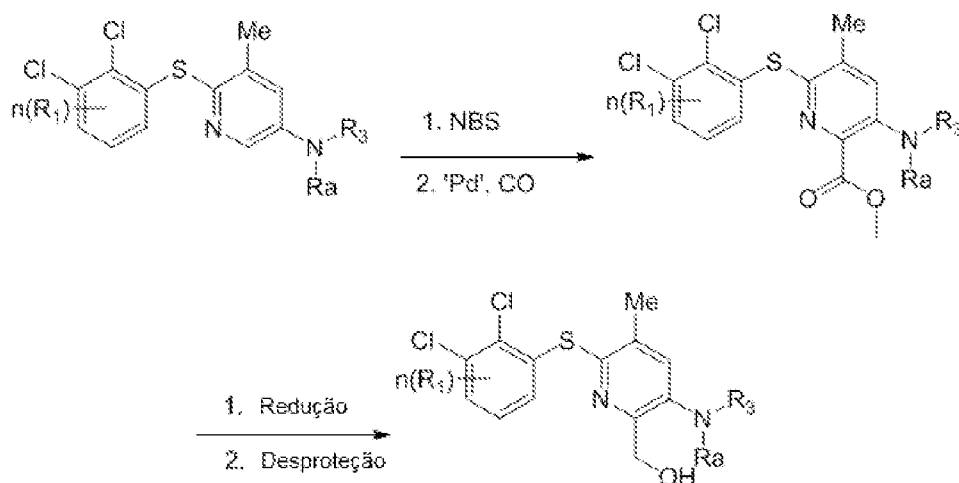
[00524] Uma síntese geral de 5-amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaril)-3-metilpiridinas é delineada no Esquema 1. 2,5-dibromo-3-metilpiridina pode ser acoplado a um aril- ou heteroaril l-tiol substituído na presença de um catalisador de cobre (por exemplo, CuI). O tioéter resultante pode, então, ser acoplado a uma amina primária ou secundária substituída para produzir 5-amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaril)-3-metilpiridinas. Etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridas para produzir o composto final.

Esquema 2. Síntese Geral de 5-amino-2-aril-(ou heteroaril)-3-metilpiridinas



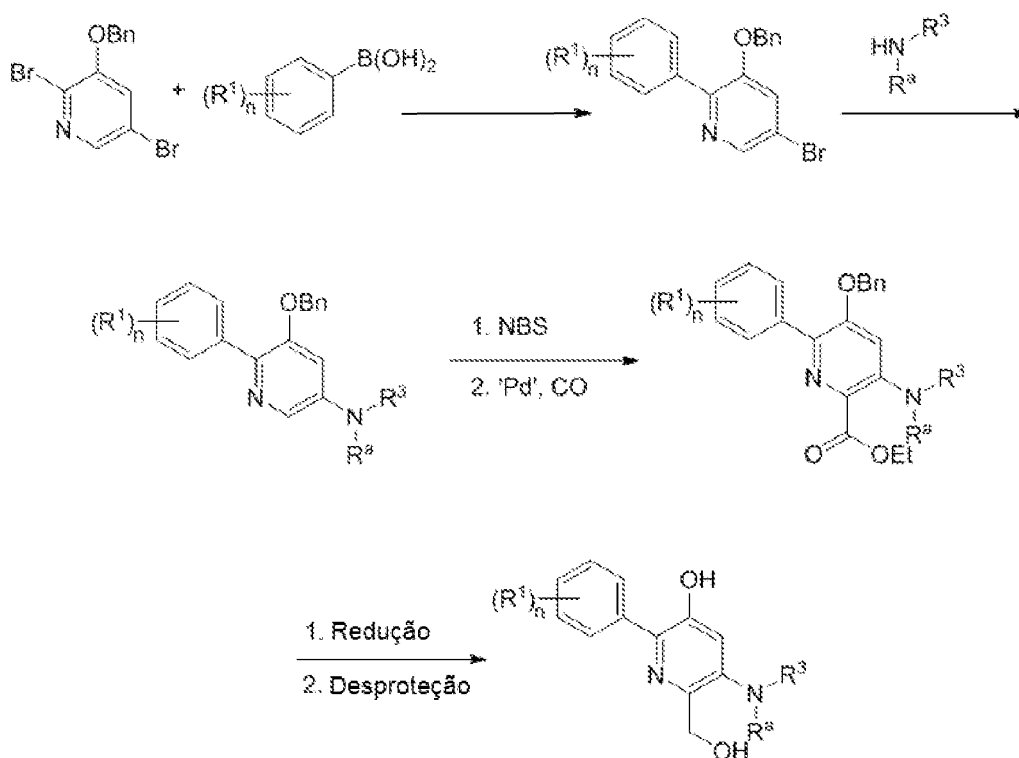
[00525] Uma síntese geral de 5-amino-2-aril-(ou heteroaril)-3-metilpiridinas é delineada no Esquema 2. 2,5-dibromo-3-metilpiridina pode ser acoplado a um ácido aril- ou heteroarilborônico substituído na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, Pd(dppf)Cl₂). O intermediário de biarila resultante pode, então, ser acoplado a uma amina primária ou secundária substituída para produzir 5-amino-2-aril-(ou heteroaril)-3-metilpiridinas. Etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridas para produzir o composto final.

Esquema 3. Síntese Geral da Síntese de 5-amino-2-aryl-(ou heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3-metilpiridinas e 5-amino-2-tioaril- (orto-heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3-metilpiridinas



[00526] Uma síntese geral de 5-amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3-metilpiridinas é descrita no Esquema 3. 5-Amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaryl)-3-metilpiridinas podem ser bromados seguido de cabonilação. O intermediário de éster resultante pode ser subsequentemente reduzido para produzir 5-amino-2-tioaril-(orto-heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3-metilpiridinas. Etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridos para produzir o composto final.

Esquema 4. Síntese Geral da Síntese de 5-amino-2-aryl-(ou heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3- hidroxipiridinas e 5-amino-2-tioaril-(ou tio-heteroaryl)-6-metil-hidróxi-3-hidroxipiridinas



[00527] Uma síntese geral de Síntese de 5-amino-2-aril-(ou heteroaril)-6-metil-hidróxi-3-hidroxipiridinas e 5-amino-2-tioaril-(orto-heteroaril)-6-metil-hidróxi-3-hidroxipiridinas é delineada no Esquema 4. O 2,5-dibromo-3-benziloxipiridina pode ser acoplado a um ácido aril-(ou heteroaril)borônico substituído ou a um aril- ou heteroaril I-tiol substituído. O intermediário resultante pode, então, ser acoplado a uma amina primária ou secundária substituída para produzir 5-amino-3-benzilóxi-piridinas. A bromação subsequente, seguida por carbonilação, resultaria na *102ormation* 5-amino-2-aril-(ou heteroaril)-6-carboxietil-3-benzil-hidróxi piridinas e 5-amino-2-tioaril- (ou tio-heteroaril)-6-carboxietil-3-benzil-hidróxi piridinas. O intermediário de éster resultante pode ser subsequentemente reduzido. Etapas de desproteção e/ou funcionalização adicionais podem ser requeridas para produzir o composto final.

Métodos de Usar os Compostos e Composições Descritos

Métodos e Usos da Descrição

[00528] Outro aspecto da descrição refere-se a métodos de

tratamento de uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade dos mesmos. Os métodos podem envolver a administração a um doente em necessidade de tratamento para doenças ou distúrbios associados com a modulação de SHP2 de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros destes), ou de uma ou mais composições farmacêuticas da presente descrição. Em algumas modalidades, a doença pode ser, porém, não está limitada à Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon. A SHP2 é uma importante molécula de sinalização a jusante para uma variedade de receptores de tirosina cinases, incluindo os receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-R), fator de crescimento de fibroblastos (FGF-R) e fator de crescimento epidérmico (EGF-R). A SHP2 é também uma importante molécula de sinalização a jusante para a ativação da trilha de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) que pode levar à transformação celular, um pré-requisito para o desenvolvimento do câncer. A redução de SHP2 inibiu significativamente o crescimento celular de linhagens celulares de câncer de pulmão com a mutação de SHP2 ou translocações de EML4/ALK bem como com cânceres de mama amplificados com EGFR e cânceres esofágicos. A SHP2 também é ativada a jusante de oncogenes no carcinoma gástrico, linfoma anaplásico de células grandes e glioblastoma.

[00529] Além disso, SHP2 desempenha um papel na transdução de sinais provenientes de moléculas do ponto de checagem imune, incluindo, porém, não limitado a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e proteína associada a linfócitos T citotóxicos 4 (CTLA-4).

Neste contexto, a modulação da função de SHP2 pode levar à ativação imunológica, especificamente respostas imunes anticâncer.

[00530] Outro aspecto da descrição é direcionado para um método de inibir SHP2. O método envolve a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), ou de uma ou mais composições farmacêuticas da presente descrição.

[00531] A presente descrição refere-se a compostos ou composições aqui descritos que são capazes de modular a atividade de (por exemplo, inibir) SHP2. A presente descrição também se refere ao uso terapêutico de tais compostos e composições.

[00532] Um ou mais compostos ou composições descritos podem ser administrados em quantidades eficazes para tratar ou prevenir um distúrbio e/ou prevenir o seu desenvolvimento em indivíduos. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com menos de 1000 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 10 nM a cerca de 100 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com 10 nM a 100 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com menos de 10 nM de um composto da descrição.

[00533] Um ou mais compostos ou composições descritos podem ser administrados em quantidades eficazes para tratar ou prevenir um distúrbio e/ou prevenir o seu desenvolvimento em indivíduos. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com menos de 1000 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades,

a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 1 nM a cerca de 10 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 10 nM a cerca de 100 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 100 nM a cerca de 10 µM de um composto da descrição.

[00534] Outro aspecto da presente descrição refere-se a um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), ou uma ou mais composições da presente descrição 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 de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon. A SHP2 é uma importante molécula de sinalização a jusante para uma variedade de receptores de tirosina cinases, incluindo os receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-R), fator de crescimento de fibroblastos (FGF-R) e fator de crescimento epidérmico (EGF-R). A SHP2 é também uma importante molécula de sinalização a jusante para a ativação da trilha da proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) que pode levar à transformação celular, um pré-requisito para o desenvolvimento do câncer. A redução de SHP2 inibiu significativamente o crescimento celular de linhagens celulares de câncer de pulmão com a mutação de SHP2 ou translocações de EML4/ALK bem como com cânceres de mama amplificados com EGFR e cânceres esofágicos. A SHP2 também é ativada a jusante de oncogenes no carcinoma gástrico, linfoma anaplásico de células grandes e glioblastoma.

[00535] Em outro aspecto, a presente descrição refere-se ao uso de um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença. Em algumas modalidades, a doença está associada com a modulação de SHP2.

[00536] Em outro aspecto, a presente descrição refere-se a um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros, ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é utilizado para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00537] Em um aspecto, a presente descrição refere-se a uma ou mais composições compreendendo um ou mais compostos da presente descrição (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, III, I-X, I-Y ou I-Z, e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos, solvatos, hidratos, tautômeros ou isômeros dos mesmos), para uso como um medicamento. Em algumas modalidades, o medicamento é utilizado para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

Composições Farmacêuticas e Modos de Administração da Descrição

[00538] Outro aspecto da presente descrição refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da presente descrição e um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo farmaceuticamente aceitável pode ainda incluir um excipiente, diluente ou tensoativo.

[00539] As composições da descrição podem ser preparadas de acordo com 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 em peso ou volume.

[00540] A administração dos compostos e composições descritos pode ser realizada através de qualquer modo de administração para agentes terapêuticos. Estes modos podem incluir administração sistêmica ou local, tais como modos de administração oral, nasal, parenteral, intravenoso, transdérmico, subcutâneo, vaginal, bucal, retal ou tópico.

[00541] Dependendo do modo de administração pretendido, os compostos descritos ou composições farmacêuticas podem estar em forma de dosagem sólida, semissólida ou líquida, tais como, por exemplo, injetáveis, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas de liberação retardada, elixires, tinturas, emulsões, xaropes, pós, líquidos, suspensões ou similares, por vezes em dosagens unitárias e consistentes com práticas farmacêuticas convencionais. Do mesmo modo, eles podem também ser administrados em forma intravenosa (bolo e infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, e todos utilizando formas bem conhecidas dos versados nas técnicas farmacêuticas.

[00542] Composições farmacêuticas ilustrativas podem incluir comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo um ou mais compostos da presente descrição e um veículo farmaceuticamente aceitável, tal como, porém, não limitado a, a) um diluente, por exemplo, água purificada, óleos de triglicerídeos, tal como óleo vegetal hidrogenado ou parcialmente hidrogenado, ou suas misturas, óleo de milho, azeite, óleo de girassol, óleo de cártamo, óleos de peixe, tal como EPA ou DHA, ou seus ésteres ou triglicerídeos ou suas misturas, ácidos graxos de ômega-3 ou seus derivados, 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 de 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, aluminossilicato de magnésio, pasta de amido, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carbonato de magnésio, açúcares naturais tal como glicose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, goma tragacanto ou alginato de sódio, ceras e/ou polivinilpirrolidona, se desejado; d) um desintegrante, por exemplo, amidos, ágar, metilcelulose, bentonita, goma xantana, ácido algínico ou o seu sal de sódio ou misturas efervescentes; e) absorvente, corante, aromatizante e edulcorante; f) um emulsificante ou agente dispersante, tais como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS ou outro emulsificante aceitável; e/ou g) um agente que realça a absorção do composto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

[00543] 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 farmacêuticamente aceitável tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para assim formar uma solução ou suspensão isotônica injetável. Proteínas tal como albumina, partículas de quilomícrons ou proteínas do soro podem ser usadas para solubilizar os compostos descritos.

[00544] Um ou mais compostos ou composições descritos podem também ser formulados como um supositório que pode ser preparado

a partir de emulsões ou suspensões graxas; utilizando polialquilenoglicóis tal como propileno glicol, como o veículo.

[00545] Um ou mais compostos ou composições descritos também podem 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 fosfolipídeos, contendo colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas. Em algumas modalidades, uma película de componentes de lipídeos é hidratada com uma solução aquosa de fármaco para formar uma camada de lipídeo encapsulando o fármaco, como descrito, por exemplo, na Pat. U.S. No. 5.262.564, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência.

[00546] Um ou mais compostos ou composições descritos também podem ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais os compostos descritos são acoplados. Os compostos descritos podem também ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de fármaco direcionados. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxietilspanamidafenol ou polietilenoxidopolilisina substituída com resíduos de palmitoíla. Além disso, o um ou mais compostos descritos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para conseguir a liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, poliepsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros em bloco anfipáticos ou reticulados de hidrogéis. Em algumas modalidades, um ou mais compostos descritos não estão covalentemente ligados a um polímero, por exemplo, um polímero de ácido policarboxílico, ou um poliacrilato.

[00547] Um ou mais compostos ou composições descritos podem

ser liberados por administração parenteral. Administração de injetáveis parenterais é geralmente usada para injeções e infusões subcutâneas, intramusculares ou intravenosas. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas ou formas sólidas adequadas para se dissolverem em líquido antes da injeção.

Regimes de Dosagem da Descrição

[00548] O regime de dosagem utilizando um ou mais compostos ou composições descritos pode ser selecionado 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 descrito particular empregado. Um médico ou veterinário com conhecimentos ordinários na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco necessária para prevenir, contrariar ou interromper o progresso da condição.

[00549] Quantidades de dosagem eficazes dos compostos descritos, quando utilizadas 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. As composições para uso *in vivo* ou *in vitro* podem conter 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 na lista de doses. Em algumas modalidades, as composições estão na forma de um comprimido que pode ser marcado.

[00550] Se desejado, a dose diária eficaz de um ou mais compostos ou composições desta descrição pode ser administrada como uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias. Em algumas

modalidades desta descrição, o um ou mais compostos ou composições desta descrição, ou suas misturas, podem ser administrados duas ou três vezes por dia. Em algumas modalidades, o um ou mais compostos ou composições desta descrição serão administrados uma vez por dia.

[00551] Em algumas modalidades, um ou mais compostos ou composições aqui descritos podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto ou conjuntamente administrados, ou utilizados em combinação, com outro tipo de agente terapêutico. A administração conjunta ou utilizada em combinação pode referir-se a qualquer forma de administração de dois ou mais compostos terapêuticos diferentes ou composições tal que o segundo composto ou composição é administrado enquanto o composto ou composição terapêutico anteriormente administrado é ainda eficaz no corpo. Por exemplo, as diferentes composições ou compostos terapêuticos podem ser administrados na mesma formulação ou em uma formulação separada, simultaneamente, sequencialmente, ou por dosagem separada dos componentes individuais do tratamento. Em algumas modalidades, os diferentes composições ou compostos terapêuticos podem ser administrados dentro de uma hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas ou uma semana uma da outra. Assim, um indivíduo que recebe esse tratamento pode beneficiar-se de um efeito combinado de diferentes composições ou compostos terapêuticos.

Kits

[00552] Em algumas modalidades, esta descrição também fornece uma embalagem farmacêutica ou kit compreendendo um ou mais recipientes preenchidos com pelo menos um composto ou composição da presente descrição. Opcionalmente associado a tal(ais) recipiente(es) pode ser um aviso na forma prescrita por um órgão governamental regulando a fabricação, uso ou venda de produtos

farmacêuticos ou biológicos, cujo aviso reflete (a) a aprovação pela agência de fabricação, uso ou venda para administração humana, (b) instruções de uso, ou ambas. Em algumas modalidades, o kit compreende pelo menos dois recipientes, dos quais pelo menos um contém pelo menos um composto ou composição desta descrição. 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 descrição.

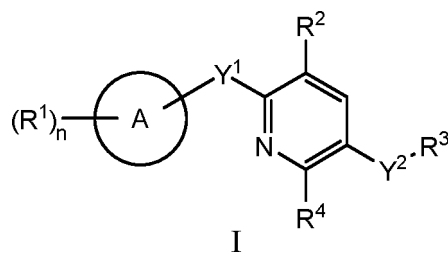
[00553] Em algumas modalidades, o kit inclui materiais adicionais para facilitar a liberação dos compostos e composições em questão. Por exemplo, o kit pode incluir um ou mais dentre um cateter, tubulação, bolsa de infusão, seringa e similares. Em algumas modalidades, os compostos e composições podem ser embalados em uma forma liofilizada, e o kit inclui pelo menos dois recipientes: um recipiente compreendendo os compostos liofilizados ou composições e um recipiente compreendendo uma quantidade adequada de água, tampão ou outro líquido adequado para reconstituir o material liofilizado.

[00554] O exposto acima aplica-se a qualquer dos compostos, composições, métodos e usos aqui descritos. Esta descrição contempla especificamente qualquer combinação das características desses compostos, composições, métodos e utilizações (isoladas ou em combinação) com as características descritas para os vários kits descritos nesta seção.

Modalidades Exemplares

[00555] Algumas modalidades desta descrição são a Modalidade I, como segue:

[00556] Modalidade I-1. Um composto da Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00557] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00558] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00559] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y² é ligada ao R³;

[00560] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00561] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00562] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00563] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00564] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00565] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00566] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é

opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00567] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00568] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00569] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00570] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00571] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00572] Modalidade I-2. O composto da Modalidade I-1, em que A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros.

[00573] Modalidade I-3. O composto da Modalidade I-1, em que A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica.

[00574] Modalidade I-4. O composto da Modalidade I-1, em que A é arila monocíclica ou policíclica.

[00575] Modalidade I-5. O composto da Modalidade I-1, em que A é heteroarila monocíclica ou policíclica.

[00576] Modalidade I-6. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-5, em que Y^1 é -S-.

[00577] Modalidade I-7. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-5, em que Y^1 é uma ligação direta.

[00578] Modalidade I-8. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, em que Y^2 é $-NR^a$ -.

[00579] Modalidade I-9. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, em que Y^2 é $-(CR^{a_2})_m$ -.

[00580] Modalidade I-10. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, em que Y^2 é $-C(O)$ -.

[00581] Modalidade I-11. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, em que Y^2 é $-C(R^a)_2NH$ - ou $-(CR^{a_2})_mO$ -.

[00582] Modalidade I-12. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, 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 $-C(S)N(R^a)$ -.

[00583] Modalidade I-13. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, 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 $-C(O)N(R^a)O$ -.

[00584] Modalidade I-14. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-7, em que Y^2 é $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, ou $-OC(O)O$ -.

[00585] Modalidade I-15. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-OR^b$.

[00586] Modalidade I-16. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-C_1-C_6$ alquila.

[00587] Modalidade I-17. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-CN$.

[00588] Modalidade I-18. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-C_2-C_6$ alquenila.

[00589] Modalidade I-19. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-C_4-C_8$ cicloalquenila.

[00590] Modalidade I-20. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-C_2-C_6$ alquinila.

[00591] Modalidade I-21. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é $-C_3-C_8$ cicloalquila.

[00592] Modalidade I-22. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é arila.

[00593] Modalidade I-23. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O.

[00594] Modalidade I-24. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-14, em que R^2 é heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O.

[00595] Modalidade I-25. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24, em que R^a é -H.

[00596] Modalidade I-26. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24, em que R^a é -OH.

[00597] Modalidade I-27. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24, em que R^a é $-C_3-C_8$ cicloalquila.

[00598] Modalidade I-28. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24, em que R^a é $-C_1-C_6$ alquila.

[00599] Modalidade I-29. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-28, em que R^b é -H.

[00600] Modalidade I-30. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-28, em que R^b é uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída.

[00601] Modalidade I-31. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-28, em que R^b é uma C_3-C_8 cicloalquila opcionalmente substituída.

[00602] Modalidade I-32. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-28, em que R^b é uma C_2-C_6 alquenila opcionalmente substituída.

[00603] Modalidade I-33. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-28, em que R^b é heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O.

[00604] Modalidade I-34. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 é uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída.

[00605] Modalidade I-35. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00606] Modalidade I-36. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00607] Modalidade I-37. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 é um heterociclo policíclico de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00608] Modalidade I-38. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00609] Modalidade I-39. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

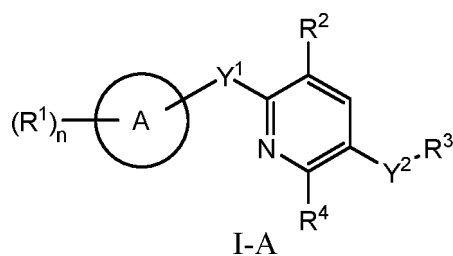
[00610] Modalidade I-40. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-33, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo

de 5 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00611] Modalidade I-41. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24 ou I-29 a I-37, em que R^a e R^4 juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar uma cicloalquila de 3 a 12 membros monocíclica ou policíclica opcionalmente substituída.

[00612] Modalidade I-42. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades I-1 a I-24 ou I-29 a I-37, em que R^a e R^4 juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico opcionalmente substituído.

[00613] Modalidade I-43. Um composto da Fórmula I-A:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00614] A é arila;

[00615] Y^1 é -S- ou uma ligação direta;

[00616] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[00617] 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, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, -

$\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 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;

[00618] R^2 é $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00619] 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;

[00620] 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 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00621] R^3 é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{OH}$, ou $-\text{NH}_2$; ou

[00622] R^3 pode combinar 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, $-\text{OH}$, ou $-\text{NH}_2$;

[00623] R^4 é $-\text{H}$, $-\text{D}$, ou $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, halogênio, ou oxo; ou

[00624] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00625] R^5 e R^6 são 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, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halogênio, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$;

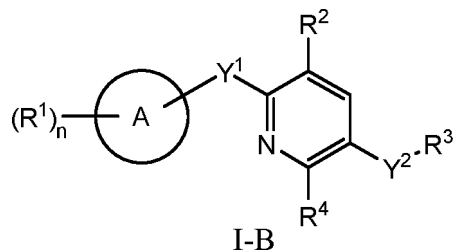
[00626] R^7 e R^8 são independentemente, em cada ocorrência, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenila, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, 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 $-\text{CN}$;

[00627] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5

ou 6; e

[00628] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00629] Modalidade I-44. Um composto da Fórmula I-B:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00630] A é heteroarila;

[00631] Y^1 é -S- ou uma ligação direta;

[00632] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R³;

[00633] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00634] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila

contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00635] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00636] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00637] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00638] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00639] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00640] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

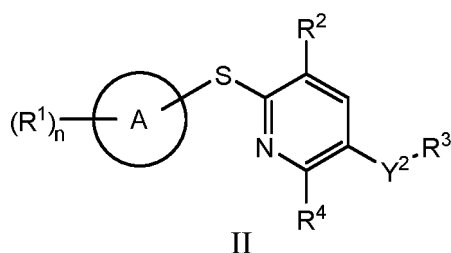
[00641] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00642] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00643] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00644] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00645] Modalidade I-45. Um composto da Fórmula II:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00646] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00647] 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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[00648] 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, $-CN$ -, $-R^5$ -, $-OR^5$ -, $-NR^5R^6$ -, $-SR^5$ -, $-S(O)_2NR^5R^6$ -, $-S(O)_2R^5$ -, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ -, $-NR^5S(O)_2R^6$ -, $-S(O)NR^5R^6$ -, $-S(O)R^5$ -, $-NR^5S(O)NR^5R^6$ -, $-NR^5S(O)R^6$ -, heterociclo, arila, ou heteroarila;

[00649] R^2 é $-OR^b$ -, $-CN$ -, $-C_1$ - C_6 alquila, $-C_2$ - C_6 alquenila, $-C_4$ - C_8 cicloalquenila, $-C_2$ - C_6 alquinila, $-C_3$ - C_8 cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 $-OH$, 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00650] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00651] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquênica, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquênica, 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, ou heteroarila;

[00652] R^3 é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00653] R^3 pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00654] R^4 é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00655] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros

monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

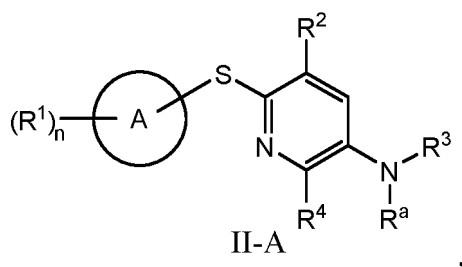
[00656] R^5 e R^6 são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_2-C_6$ alquenila, $-C_4-C_8$ cicloalquenila, $-C_2-C_6$ alquinila, $-C_3-C_8$ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou -CN;

[00657] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, 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;

[00658] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

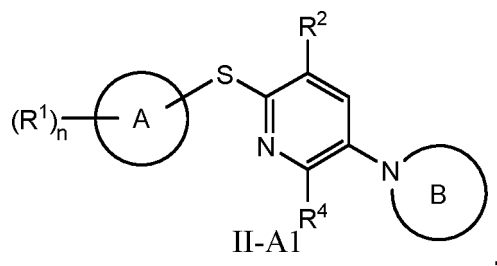
[00659] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00660] Modalidade I-46. O composto da Modalidade I-45, onde o composto é de Fórmula II-A:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

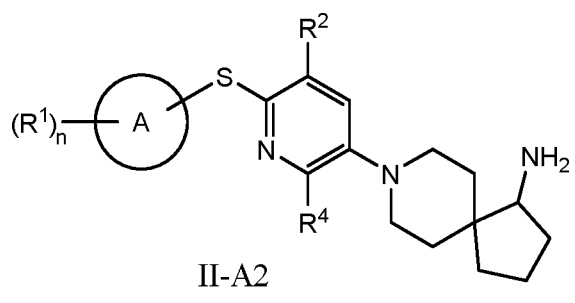
[00661] Modalidade I-47. O composto da Modalidade I-46, onde o composto é de Fórmula II-A1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

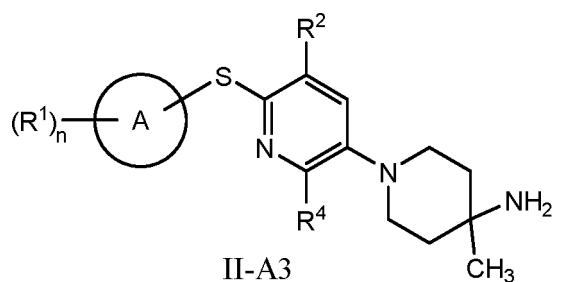
[00662] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00663] Modalidade I-48. O composto da Modalidade I-46, em que o composto é de Fórmula II-A2:



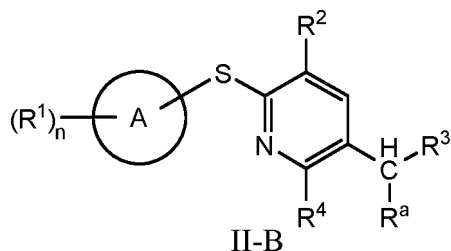
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00664] Modalidade I-49. O composto da Modalidade I-46, em que o composto é de Fórmula II-A3:



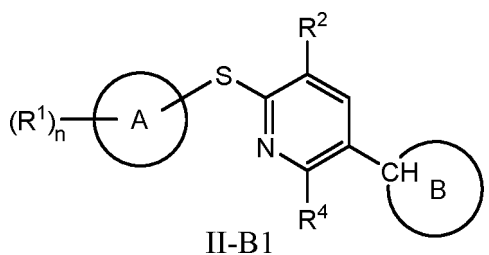
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00665] Modalidade I-50. O composto da Modalidade I-45, em que o composto é de Fórmula II-B:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

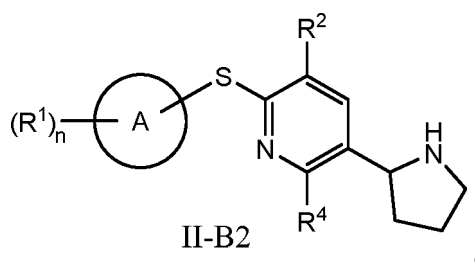
[00666] Modalidade I-51. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00667] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de carbono ao qual ele é ligado, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

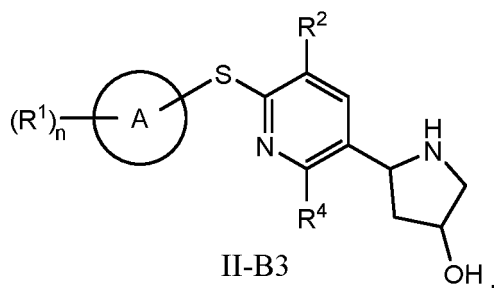
[00668] Modalidade I-52. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B2:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato,

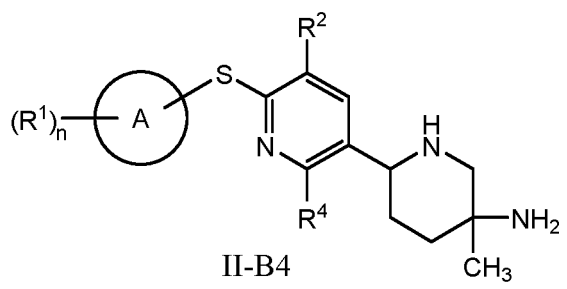
tautômero ou isômero dos mesmos.

[00669] Modalidade I-53. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B3:



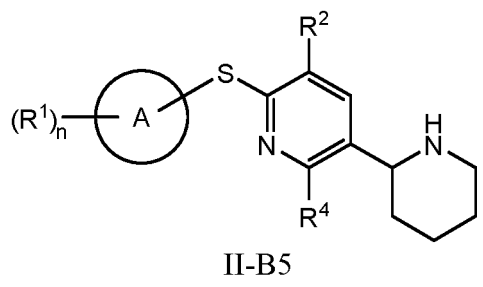
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00670] Modalidade I-54. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B4:



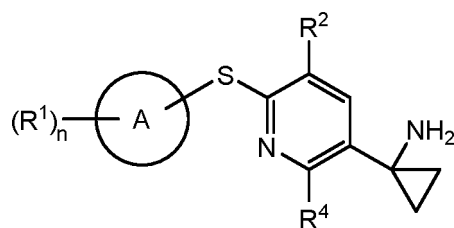
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00671] Modalidade I-55. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B5:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

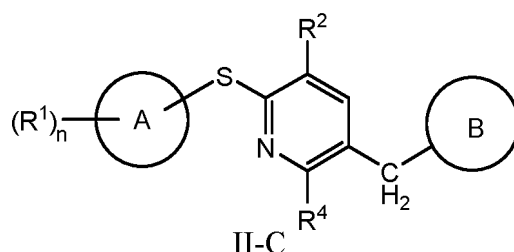
[00672] Modalidade I-56. O composto da Modalidade I-50, em que o composto é de Fórmula II-B6:



II-B6

ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00673] Modalidade I-57. O composto da Modalidade I-45, em que o composto é de Fórmula II-C:

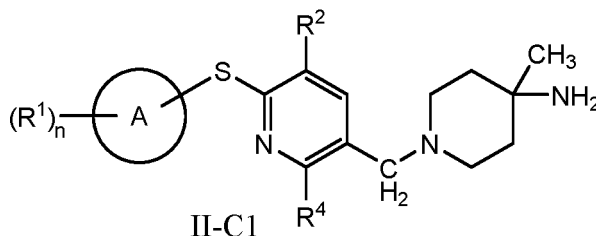


II-C

ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00674] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂

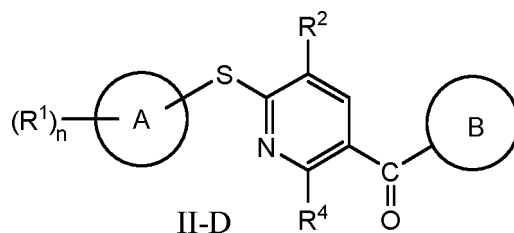
[00675] Modalidade I-58. O composto da Modalidade I-57, em que o composto é de Fórmula II-C₁:



II-C1

ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

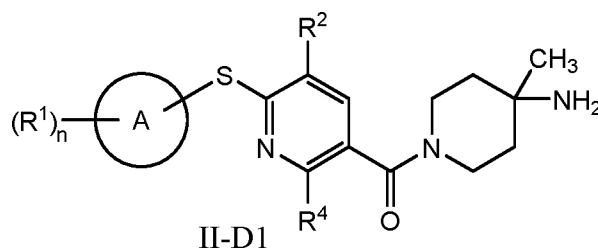
[00676] Modalidade I-59. O composto da Modalidade I-57, em que o composto é de Fórmula II-D:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

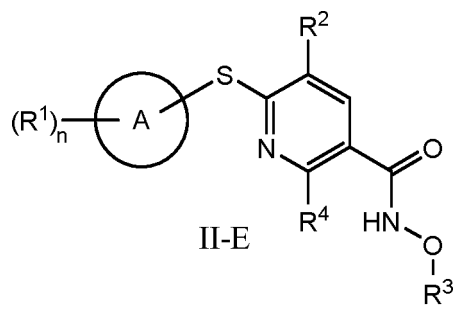
[00677] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00678] Modalidade I-60. O composto da Modalidade I-57, em que o composto é de Fórmula II-D1:



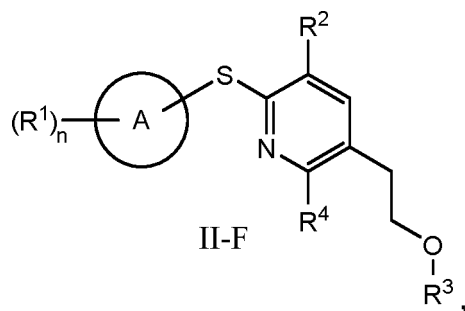
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00679] Modalidade I-61. O composto da Modalidade I-45, em que o composto é de Fórmula II-E:



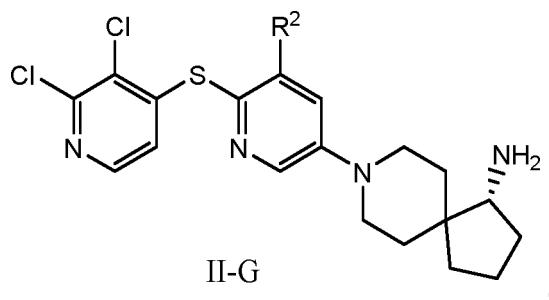
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00680] Modalidade I-62. O composto da Modalidade I-45, em que o composto é de Fórmula II-F:



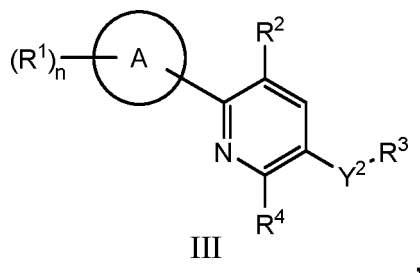
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00681] Modalidade I-63. O composto da Modalidade I-45, em que o composto é de Fórmula II-G:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que R² é arila ou heteroarila.

[00682] Modalidade I-64. Um composto da Fórmula III:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00683] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00684] 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-, -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 representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 é ligada ao R^3 ;

[00685] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00686] R^2 é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00687] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00688] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-

C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00689] R³ é -C₁-C₆ alquila ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00690] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00691] R⁴ é -H, -D, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00692] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo;

[00693] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

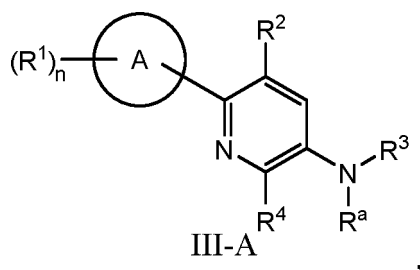
[00694] R⁷ e R⁸ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -

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

[00695] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

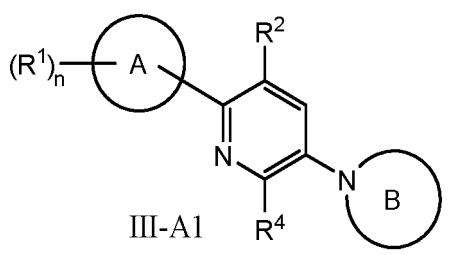
[00696] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00697] Modalidade I-65. O composto da Modalidade I-64, em que o composto é de Fórmula III-A:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00698] Modalidade I-66. O composto da Modalidade I-65, em que o composto é de Fórmula III-A1:

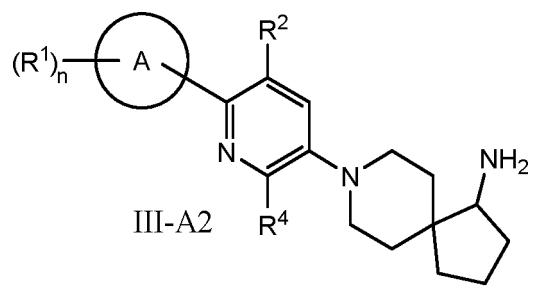


ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00699] B forma um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual ele é unido, em que o heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -

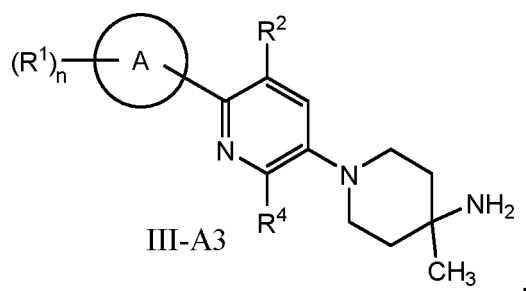
C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂.

[00700] Modalidade I-67. O composto da Modalidade I-65, em que o composto é de Fórmula III-A2:



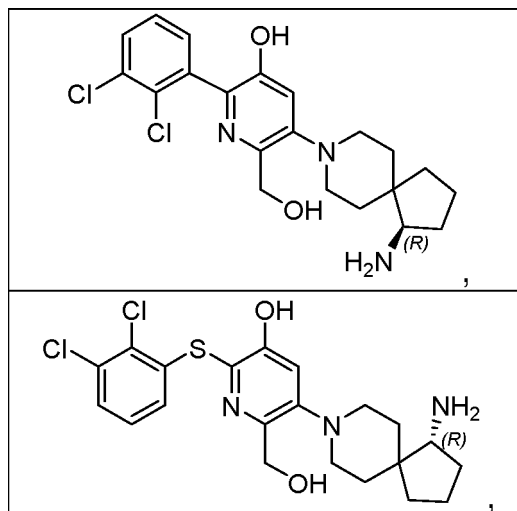
ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

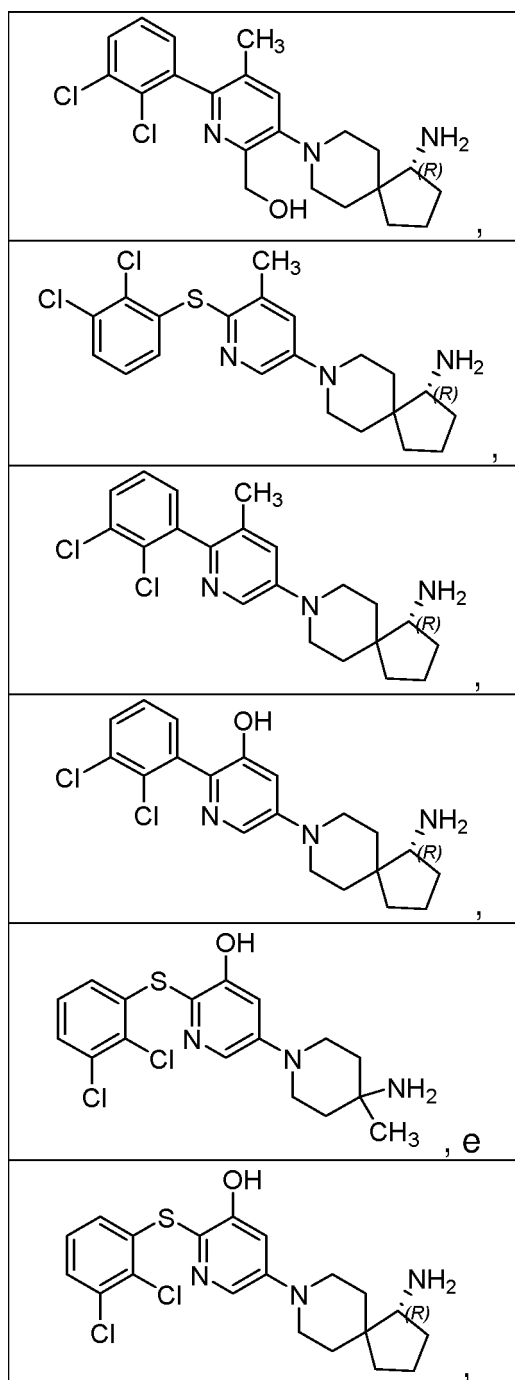
[00701] Modalidade I-68. O composto da Modalidade I-65, em que o composto é de Fórmula III-A3:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00702] Modalidade I-69. Um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:





ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00703] Modalidade I-70. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das modalidades 1-1 a 1-69 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00704] Modalidade I-71. Método de tratamento de uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em

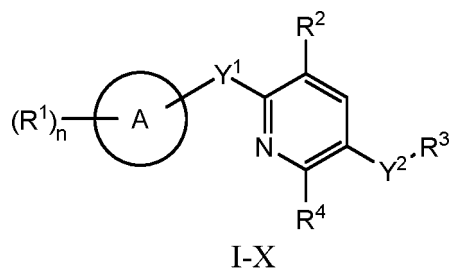
necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades I-1 a I-69.

[00705] Modalidade I-72. O método da Modalidade I-71, em que a doença é selecionada dentre Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon.

[00706] Modalidade I-73. Composto de qualquer uma das Modalidades I-1 a I-69 para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00707] Modalidade I-74. Uso de um composto de qualquer das Modalidades I-1 a I-69 na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00708] Modalidade I-75. Um composto da Fórmula I-X:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00709] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00710] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00711] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel

de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00712] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00713] R^2 é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00714] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00715] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-

C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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, ou heteroarila;

[00716] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, ou um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, em que cada alquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂; ou

[00717] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, ou -NH₂;

[00718] R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00719] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é

opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

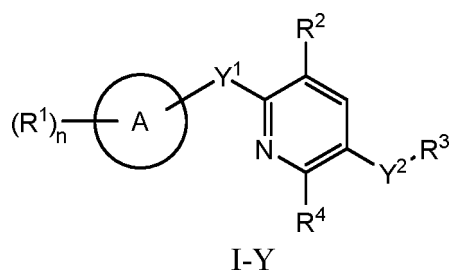
[00720] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00721] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00722] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00723] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00724] Modalidade I-76. Um composto da Fórmula I-Y:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00725] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00726] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00727] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00728] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00729] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00730] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00731] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00732] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[00733] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F; R⁴ é -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente

substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, ou halogênio; ou

[00734] R^a e R⁴, juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C₃-C₁₂ cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende -S(O)₂- no heterociclo;

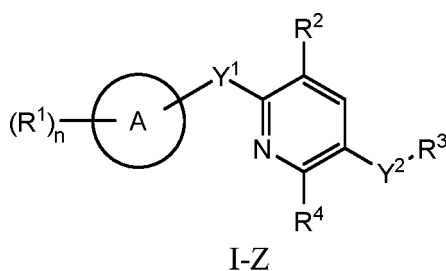
[00735] R⁵ e R⁶ são independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halogênio, -NR⁷R⁸, -NO₂, ou -CN;

[00736] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00737] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00738] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00739] Modalidade I-77. Um composto da Fórmula I-Z:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00740] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00741] Y¹ é -S-, uma ligação direta, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, ou -S(O)-;

[00742] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00743] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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;

[00744] R² é -OR^b, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -NH₂, halogênio, -C(O)OR^b, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 -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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00745] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00746] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquênica, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O; em que cada alquila, cicloalquila, alquênica, 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00747] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros, C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

[00748] R³ pode combinar 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-C₆ alquila, -OH, -NH₂, heteroarila, heterociclila, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00749] R^4 é -H, -D, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, NH_2 , $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; em que cada arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, ou halogênio; ou

[00750] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C_3-C_{12} cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende $-S(O)_2-$ no heterociclo;

[00751] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou $-CN$;

[00752] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, ou $-CN$;

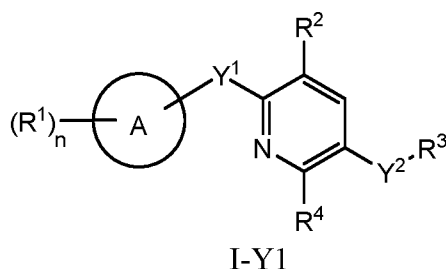
[00753] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5

ou 6; e

[00754] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00755] Algumas modalidades desta descrição são Modalidade II, como segue:

[00756] Modalidade II-1. Composto de Fórmula I-Y1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00757] A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica de 5 a 12 membros, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila;

[00758] Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

[00759] Y² 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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

[00760] R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -

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;

[00761] R² é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

[00762] R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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;

[00763] R^b é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

[00764] R³ é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo de 3 a 12 membros

monocíclico ou policíclico, $-C_3-C_8$ 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

[00765] R^3 pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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 $-CH_2F$;

[00766] R^4 é $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, ou halogênio; ou

[00767] R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C_3-C_{12} cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende $-S(O)_2-$ no heterociclo;

[00768] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halogênio, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, ou -

CN;

[00769] 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que cada alquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquila, ou heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, ou -CN;

[00770] m é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e

[00771] n é independentemente, em cada ocorrência, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00772] Modalidade II-2. O composto da Modalidade II-1, em que Y^2 é -NR^a.

[00773] Modalidade II-3. O composto da Modalidade II-1, em que Y^2 é -(CR^a₂)_m.

[00774] Modalidade II-4. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-3, em que Y^1 é -S-.

[00775] Modalidade II-5. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-3, em que Y^1 é uma ligação direta.

[00776] Modalidade II-6. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-5, em que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00777] Modalidade II-7. O composto da Modalidade II-6, em que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00778] Modalidade II-8. O composto da Modalidade II-6, em que R^3 é um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

[00779] Modalidade II-9. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-8, em que R^a é -H.

[00780] Modalidade II-10. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-5, em que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00781] Modalidade II-11. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-5, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00782] Modalidade II-12. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-5, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00783] Modalidade II-13. O composto da Modalidade II-12, em que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

[00784] Modalidade II-14. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-10 a II-13, em que R^b é $-H$.

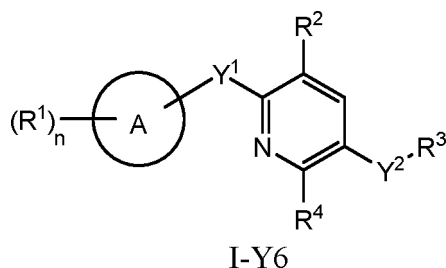
[00785] Modalidade II-15. O composto de qualquer uma dentre as

Modalidades II-10 a II-13, em que R^b é uma opcionalmente substituído C_1 - C_6 alquila.

[00786] Modalidade II-16. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-10 a II-13, em que R^b é uma C_3 - C_8 cicloalquila opcionalmente substituída.

[00787] Modalidade II-17. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-10 a II-13, em que R^b é uma C_2 - C_6 alquenila opcionalmente substituída.

[00788] Modalidade II-18. O composto da Modalidade II-1 ou II-2, em que o composto é um composto de Fórmula I-Y6:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00789] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00790] Y^1 é -S-;

[00791] Y^2 é - NR^a -; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00792] R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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 , - CF_3 , - CHF_2 , ou - CH_2F ;

[00793] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, -H, - C_1 - C_6 alquila, -OH, halogênio, ou - NR^5R^6 ;

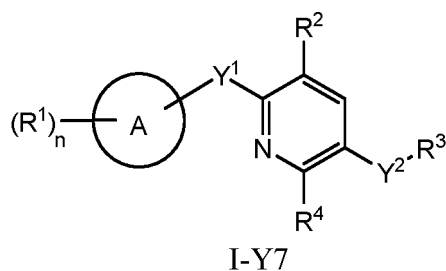
[00794] R^2 é $-C_1-C_6$ alquila ou $-OH$;

[00795] R^4 é $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, $-C_1-C_6$ haloalquila, $-C_1-C_6$ hidroxialquila, $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, ou $-CHFOH$, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; ou

[00796] R^5 e R^6 são cada independentemente, em cada ocorrência, $-H$ ou $-C_1-C_6$ alquila; e

[00797] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00798] Modalidade II-19. O composto da Modalidade II-1 ou II-2, em que o composto é um composto de Fórmula I-Y7:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

[00799] A é uma arila de 5 a 12 membros monocíclica ou policíclica ou heteroarila;

[00800] Y^1 é uma ligação direta;

[00801] Y^2 é $-NR^a$; em que a ligação no lado esquerdo de Y^2 , como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y^2 , como representado, é ligada ao R^3 ;

[00802] R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

[00803] R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$

alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

[00804] R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

[00805] R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

[00806] R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

[00807] n é independentemente, em cada ocorrência, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10.

[00808] Modalidade II-20. O composto da Modalidade II-18 ou II-19, em que R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00809] Modalidade II-21. O composto da Modalidade II-18 ou II-19, em que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00810] Modalidade II-22. O composto da Modalidade II-18 ou II-19, em que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00811] Modalidade II-23. O composto da Modalidade II-22, em que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 10 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

[00812] Modalidade II-24. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-17, em que A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica.

[00813] Modalidade II-25. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-17, em que A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica.

[00814] Modalidade II-26. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-23, em que A é uma arila monocíclica ou policíclica.

[00815] Modalidade II-27. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-23, em que A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica.

[00816] Modalidade II-28. O composto da Modalidade II-26, em que A é fenila.

[00817] Modalidade II-29. O composto da Modalidade II-27, em que A é piridinila.

[00818] Modalidade II-30. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-29, em que n é 1 ou 2.

[00819] Modalidade II-31. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-30, em que R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, halogênio, ou -NR⁵R⁶.

[00820] Modalidade II-32. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-31, em que R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, metila, flúor, cloro, ou -NH₂.

[00821] Modalidade II-33. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-32, em que R² é -OH.

[00822] Modalidade II-34. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-32, em que R² é -C₁-C₆ alquila.

[00823] Modalidade II-35. O composto da Modalidade II-34, em que R² é metila.

[00824] Modalidade II-36. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-35, em que R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é opcionalmente substituído com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo.

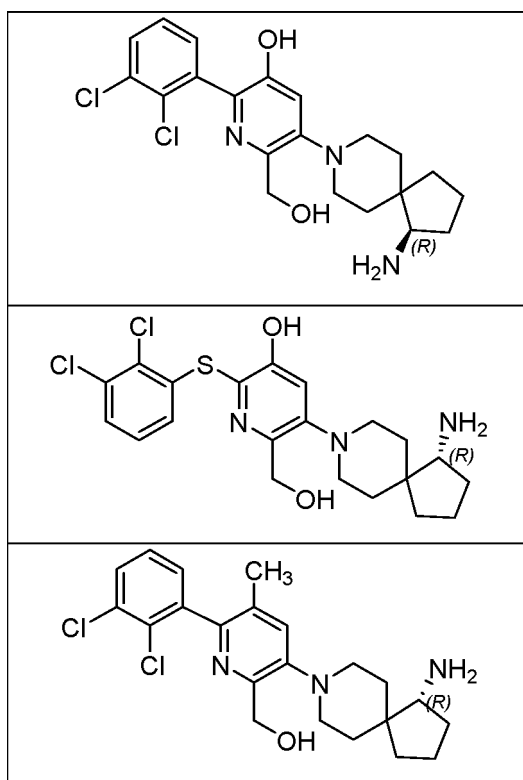
[00825] Modalidade II-37. O composto da Modalidade II-36, em que R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é substituído com um ou mais $-OH$.

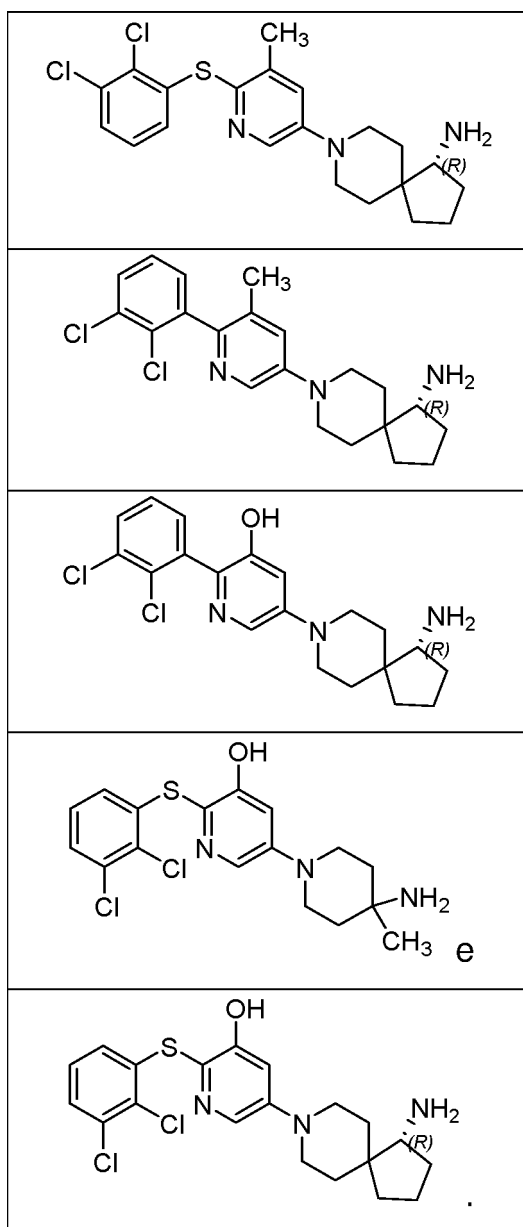
[00826] Modalidade II-38. O composto da Modalidade II-37, em que R^4 é $-CH_2-OH$.

[00827] Modalidade II-39. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-35, em que R^4 é $-H$.

[00828] Modalidade II-40. O composto de qualquer uma dentre as Modalidades II-1 a II-36, em que R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

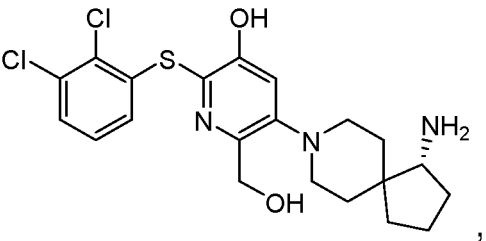
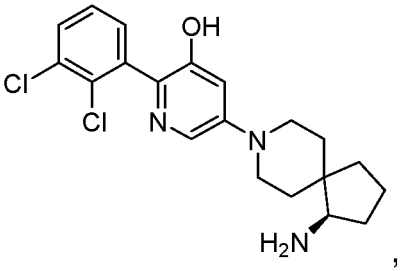
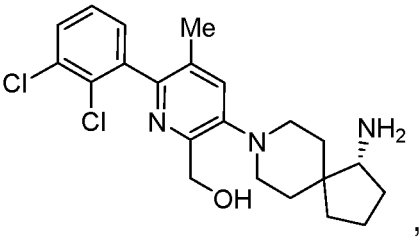
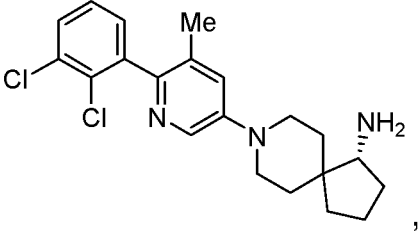
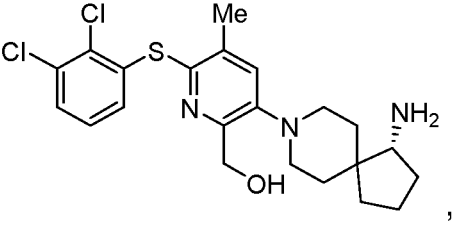
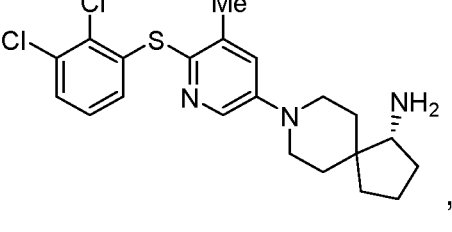
[00829] Modalidade II-41. O composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, selecionado a partir do grupo consistindo em:

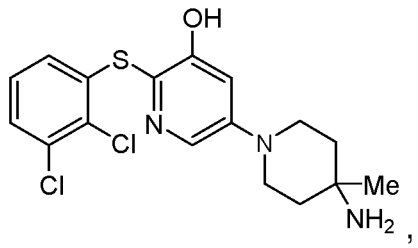
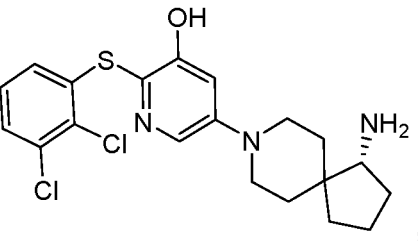
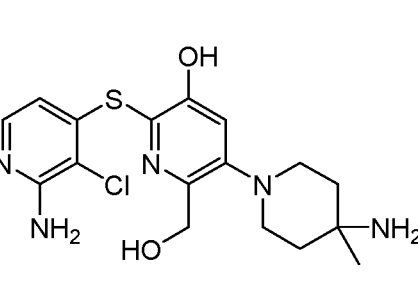
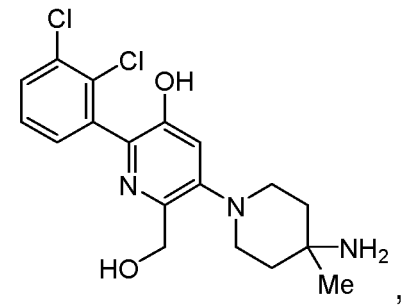
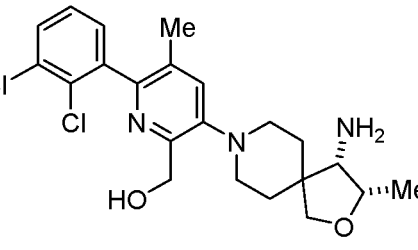
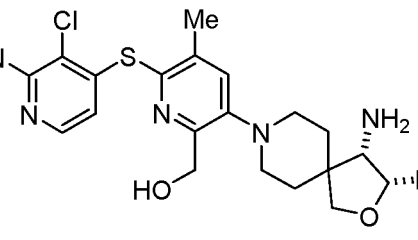


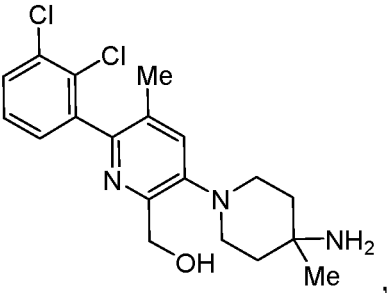
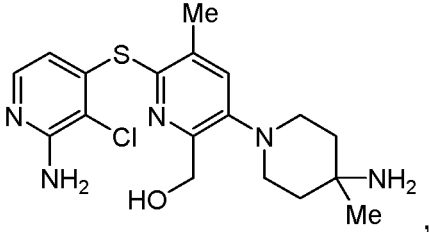
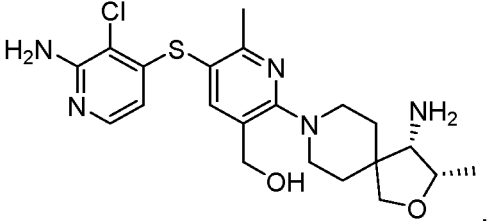
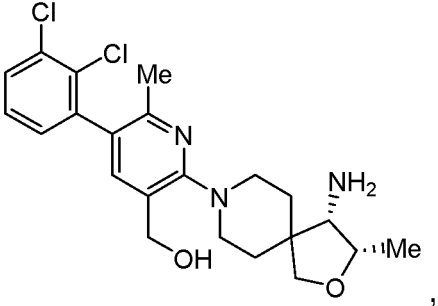
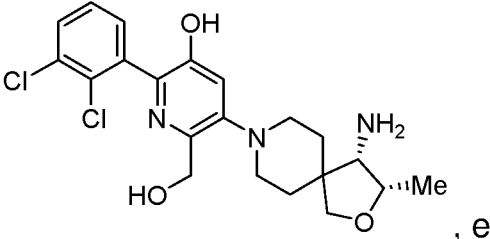
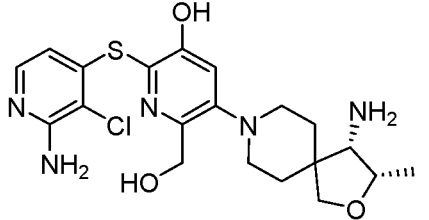


[00830] Modalidade II-42. O composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, selecionado a partir do grupo consistindo em:

Exemplo	
1	

2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18	
19	

[00831] Modalidade II-43. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das modalidades II-1 a II-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00832] Modalidade II-44. Método de tratamento de uma doença associada com a 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-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos.

[00833] Modalidade II-45. O método da Modalidade II-44, em que a doença é selecionada dentre Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon.

[00834] Modalidade II-46. Um Composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, para uso como um medicamento.

[00835] Modalidade II-47. Um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00836] Modalidade II-48. Uso de um composto de qualquer uma das Modalidades II-1 a II-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada a SHP2 modulação.

[00837] Modalidade II-49. Um método de tratamento de uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica da Modalidade II-43.

[00838] Modalidade II-50. O método da Modalidade II-49, em que a doença é selecionada dentre Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon.

[00839] Modalidade II-51. Uma composição farmacêutica da Modalidade II-43 para uso como um medicamento.

[00840] Modalidade II-52. Uma composição farmacêutica da Modalidade II-43 para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

[00841] Modalidade II-53. Uso de uma composição farmacêutica da Modalidade II-43 na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

Exemplos

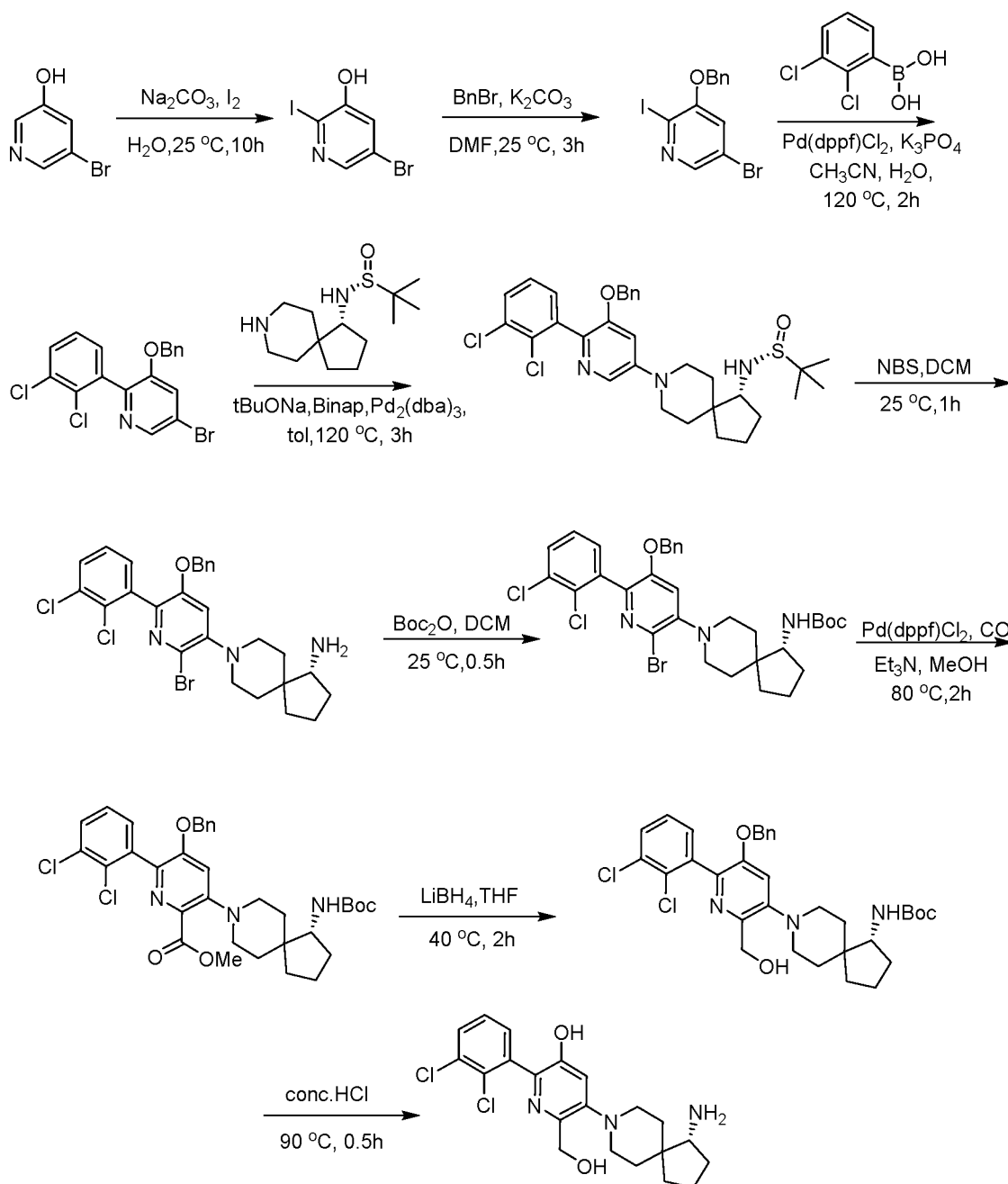
[00842] A descrição é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos e exemplos de síntese, que não devem ser interpretados como limitantes desta descrição no escopo ou espírito para os procedimentos específicos aqui descritos. É para ser entendido que os exemplos são fornecidos para ilustrar certas modalidades e que nenhuma limitação ao escopo da descrição é por isso pretendida. Entender-se-á ainda que o recurso pode ter várias outras modalidades, modificações e equivalentes dos mesmos que podem sugerir-se aos versados na técnica sem se afastarem do espírito da presente descrição e / ou escopo das reivindicações anexas.

[00843] As definições usadas nos exemplos a seguir e em outros

lugares são:

CH ₂ Cl ₂ , 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
h	hora
H ₂ O	Água
HCl	Ácido clorídrico
K ₃ PO ₄	Fosfato de potássio (tribásico)
MeOH	Metanol
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sódio
NMP	N-metil pirrolidona
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)

Exemplo 1. Síntese de 5-[(4*R*)-4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.



Etapa 1

[00844] A uma solução de 5-bromopiridin-3-ol (24 g, 137,9 mmol) em H_2O (300 mL) foram adicionados Na_2CO_3 (29,2 g, 275,86 mmol) e I_2 (35,0 g, 137,93 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 10 h. A mistura de reação foi extinguida pela adição de HCl (1 N) 100 mL a 0°C ($\text{pH} = 6$), extraída com EtOAc , e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar 5-

bromo-2-iodo-piridin-3-ol bruto (30 g) como um sólido amarelo, o qual foi submetido à próxima etapa sem outra purificação. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C₅H₄BrINO: 299,8; encontrado 299,8.

Etapa 2.

[00845] A uma solução de 5-bromo-2-iodo-piridin-3-ol (29 g, 96,7 mmol) em DMF (400 mL) foram adicionados K₂CO₃ (20,0 g, 145,05 mmol) e brometo de benzila (18,2 g, 106,37 mmol, 12 mL). A mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com H₂O (200 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 3-benzilóxi-5-bromo-2-iodo-piridina (33 g, 88 % de rendimento) como um sólido vermelho. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,10 (s, 1 H) 7,48-7,34 (m, 5 H) 7,15 (s, 1 H) 5,16 (s, 2 H).

Etapa 3.

[00846] A uma solução de 3-benzilóxi-5-bromo-2-iodo-piridina (1,2 g, 3,08 mmol) e ácido (2,3-diclorofenil)borônico (588 mg, 3,08 mmol) em CH₃CN (20 mL) e H₂O (2 mL) foram adicionados K₃PO₄ (2 g, 9,24 mmol) e Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (252 mg, 308,0 μmol) a 25°C sob N₂. A mistura foi agitada a 120°C durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com H₂O 20 mL e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 100 mL, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 3-benzilóxi-5-bromo-2-(2,3-diclorofenil)piridina (700 mg, 1,71 mmol, 56 % de rendimento) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 7,51-7,47 (m, 2 H) 7,34-7,26 (m, 6 H) 5,09 (s, 2 H).

Etapa 4.

[00847] A uma solução de 3-benzilóxi-5-bromo-2-(2,3-diclorofenil)piridina (680 mg, 1,66 mmol) e *N*-[(4*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (643 mg, 2,49 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado *t*-BuONa (319 mg, 3,32 mmol), [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenil-fosfano (103 mg, 166 µmol) e Pd₂(dba)₃ (76 mg, 83 µmol) a 25°C sob N₂. A mistura foi agitada a 120 °C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo restante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar *N*-[(4*R*)-8-[5-benzilóxi-6-(2,3-diclorofenil)-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (700 mg, 72 % de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] calculado para C₃₁H₃₈Cl₂N₃O₂S: 586,2; encontrado 586,1.

Etapas 5.

[00848] A uma solução de *N*-[(4*R*)-8-[5-benzilóxi-6-(2,3-diclorofenil)-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,15 g, 1,96 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado NBS (1,05 g, 5,88 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi extinguida pela adição de NaHSO₃ saturada (5 mL). À solução foram em seguida adicionados TEA (540 mg, 5,3 mmol, 740,2 µL) e Boc₂O (777 mg, 3,56 mmol, 818 µL). A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar *N*-[(4*R*)-8-[5-benzilóxi-2-bromo-6-(2,3-diclorofenil)-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butila (900 mg, 76 % de rendimento) como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,49 - 7,33 (m, 1 H) 7,32 - 7,28 (m, 9 H) 5,09 (s, 1 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 3,85-3,83 (d, *J* = 7,95 Hz, 1 H) 3,36 - 3,24 (m, 1 H) 2,85-2,80 (t, *J* = 10,27 Hz, 1 H) 1,95 - 1,76 (m, 1 H) 1,90 - 1,87 (m, 1 H) 1,81 - 1,62 (m, 3 H) 1,60 -

1,52 (m, 3 H) 1,49 - 1,45 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{32}H_{36}BrCl_2N_3O_3$: 662,1; encontrado 662,0.

Etapa 6.

[00849] A uma solução de (8-(5-(benzilóxi)-2-bromo-6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (700 mg, 1,06 mmol) em MeOH (10 mL) e THF (10 mL) foram adicionados $Pd(dppf)Cl_2$ (155 mg, 212 μ mol) e Et_3N (322 mg, 3,18 mmol, 441 μ L) a 25 °C. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)). A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 5-(benzilóxi)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(2,3-diclorofenil)picolinato de (*R*)-metila (400 mg, 59 % de rendimento) como um sólido vermelho. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,40-7,38 (dd, *J* = 7,89, 1,53 Hz, 1 H) 7,25 - 7,14 (m, 8 H) 6,83 (s, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 4,39-4,36 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 3,83 - 3,70 (m, 3 H) 3,19-3,16 (d, *J* = 7,95 Hz, 1 H) 2,87-2,85 (dd, *J* = 17,55, 13,02 Hz, 2 H) 2,83 - 2,82 (m, 2 H) 2,02-1,95 (m, 1 H) 1,88 - 1,52 (m, 7 H) 1,59-1,38 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{34}H_{40}Cl_2N_3O_5$: 640,2; encontrado 640,1.

Etapa 7.

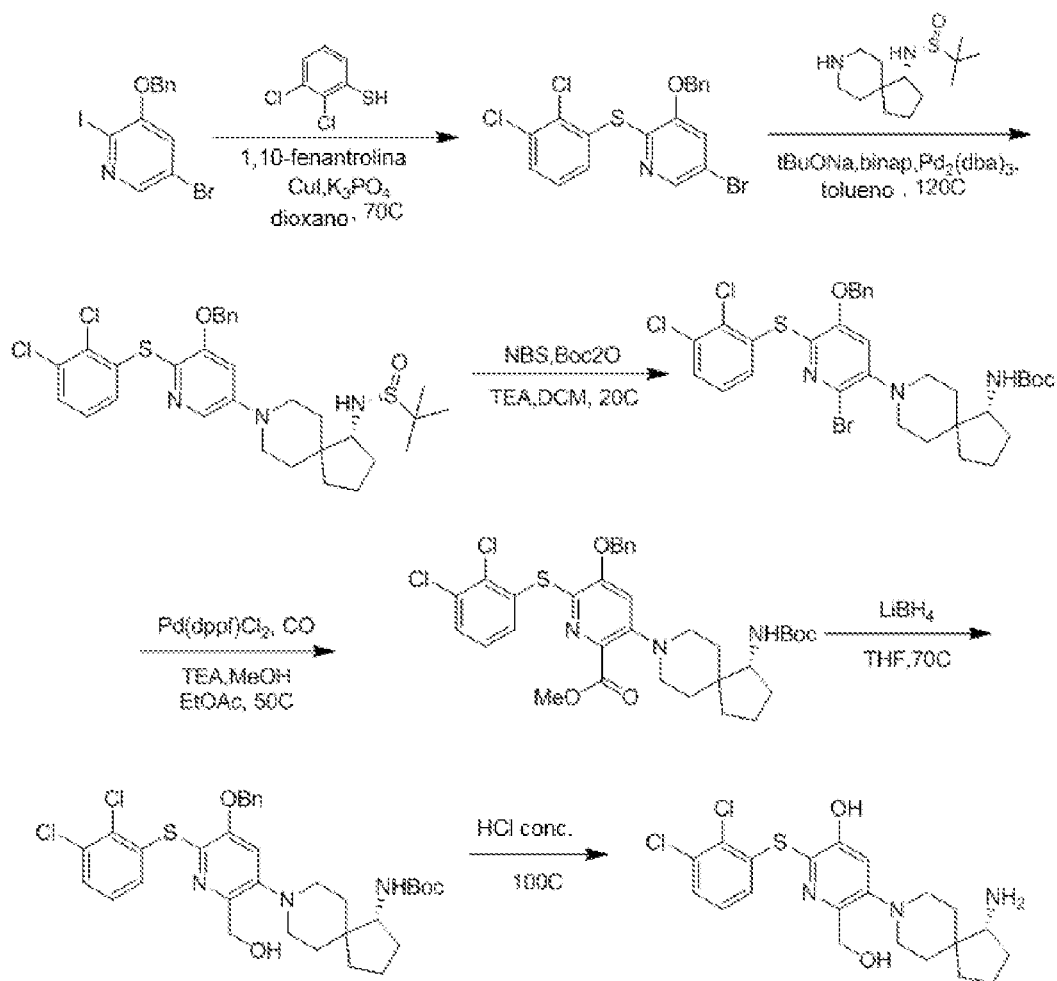
[00850] A uma solução de 5-(benzilóxi)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(2,3-diclorofenil)picolinato de (*R*)-metila (400 mg, 624,4 μ mol) em THF (5 mL) foi adicionado $LiBH_4$ (27 mg, 1,25 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 40 °C durante 2 h. A mistura de reação foi extinguida por adição de **H₂O** (5 mL) a 0 °C, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, **secadas em Na₂SO₄**, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar (8-(5-(benzilóxi)-6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)piridin-

3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (350 mg, bruto) como um óleo amarelo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{33}H_{40}Cl_2N_3O_4$: 612,2; encontrado 612,2

Etapas 8.

[00851] Uma solução de *N*-[(4*R*)-8-[5-benzilóxi-6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (200 mg, 326,49 μ mol) em HCl/MeOH (5,00 mL, 4 N) foi agitada a 90 °C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar 5-[(4*R*)-4-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (100 mg, 236,77 μ mol, 73 % de rendimento) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,53 (s, 1 H) 7,57-7,54 (m, 1 H) 7,36-7,31 (d, 2 H) 7,30-7,06 (m, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 3,26 - 3,14 (m, 3 H) 2,92-2,86 (m, 2 H) 1,90-1,85 (m, 2 H) 1,84-1,57 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_3O_2$: 422,1; encontrado 422,1.

Exemplo 2. Síntese de 5-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.



Etapa 1.

[00852] A uma mistura de 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-iodopiridina (5,0 g, 12,82 mmol) e 2,3-diclorobenzenotiol (2,3 g, 12,82 mmol) em dioxano (50 mL) sob N₂ foram adicionados CuI (244 mg, 1,28 mmol), K₃PO₄ (3,3 g, 15,38 mmol) e 1,10-fenantrolina (231 mg, 1,28 mmol). A mistura foi agitada a 70°C durante 3 h, em seguida vertida em 50 mL de H₂O, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridina (4,6 g, 81 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,10 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H) 7,59 - 7,37 (m, 7 H) 7,37 - 7,16 (m, 2 H) 5,22 (d, *J* = 17,54 Hz, 2 H).

Etapas 2.

[00853] Em um tubo de micro-ondas 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridina (1,1 g, 2,49 mmol), *N*-[(4*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (967 mg, 3,74 mmol), *t*-BuONa (479 mg, 4,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (114 mg, 124,67 μmol) e BINAP (155 mg, 249,34 μmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). O tubo selado foi aquecido a 120 °C durante 3 h no micro-ondas, depois disso a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e vertida em 100 mL de H₂O. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir (*R*)-*N*-[(*R*)-8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,1 g, 83 % de rendimento) como um sólido amarelo. Nota: 4 reações idênticas foram realizadas em paralelo e combinadas para preparação e purificação. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,92 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 7,39 - 7,31 (m, 3 H) 7,30 - 7,25 (m, 3 H) 7,03 (t, *J* = 7,95 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J* = 7,95, 1,10 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 3,57 (t, *J* = 12,90 Hz, 2 H) 3,43 - 3,34 (m, 1 H) 3,22 (d, *J* = 5,26 Hz, 1 H) 3,01-2,87 (m, 2 H) 2,20 - 2,09 (m, 1 H) 1,94 (td, *J* = 12,53, 4,40 Hz, 1 H) 1,88 - 1,65 (m, 5 H) 1,58 - 1,51 (m, 1 H) 1,46 (d, *J* = 13,57 Hz, 2 H) 1,25 (s, 9 H).

Etapas 3.

[00854] A uma solução de (*R*)-*N*-[(*R*)-8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,0 g, 4,85 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado NBS (2,6 g, 14,55 mmol), e a reação foi agitada a 20 °C durante 2 h. Em seguida, TEA (1,47 g, 14,55 mmol, 2 mL) e Boc₂O (2,12 g, 9,70 mmol, 2,2 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 1 h adicional. A mistura de reação foi vertida em H₂O e extraída com DCM.

As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir (8-(5-(benzilóxi)-2-bromo-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (2,4 g, 3,42 mmol, 71% de rendimento).

Etapa 4.

[00855] A uma solução de (8-(5-(benzilóxi)-2-bromo-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (2,37 g, 3,42 mmol) em MeOH (30 mL) e EtOAc (30 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (250 mg, 342 µmol) e TEA (692 mg, 6,84 mmol, 947 µL). Depois de selar o vaso de reação, a suspensão resultante foi desgaseificada. O topo livre da reação foi evacuado e recarregado com CO várias vezes. A mistura foi agitada sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)) a 50°C durante 15 h, em seguida filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado cromatografia em sílica-gel para produzir 5-(benzilóxi)-3-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((2,3-diclorofenil)tio)picolinato de (*R*)-metila (1,5 g, 65 % de rendimento). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para C₃₄H₄₀Cl₂N₃O₅S: 672,2; encontrado 672,1; ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,38 - 7,27 (m, 5 H) 7,24 - 7,18 (m, 2 H) 7,06-6,97 (m, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,45 (br d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 3,92 - 3,86 (m, 3 H) 3,86 - 3,76 (m, 1 H) 3,29 - 3,16 (m, 2 H) 3,01-2,89 (m, 2 H) 2,16-2,07 (m, 1 H) 1,95 - 1,85 (m, 1 H) 1,79- 1,62 (m, 5 H) 1,47 (s, 9 H).

Etapa 5.

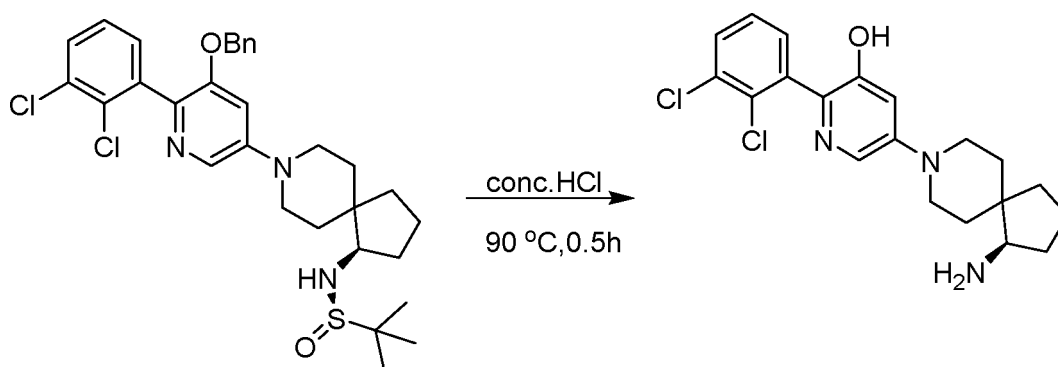
[00856] A uma solução de (*R*)-metil 5-(benzilóxi)-3-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((2,3-diclorofenil)tio)picolinato de metila (1,4 g, 2,08 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado LiBH₄ (272mg, 12,48 mmol). Depois de agitar a 70 °C

durante 2 h, a reação foi resfriada em temperatura ambiente, vertida em H₂O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir (8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)-2-(hidroximetil)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (1,04 g, 78 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,44 - 7,32 (m, 6 H) 7,31 - 7,26 (m, 1 H) 7,16 - 7,10 (m, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 4,57 - 4,52 (m, 2 H) 4,42 (br d, *J* = 9,17 Hz, 1 H) 3,84 - 3,67 (m, 2 H) 2,95 - 2,85 (m, 2 H) 2,71 (t, *J* = 11,19 Hz, 2 H) 2,14 - 2,06 (m, 1 H) 1,88 - 1,78 (m, 1 H) 1,77 - 1,59 (m, 5 H) 1,49 - 1,43 (m, 9 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₃₃H₄₀Cl₂N₃O₄S: 644,2; encontrado 644,2.

Etapas 6.

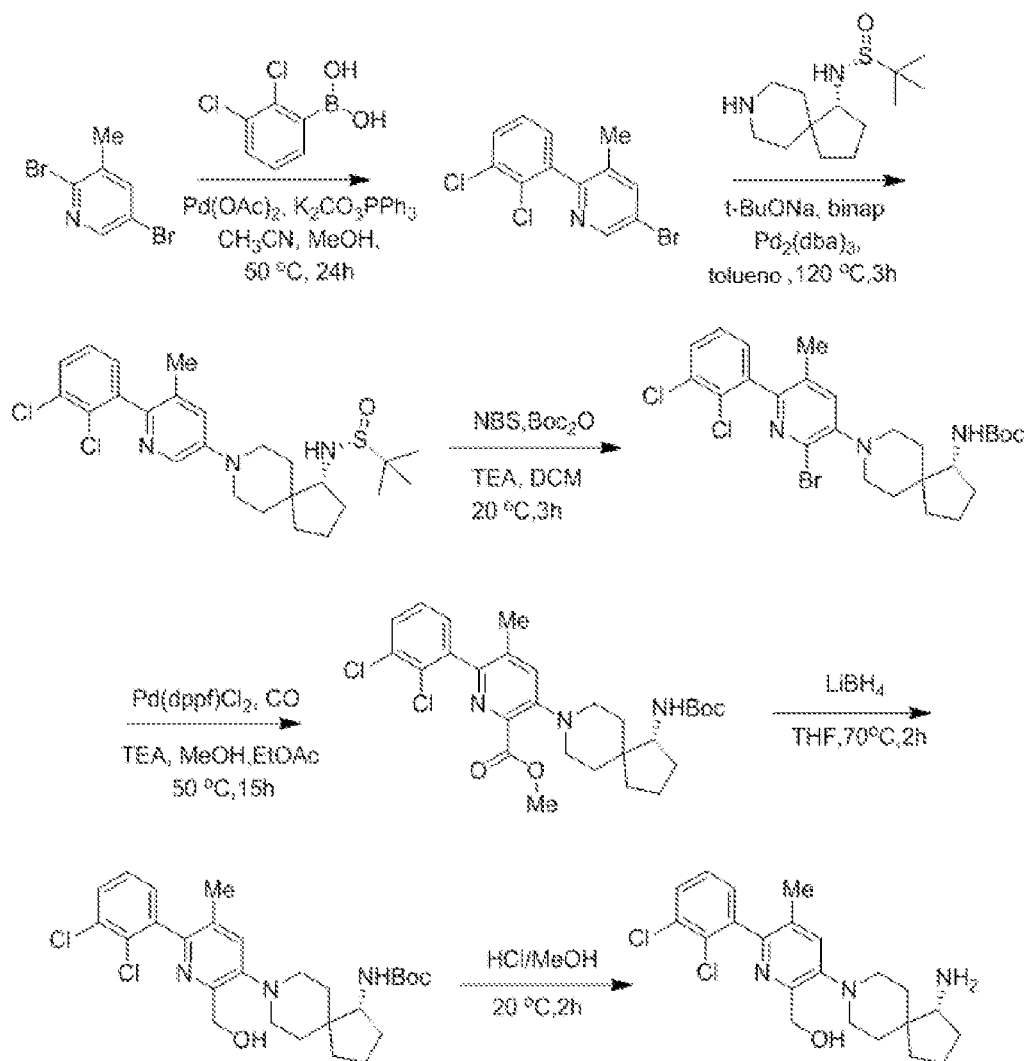
[00857] Uma solução de (8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)-2-(hidroximetil)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (500 mg, 775,61 μmol) em HCl conc. (15 mL) foi aquecida a 100 °C durante 2 h, e em seguida resfriada em temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC prep. para proporcionar 5-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (60 mg, 17 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,28 (dd, *J* = 7,89, 1,32 Hz, 1 H) 7,07 (t, *J* = 8,11 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,81 (dd, *J* = 8,33, 1,32 Hz, 1 H) 4,58 - 4,55 (m, 2 H) 3,19 - 3,05 (m, 3 H) 2,86 (t, *J* = 11,84 Hz, 2 H) 2,19 - 2,09 (m, 1 H) 2,04 (s, 1 H) 1,93 - 1,57 (m, 7 H) 1,56 - 1,43 (m, 2 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₂₆Cl₂N₃O₂S: 454,1; encontrado 454,1.

Exemplo 3. Síntese de 5-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)piridin-3-ol.



[00858] Uma solução de (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(benzilóxi)-6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinaida (700 mg, 1,19 mmol) em HCl conc. (10 mL) foi agitada a 90 °C durante 0,5 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar 5-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)piridin-3-ol (61 mg, 13 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,421 (s, 1 H) 7,738-7,795 (m, 1 H) 7,471-7,491 (d, 1 H) 7,193-7,289 (m, 2 H) 6,811 (s, 1 H) 3,561 - 3,651 (m, 2 H) 3,164-3,198 (m, 1 H) 2,917-2,974 (m, 2 H) 1,701-1,814 (m, 1 H) 1,489 - 1,690 (m, 9 H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H] calculado para C₂₀H₂₄Cl₂N₃O: 392,1; encontrado 392,3

Exemplo 4. Síntese de {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il}metanol.



Etapa 1.

[00859] Uma mistura de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (5,0 g, 19,93 mmol), ácido (2,3-diclorofenil)borônico (4,2 g, 21,92 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (447 mg, 1,99 mmol), PPh_3 (1,1 g, 3,99 mmol) e K_2CO_3 (5,5 g, 39,86 mmol) em CH_3CN (150 mL) e MeOH (75 mL) foi agitada a 50 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 24 h. A mistura de reação foi vertida em 50 mL de H_2O , e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 5-bromo-2-(2,3-diclorofenil)-3-metilpiridina (5,1 g, 81 % de rendimento) como um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz,

Clorofórmio-*d* δ ppm 8,57 (d, $J = 9,21$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J = 8,77$ Hz, 1 H) 7,52 (t, $J = 8,33$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,25 (m, 1 H) 7,23 - 7,15 (m, 1 H) 2,13 (d, $J = 9,21$ Hz, 3 H).

Etapla 2.

[00860] Uma mistura de 5-bromo-2-(2,3-diclorofenil)-3-metilpiridina (900 mg, 2,84 mmol), N-[(4*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 4,26 mmol), *t*-BuONa (546 mg, 5,68 mmol), Pd2(dba)3 (130 mg, 141,9 μ mol) e BINAP (177 mg, 284 μ mol) em tolueno (12 mL) foi aquecida a 120 °C durante 3 h. A mistura de reação foi vertida em 50 mL de H₂O, e a fase aquosa foi lavada com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar (*R*)-N-((*R*)-8-(6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 95 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,08 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J = 8,01, 1,41$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,37 (m, 1 H) 7,33 (d, $J = 2,57$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J = 7,64, 1,41$ Hz, 1 H) 3,73 (td, $J = 7,83, 3,79$ Hz, 2 H) 2,96 (qd, $J = 12,25, 2,75$ Hz, 2 H) 2,12 - 2,03 (m, 4 H) 1,96 - 1,62 (m, 5 H) 1,61 - 1,38 (m, 3 H) 1,27 - 1,20 (m, 9 H).

Etapla 3.

[00861] A uma mistura de (*R*)-N-((*R*)-8-(6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, 8,09 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado NBS (4,32 g, 24,27 mmol) a 20 °C e agitado durante 2 h. À mistura foram adicionados TEA (2,46 g, 24,27 mmol, 3,3 mL) e Boc₂O (3,53 g, 16,18 mmol, 3,72 mL) a 20°C e agitados durante 1 h. A mistura de reação foi vertida em 100 mL de H₂O, e a fase aquosa foi lavada com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas

com Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar (8-(2-bromo-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (1,4 g, 30 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,50 (dd, *J* = 7,89, 1,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,18 (m, 3 H) 4,47 (br d, *J* = 9,65 Hz, 1 H) 3,83 (d, *J* = 7,89 Hz, 1 H) 3,42 - 3,25 (m, 2 H) 2,87 (t, *J* = 10,30 Hz, 2 H) 2,15 - 2,06 (m, 3 H) 1,96 (t, *J* = 12,06 Hz, 2 H) 1,83 - 1,64 (m, 16 H) LCMS (ESI): *m/z* [M + Na] calculado para C₂₆H₃₂BrCl₂N₃ONa: 592,1; encontrado 592,0.

Etapas 4.

[00862] A uma solução de (8-(2-bromo-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (1,4 g, 2,46 mmol) em MeOH (20 mL) e EtOAc (20 mL) foram adicionados TEA (498 mg, 4,9 mmol, 681 µL) e Pd(dppf)Cl₂ (180 mg, 246 µmol) sob N₂. A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com CO várias vezes. A mistura resultante foi agitada sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)) a 50°C durante 15 h. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpicolinato de (*R*)-metila (1 g, 1,82 mmol, 74 % de rendimento) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,48 (dd, *J* = 7,70, 1,96 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,25 - 7,23 (m, 1 H) 7,22 (d, *J* = 2,08 Hz, 1 H) 4,45 (br d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 3,96 - 3,89 (m, 3 H) 3,87 - 3,71 (m, 1 H) 3,34 - 3,20 (m, 2 H) 3,04 - 2,89 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,09 (dd, *J* = 12,96, 5,50 Hz, 1 H) 1,95 - 1,85 (m, 1 H) 1,79 - 1,63 (m, 4 H) 1,46 (s, 10 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₈H₃₆Cl₂N₃O₄: 548,2; encontrado 548,2.

Etapas 5.

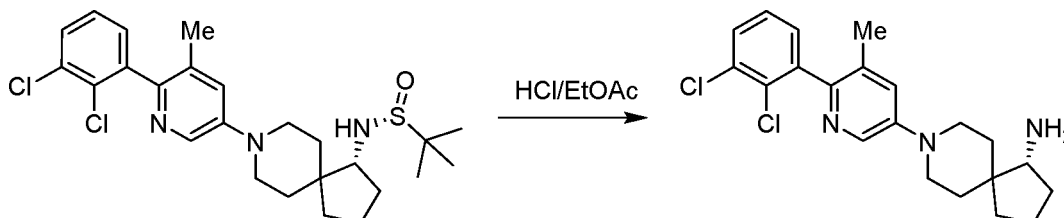
[00863] A uma solução de 3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpicolinato de (*R*)-metila (800 mg, 1,46 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado LiBH₄ (191 mg, 8,76 mmol) em uma porção, e a mistura resultante foi agitada a 70°C durante 2 h. A mistura de reação foi vertida em 30 mL de H₂O, e a fase aquosa foi lavada com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar (8-(6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (570 mg, 75 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,52 (dd, *J* = 8,01, 1,16 Hz, 1 H) 7,31 - 7,28 (m, 2 H) 7,23 - 7,18 (m, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,46 (d, *J* = 9,41 Hz, 1 H) 3,82 (br d, *J* = 8,19 Hz, 1 H) 3,04 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H) 2,88 - 2,79 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,11 - 2,06 (m, 1 H) 1,94 - 1,85 (m, 1 H) 1,80 - 1,62 (m, 4 H) 1,48 (s, 10 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₇H₃₆Cl₂N₃O₃: 520,2; encontrado 520,2.

Etapas 6.

[00864] Uma solução de (8-(6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (520 mg, 1 mmol) em HCl/MeOH (10 mL) foi agitada a 20 °C durante 2 h. A reação foi filtrada, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il}metanol (210 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,62 (dd, *J* = 8,11, 1,53 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,41 (t, *J* = 7,67 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J* = 7,67, 1,53 Hz, 1 H) 4,74 (br d, *J* = 3,95 Hz, 2 H) 3,30 - 3,24 (m, 1 H) 3,24 - 3,10 (m, 2 H) 2,96 (br t, *J* = 11,62 Hz, 2 H) 2,23 (br s, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 1,99

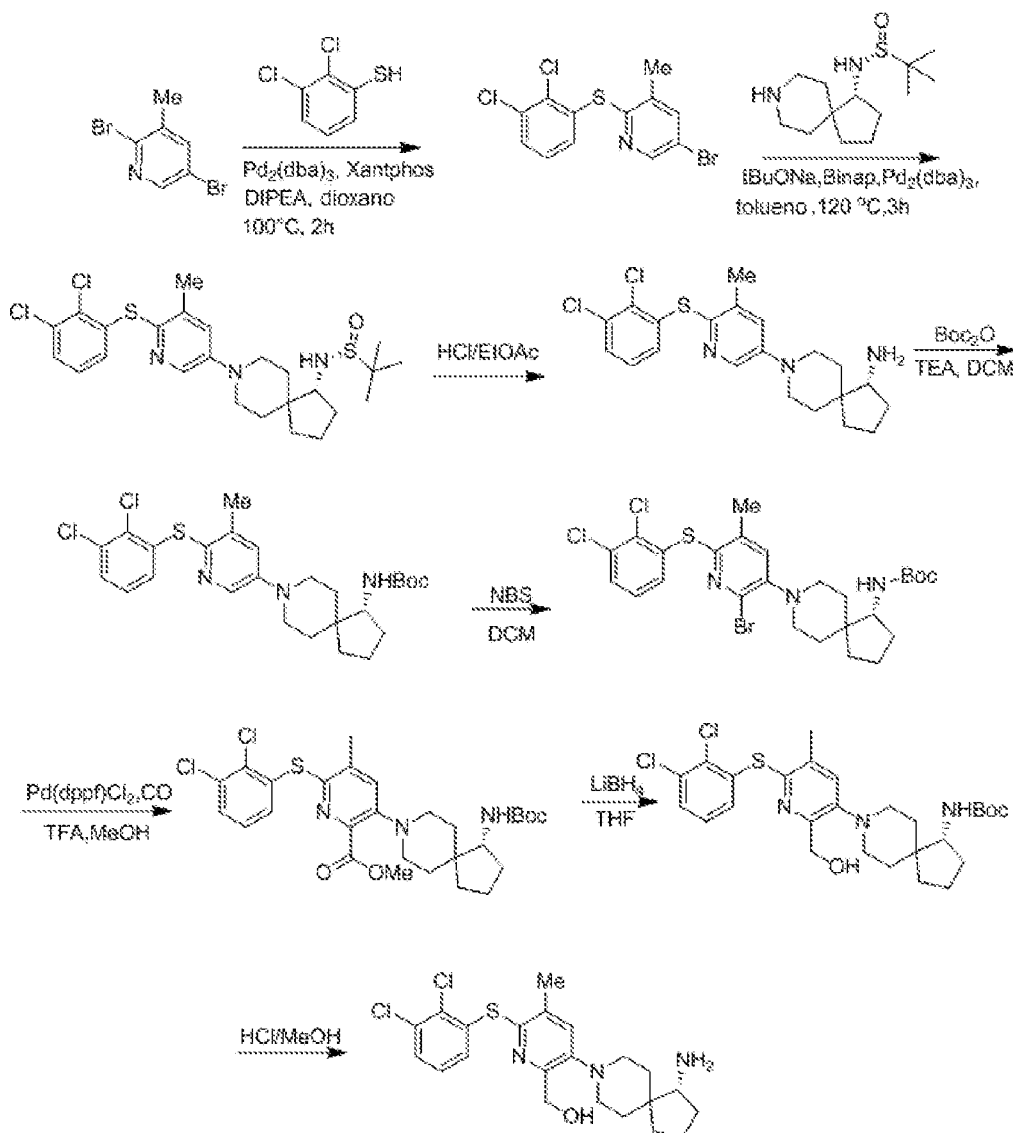
- 1,69 (m, 7 H) 1,60 (br t, $J = 11,62$ Hz, 2 H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_3O$: 420,2; encontrado 420,1.

Exemplo 5. Síntese de (1*R*)-8-[6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il]-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina.



[00865] A mistura de (*R*)-*N*-((*R*)-8-(6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (770 mg, 1,5 mmol) em HCl/EtOAc (20 mL) foi agitada a 25°C sob N_2 durante 3 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar (*R*)-8-(6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (190 mg, 31 % de rendimento) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,09 (d, $J = 2,43$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,24 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 3,65 - 3,79 (m, 2 H) 3,25 (t, $J = 6,73$ Hz, 1 H) 3,21 - 3,27 (m, 1 H) 2,97 - 3,07 (m, 2 H) 2,17 - 2,29 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 1,68 - 1,92 (m, 8 H) 1,53 - 1,65 (m, 2 H) LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_3$: 390,1; encontrado 390,1.

Exemplo 6. Síntese de {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]-5-metilpiridin-2-il}metanol.



Etapa 1.

[00866] A uma solução de 2,3-diclorobenzenotiol (2,57 g, 14,35 mmol) e 2,5-dibromo-3-metil-piridina (3 g, 11,96 mmol) em dioxano (30 mL) foram adicionados $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 mg, 120 μmol), Xantphos (138 mg, 239 μmol) e DIPEA (3,1 g, 23,92 mmol, 4,2 mL) a 25°C sob N_2 . A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 5-bromo-2-(2, 3-diclorofenil)sulfanil-3-metil-piridina (2,8 g, 67% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,27-8,26 (d, $J = 2,08$ Hz, 1 H) 7,59-7,48 (d, $J = 1,59$ Hz, 1 H)

7,45-7,39 (dd, $J = 8,01, 1,53$ Hz, 1 H) 7,39-7,37 (dd, $J = 7,82, 1,47$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,18 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H).

Etapla 2.

[00867] A uma solução de 5-bromo-2-(2,3-diclorofenil)sulfanil-3-metil-piridina (1 g, 2,86 mmol) e N-[(4*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (961 mg, 3,72 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados *t*-BuONa (550 mg, 5,72 mmol), [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenil-fosfano (178 mg, 286 μ mol) e Pd₂(dba)₃ (131 mg, 143 μ mol) a 25°C. A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante bruto foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar N-[(4*R*)-8-[6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5 g, 50 % de rendimento) como um óleo amarelo.

Etapla 3.

[00868] Uma solução de N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-diclorofenil)sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,50 g, 2,85 mmol) em HCl/EtOAc (20 mL) foi agitada a 25°C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar (4*R*)-8-[6-(2,3-diclorofenil)sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina bruto (1,5 g, sal de HCl, bruto) como um sólido amarelo. O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C₂₁H₂₆Cl₂N₃S: 422,1; encontrado 422,0.

Etapla 4.

[00869] A uma solução de (4*R*)-8-[6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (1,5 g, 3,55 mmol) em DCM (15 mL) foram adicionados Boc₂O (1,16 g, 5,33 mmol, 1,2 mL) e TEA (1,1 g, 10,65 mmol, 1,5 mL). A mistura de reação foi agitada a

25°C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar N-[(4*R*)-8-[6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (600 mg, 32 % de rendimento) como um óleo amarelo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C₂₆H₃₄Cl₂N₃O₂S: 522,2; encontrado 522,1.

Etapas 5.

[00870] A uma solução de N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-diclorofenil)sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (600 mg, 1,15 mmol) em DCM (8 mL) foi adicionado NBS (409,35 mg, 2,30 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar N-[(4*R*)-8-[2-bromo-6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il] carbamato de *terc*-butila (300 mg, 43% de rendimento) como um óleo amarelo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C₂₆H₃₃BrCl₂N₃O₂S: 602,1; encontrado 602,0.

Etapas 6.

[00871] A uma solução de N-[(4*R*)-8-[2-bromo-6-(2,3-diclorofenil)sulfanil-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (400 mg, 665 µmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL) foram adicionados Pd(dppf)Cl₂ (97mg, 133 µmol) e TEA (202 mg, 2,00 mmol, 277 µL) a 20°C. A mistura foi agitada a 50°C durante 1 h sob CO (3,51 kg/cm² (50 psi)). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO₂, Éter de petróleo: acetato de etila = 30 : 1 a 10 : 1) para proporcionar 3-[(4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-piridina-2-carboxilato de metila (500 mg, bruto) como um sólido amarelo. O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem

outra purificação. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{28}H_{36}Cl_2N_3O_4S$: 580,2; encontrado 580,1.

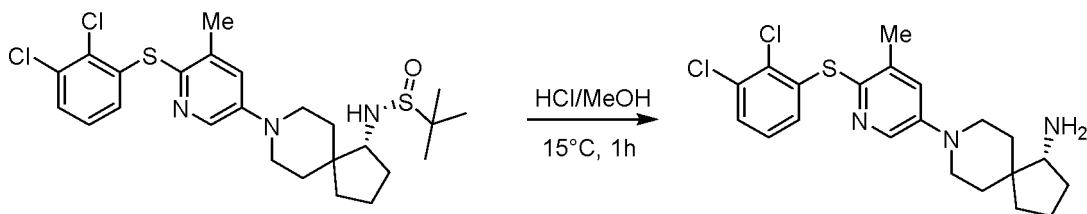
Etapas 7.

[00872] A uma solução de 3-[(4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-5-metil-piridina-2-carboxilato de metila (500 mg, 861 μ mol) em THF (20 mL) foi adicionado $LiBH_4$ (38 mg, 1,72 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 35°C durante 2 h. A mistura de reação foi extinguida pela adição de H_2O (5 mL) a 0 °C, diluída com H_2O (20 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar N-[(4*R*)-8-[6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-2-(hidroximetil)-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (400 mg, bruto) como um sólido amarelo. O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{27}H_{36}Cl_2N_3O_3SH$: 552,2; encontrado 552,0.

Etapas 8.

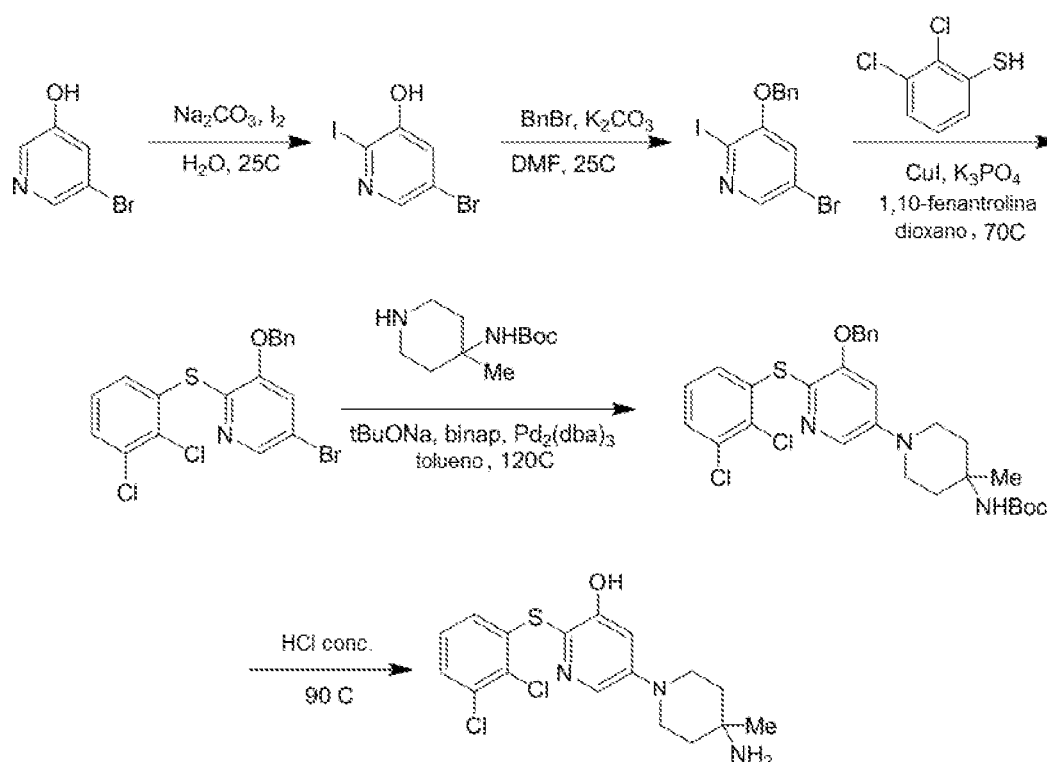
[00873] Uma solução de N-[(4*R*)-8-[6-(2, 3-diclorofenil) sulfanil-2-(hidroximetil)-5-metil-3-piridil]-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butila (400 mg, 724 μ mol) em HCl/MeOH (10 mL) foi agitada a 25°C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo restante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]-5-metilpiridin-2-il}metanol (76 mg, 23% de rendimento) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,53 (s, 1 H) 7,46-7,43 (m, 1 H) 7,20-7,16 (m, 2 H) 7,05-7,03 (m, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 3,24-3,21 (m, 1 H) 2,92 - 3,08 (m, 2 H) 2,89-2,86 (m, 2 H) 2,35 (s, 2 H) 1,88 - 1,86 (m, 1 H) 1,85-1,54 (m, 10 H). LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_3OS$: 452,1; encontrado 452,1.

Exemplo 7. Síntese de (1*R*)-8-{6-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]-5-metilpiridin-3-il}-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina.



[00874] A mistura de (*R*)-N-((*R*)-8-(6-((2,3-diclorofenil)tio)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (500 mg, 949 μ mol) em HCl/MeOH (5 mL) foi agitada a 15°C durante 1 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante bruto foi purificado por HPLC prep. para proporcionar (*R*)-8-(6-((2,3-diclorofenil)tio)-5-metilpiridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (170 mg, 42 % de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,02-3,92 (m, 2 H), 3,30-3,23 (m, 2 H), 2,44 (s, 3H), 2,25-1,20 (m, 1 H), 1,93-1,63 (m, 10 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$: 422,1; encontrado 422,0.

Exemplo 8. Síntese de 5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]piridin-3-ol.



Etapa 1.

[00875] A uma solução de 5-bromopiridin-3-ol (5,0 g, 28,7 mmol) em H₂O (300 mL) foram adicionados Na₂CO₃ (6,1 g, 57,5 mmol) e I₂ (7,3 g, 28,7 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura de reação foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 5-bromo-2-iodopiridin-3-ol (7,5 g, 87 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,09 (s, 1H) 7,39 (s, 1 H).

Etapa 2.

[00876] A uma solução de 5-bromo-2-iodopiridin-3-ol (4g, 13,34 mmol) em DMF (20 mL) foram adicionados K₂CO₃ (2,77 g, 20,01 mmol) e bromometilbenzeno (2,51 g, 14,67 mmol, 1,74 mL). A mistura foi agitada a 25°C durante 3 h, depois disso a mistura de reação foi diluída com H₂O e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄,

filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de coluna para produzir 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-iodopiridina (3,2 g, 62 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,21 (s, 1 H) 7,47-7,59 (m, 5 H) 7,36 (s, 1 H) 5,27 (s, 2 H).

Etapa 3.

[00877] A uma solução de 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-iodopiridina (3,2 g, 8,2 mmol) e 2,3-diclorobenzenotiol (1,5 g, 8,2 mmol) em dioxano (30 mL) foram adicionados CuI (156 mg, 820 μmol), K_3PO_4 (2,1 g, 9,8 mmol) e 1,10-fenantrolina (148 mg, 820 μmol) a 25 °C. A mistura foi agitada a 70°C durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com **H₂O** (10 mL) e extraída com **EtOAc**. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em **Na₂SO₄**, **filtradas** e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridina (2,80 g, 77 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,04 (s, 1 H) 7,48-7,49 (m, 2 H) 7,41-7,47 (m, 4 H) 7,18-7,20(m, 1 H) 5,16 (s, 2 H).

Etapa 4.

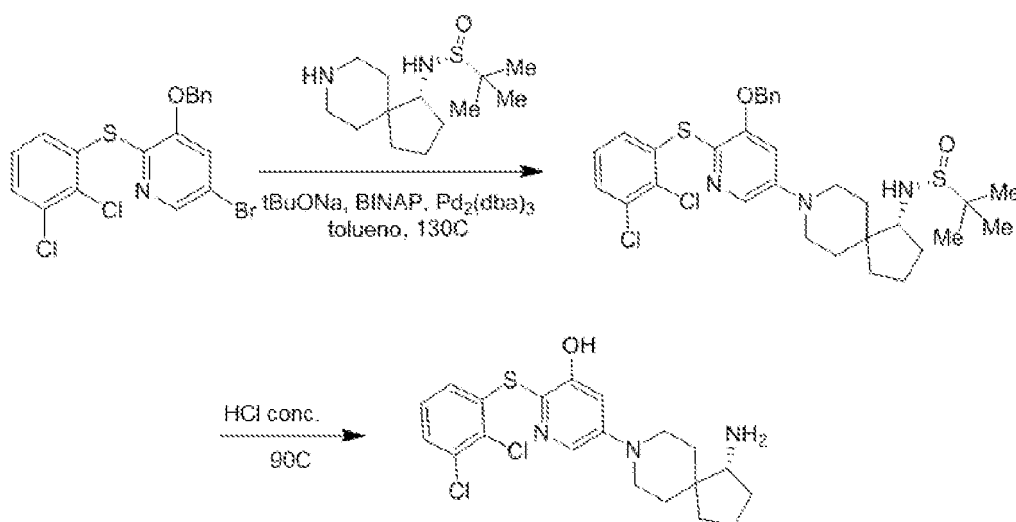
[00878] A uma solução de 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridina (1 g, 2,27 mmol) e N-(4-metil-4-piperidil)carbamato de *tert*-butila (632 mg, 2,95 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados *t*-BuONa (436mg, 4,54 mmol), [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenil-fosfano (141 mg, 227 μmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104 mg, 113,5 μmol). A mistura foi agitada a 120°C durante 3 h sob condições de micro-ondas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir (1-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-

il)carbamato de *terc*-butila (300 mg, 23 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,92 (s, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 3 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 3,36 - 3,39 (m, 2 H) 3,09-3,14 (m, 2 H) 2,14 - 2,17 (m, 2 H) 1,69 - 1,76 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 1,41 (s, 3 H).

Etapla 5.

[00879] HCl (10 mL, conc.) foram adicionados a (1-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (200 mg, 348,09 μmol). A mistura foi agitada a 90°C durante 20 min. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e liofilizada. O resíduo foi purificado por HPLC prep. para produzir 5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-ol (60 mg, 45 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,449 (s, 1 H) 7,806 (s, 1 H) 7,205 - 7,225 (m, 1 H) 6,969 - 7,009 (m, 1 H) 6,819 (s, 1 H) 6,535-6,555 (m, 1 H) 3,566-3,598 (m, 2 H) 3,117-3,181 (m, 2 H) 1,821 - 1,848 (m, 4 H) 1,383 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$: 384,1; encontrado 384,1.

Exemplo 9. Síntese de 5-[(1*R*)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-[(2,3-diclorofenil)sulfanil]piridin-3-ol.



Etapla 1.

[00880] A uma solução de 3-(benzilóxi)-5-bromo-2-((2,3-

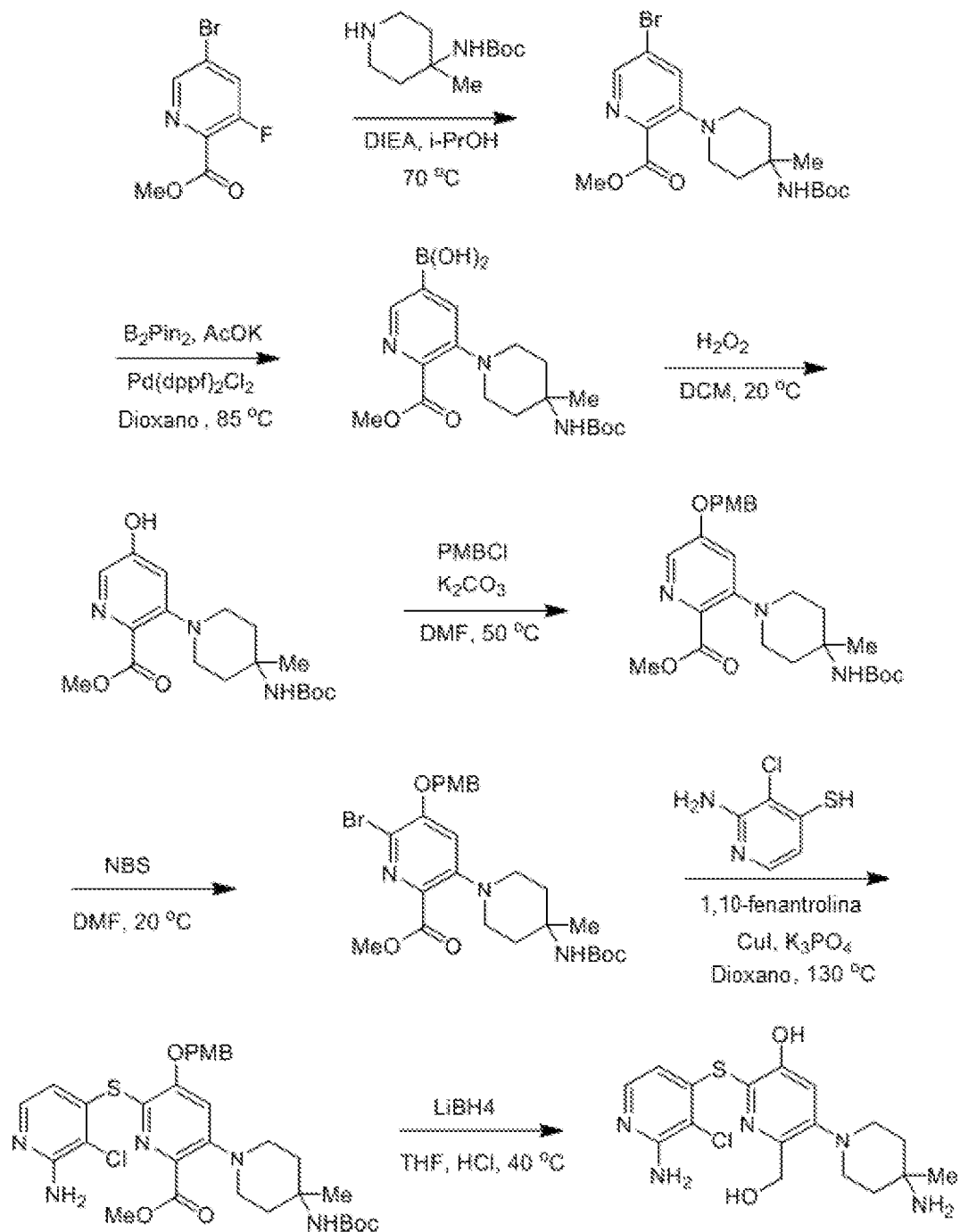
diclorofenil)tio)piridina (1 g, 2,27 mmol) e N-[(4*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (763 mg, 2,95 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados *t*-BuONa (436 mg, 4,54 mmol), BINAP (141 mg, 227 μ mol) e Pd₂(dba)₃ (104 mg, 114 μ mol). A mistura foi agitada a 130°C durante 3 h sob condições de micro-ondas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir (*R*)-N-((*R*)-8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 14 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,89 (s, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 4 H) 7,00 - 7,02 (t, *J* = 7,95 Hz, 1 H) 6,90-6,98 (d, *J* = 7,95 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 3,51 - 3,58 (m, 2 H) 3,35 - 3,36 (m, 1 H) 3,20 - 3,21 (d, *J* = 5,01 Hz, 1 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 1,63 - 1,79 (m, 13 H) 1,44 (s, 9 H).

Etapa 2.

[00881] Uma mistura de (*R*)-N-((*R*)-8-(5-(benzilóxi)-6-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-il)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 323 μ mol) e HCl conc. (10 mL) foi agitada a 90°C durante 20 min e em seguida resfriada em temperatura ambiente e liofilizada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir (*R*)-5-(1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2-((2,3-diclorofenil)tio)piridin-3-ol (53 mg, 125 μ mol, 39% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,77 (d, *J* = 2,21 Hz, 1 H) 7,18-7,19 (d, *J* = 7,94 Hz, 1 H) 6,95-6,99 (t, *J* = 8,05 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,49-6,51 (d, *J* = 8,16 Hz, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,11-3,15 (t, *J* = 6,73 Hz, 1 H) 2,92-2,98 (m, 2 H) 2,12 (m, 1 H) 1,44 - 1,75 (m, 9 H).. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] calculado para C₂₀H₂₄Cl₂N₃OS: 424,1; encontrado 424,0.

Exemplo 10. Síntese de 2-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-5-

[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.



Etapa 1.

[00882] A uma solução de 5-bromo-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metila (1,5 g, 6,41 mmol) em *i*-PrOH (30 mL) foram adicionados DIEA (8,3 g, 64,10 mmol, 11 mL) e N-(4-metil-4-piperidil)carbamato de

terc-butila (1,51 g, 7,05 mmol). A mistura foi aquecida a 70°C durante 5 h e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 5-bromo-3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]piridina-2-carboxilato de metila (2,5 g, 5,84 mmol, 91 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,15 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 1,98 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,09 - 2,98 (m, 4 H) 2,14 (br d, *J* = 13,23 Hz, 2 H) 1,72 - 1,60 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,34 (s, 3 H).

Etapa 2.

[00883] A uma solução de 5-bromo-3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]piridina-2-carboxilato de metila (2,5 g, 5,84 mmol) em dioxano (37 mL) foram adicionados 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,22 g, 8,76 mmol), KOAc (1,15 g, 11,67 mmol) e Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (477 mg, 584 μmol). A mistura de reação foi agitada a 85 °C durante 2 h, resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por coluna de fase reversa para produzir ácido [5-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-6-metoxycarbonil-3-piridil]borônico (1,2 g, 52 % de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₁₈H₂₉BN₃O₆: 394,2; encontrado 394,3; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,23 (br s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 3,99 - 3,93 (m, 3 H) 3,13 - 3,01 (m, 4 H) 2,17 (br d, *J* = 12,35 Hz, 2 H) 1,74 - 1,65 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,36 - 1,33 (m, 3 H).

Etapa 3.

[00884] H₂O₂ (1,04 g, 9,15 mmol, 880 μL, 30 % de pureza) foi adicionado lentamente à solução de ácido [5-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-6-metoxycarbonil-3-piridil]borônico (1,2 g, 3,05 mmol) em DCM (12 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 5 h. A

mistura foi extinguida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. sat. e ajustada em $\text{pH} < 7$ com HCl a 1N. A mistura foi extraída com EtOAc . A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-hidróxi-piridina-2-carboxilato de metila (0,83 g, 74 % de rendimento). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$: 366,2; encontrado 366,2; ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,68 (d, $J = 2,21$ Hz, 1 H) 6,92 (d, $J = 2,43$ Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,08 - 2,91 (m, 4 H) 2,19 - 2,08 (m, 2 H) 1,76 - 1,65 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,34 (s, 3 H).

Etapla 4.

[00885] A uma solução de 3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-hidróxi-piridina-2-carboxilato de metila (0,83 g, 2,27 mmol) em DMF (16 mL) foram adicionados 1-(clorometil)-4-metóxi-benzeno (534 mg, 3,41 mmol, 464 μL) e K_2CO_3 (942 mg, 6,81 mmol). A reação foi agitada a 50 °C durante 6 h e em seguida dividida entre água e EtOAc . As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e em seguida secadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (1,1 g, 99 % de rendimento). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$: 486,3; encontrado 486,3; ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,84 (br s, 1 H) 7,37 (br d, $J = 7,58$ Hz, 2 H) 7,09 (br s, 1 H) 6,93 (br d, $J = 7,46$ Hz, 2 H) 5,13 (br s, 2 H) 3,88 (br s, 3 H) 3,78 (br s, 3 H) 2,98 (br s, 4 H) 2,85 (br s, 3 H) 2,13 (br d, $J = 12,10$ Hz, 2 H) 1,78 - 1,65 (m, 2 H) 1,43 (br s, 9 H) 1,34 (br s, 3 H).

Etapla 5.

[00886] A uma solução de 3-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (1,1 g,

2,27 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado NBS (403 mg, 2,27 mmol). A reação foi agitada a 20°C durante 3 h e em seguida vertida em Na₂S₂O₃ aq. sat. aquosa. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 6-bromo-3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (1 g, 78 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,39 (d, *J* = 8,77 Hz, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,77 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,00 (br d, *J* = 15,79 Hz, 4 H) 2,13 (br d, *J* = 13,15 Hz, 2 H) 1,72 - 1,60 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,33 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₆H₃₅BrN₃O₆: 564,2; encontrado 564,2.

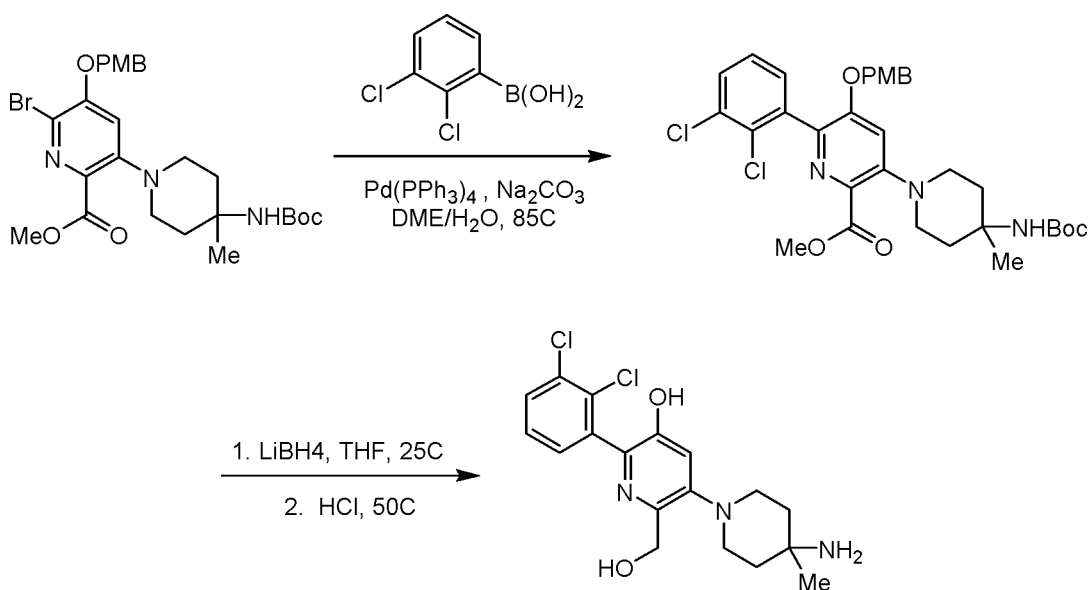
Etapas 6.

[00887] 6-bromo-3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil) metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,5 g, 885 μmol), 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (285 mg, 1,77 mmol), 1,10-fenantrolina (32 mg, 177,16 μmol), K₃PO₄ (376 mg, 1,77 mmol) e CuI (17 mg, 89 μmol) foram pesados em um tubo de micro-ondas e dioxano (5 mL) foi adicionado. O tubo selado foi aquecido a 130 °C durante 3 h no micro-ondas. O resfriado em temperatura ambiente e dividido entre água e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc, e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e em seguida secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 6-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,41 g, 72 % de rendimento). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₃₁H₃₉ClN₅O₆S: 644,3; encontrado 644,2.

Etapas 7.

[00888] A uma solução de 6-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,36 g, 559 μ mol) THF (2 mL) foi adicionado LiBH_4 (37 mg, 1,68 mmol). A reação foi agitada a 40 °C durante 2 h, em que HCl (1 mL) foi adicionado em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante mais 4 h a 30°C. A mistura foi ajustada em pH = 7 com NaHCO_3 , filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC prep. para produzir 2-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-5-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (23 mg, 10% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,56 - 8,27 (m, 1 H) 7,63 - 7,40 (m, 1 H) 7,16 - 7,00 (m, 1 H) 5,97 - 5,71 (m, 1 H) 4,65 - 4,49 (m, 2 H) 3,24 (br d, $J = 13,08$ Hz, 2 H) 3,07 - 2,99 (m, 2 H) 2,06 - 1,88 (m, 4 H) 1,62 - 1,35 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$: 396,1; encontrado 396,2.

Exemplo 11. Síntese de 5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.

**Etapas 1.**

[00889] A uma solução de 6-bromo-3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-

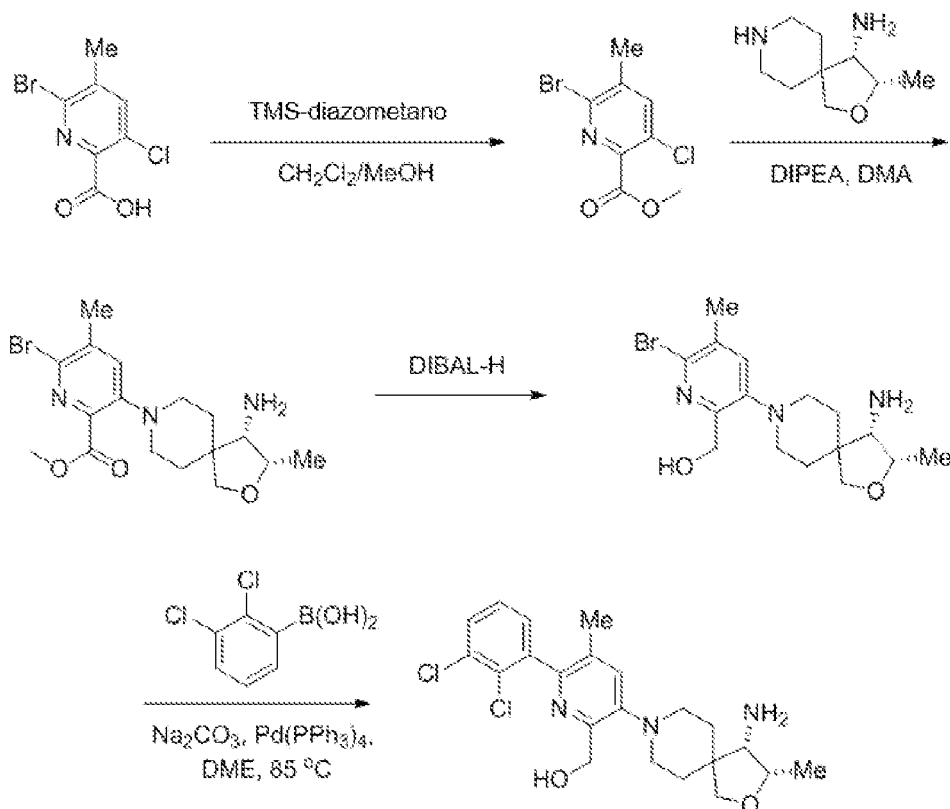
4-metil-1-piperidil]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,2 g, 354 µmol) em DME (5 mL) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (101 mg, 531 µmol), Na₂CO₃ (75 mg, 709 µmol), H₂O (1 mL) e Pd(PPh₃)₄ (82 mg, 71 µmol). A reação foi agitada a 85°C durante 3 h. Depois de resfriar em temperatura ambiente, água foi adicionada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e em seguida secadas. Depois da filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-6-(2,3-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,15 g, 67% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,55 (dd, *J* = 7,94, 1,54 Hz, 1 H) 7,36 - 7,31 (m, 1 H) 7,28 - 7,18 (m, 4 H) 6,87 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,14 - 3,02 (m, 4 H) 2,16 (br d, *J* = 13,01 Hz, 2 H) 1,75 - 1,66 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,36 (s, 3 H). %). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₃₈Cl₂N₃O₆: 630,2; encontrado 630,3.

Etapa 2.

[00890] A uma solução de 3-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-piperidil]-6-(2,3-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,15 g, 238 µmol) em THF (2 mL) foi adicionado LiBH₄ (16 mg, 714 µmol). A reação foi agitada a 50°C durante 2 h. HCl (conc) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante outras 2 h a 50°C. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, ajustada em pH = 7 com NaHCO₃ sat. aq., filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 5-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (49 mg, 129 µmol, 54 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,55 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 4,65 (m, 2

H) 3,12 (m, 2 H) 3,00 (m, 2 H) 1,85 (m, 4 H) 1,34 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{18}H_{22}Cl_2N_3O_2$: 382,1; encontrado 382,1.

Exemplo 12. Síntese de {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il}metanol.



Etapa 1.

[00891] A uma solução de ácido 6-bromo-3-cloro-5-metilpiridina-2-carboxílico (200 mg, 798 μ mol) em uma mistura 1:1 de metanol (4 mL) : cloreto de metileno (4 mL) a 0°C foi adicionado trimetilsilildiazometano (1,19 mL, 2,39 mmol) lentamente até que a exotermia desapareça e em seguida permitida agitar durante um adicional de 15 min aquecendo em temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* usando 0-50 % de EtOAc/Hex para produzir o produto desejado 6-bromo-3-cloro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metila (210 mg, 99 % rendimento). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_8H_8ClBrNO_2$: 263,9; encontrado 264,1.

Etapla 2.

[00892] A uma solução de 3-fluoro-5-metilpiridina-2-carboxilato de etila (210 mg, 793 μmol) em DMA (3,96 mL) foram adicionados *N*-[(3*S*,4*S*)-8-cloro-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]cloranamina (208 mg, 872 μmol) e DIPEA (690 μL , 3,96 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C durante a noite. A mistura de reação resultante foi concentrada em vácuo, removendo a maior parte do DMA antes da purificação. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* usando 0-10 % de MeOH/CH₂Cl₂ a 20 % de MeOH para produzir o produto desejado 3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-bromo-5-metilpiridina-2-carboxilato de metila (300 mg, 95 % de rendimento). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₁₇H₂₅BrN₃O₃: 398,1; encontrado 398,3.

Etapla 3.

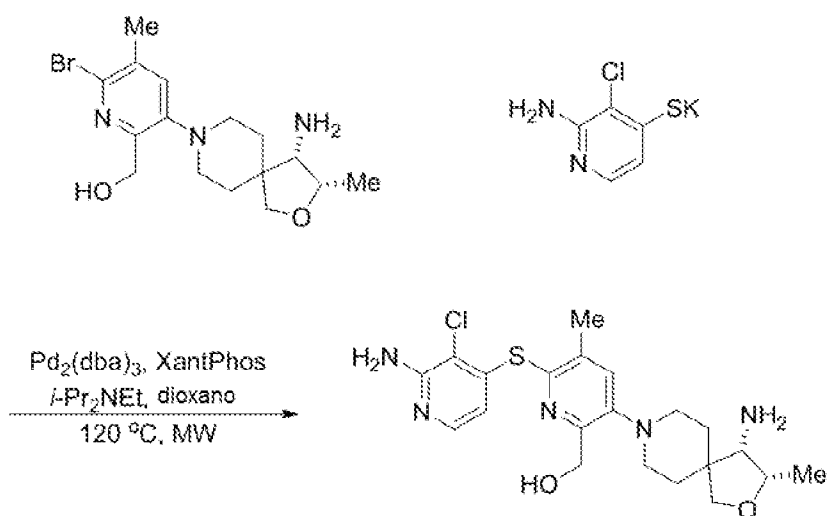
[00893] Uma solução de 3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-bromo-5-metilpiridina-2-carboxilato de metila (315 mg, 790 μmol) em cloreto de metileno (8 mL) foi resfriada a -78°C antes de adicionar lentamente na solução a 1M de DIBAL-H (3,9 mL, 3,9 mmol) em DCM. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 1 h. A mistura de reação resultante foi diluída com sal de Rochelle e CH₂Cl₂. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h antes de separação da camada orgânica, secagem em MgSO₄, filtragem, e em seguida concentração em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* usando 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ para produzir o produto desejado, {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-bromo-5-metilpiridin-2-il}metanol (210 mg, 72% rendimento). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₁₆H₂₅BrN₃O₂: 370,1; encontrado 370,1.

Etapla 4.

[00894] A uma solução de {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-bromo-5-metilpiridin-2-il}metanol (70 mg, 0,189 mmol) e ácido (2,3-diclorofenil)borônico (72 mg, 0,378 mmol) em DME (0,9 mL, 0,2 M) e H₂O (0,2 mL, 1 M) foi adicionado Na₂CO₃ (41 mg, 0,378 mmol), em seguida Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,019 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada a 100 °C durante 1 h. Ao ponto em que a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Purificação por HPLC prep. proporcionou {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il}metanol (38 mg, 46 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,58 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 3H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calculado para C₂₂H₂₈Cl₂N₃O₂: 436,2; encontrado 436,3.

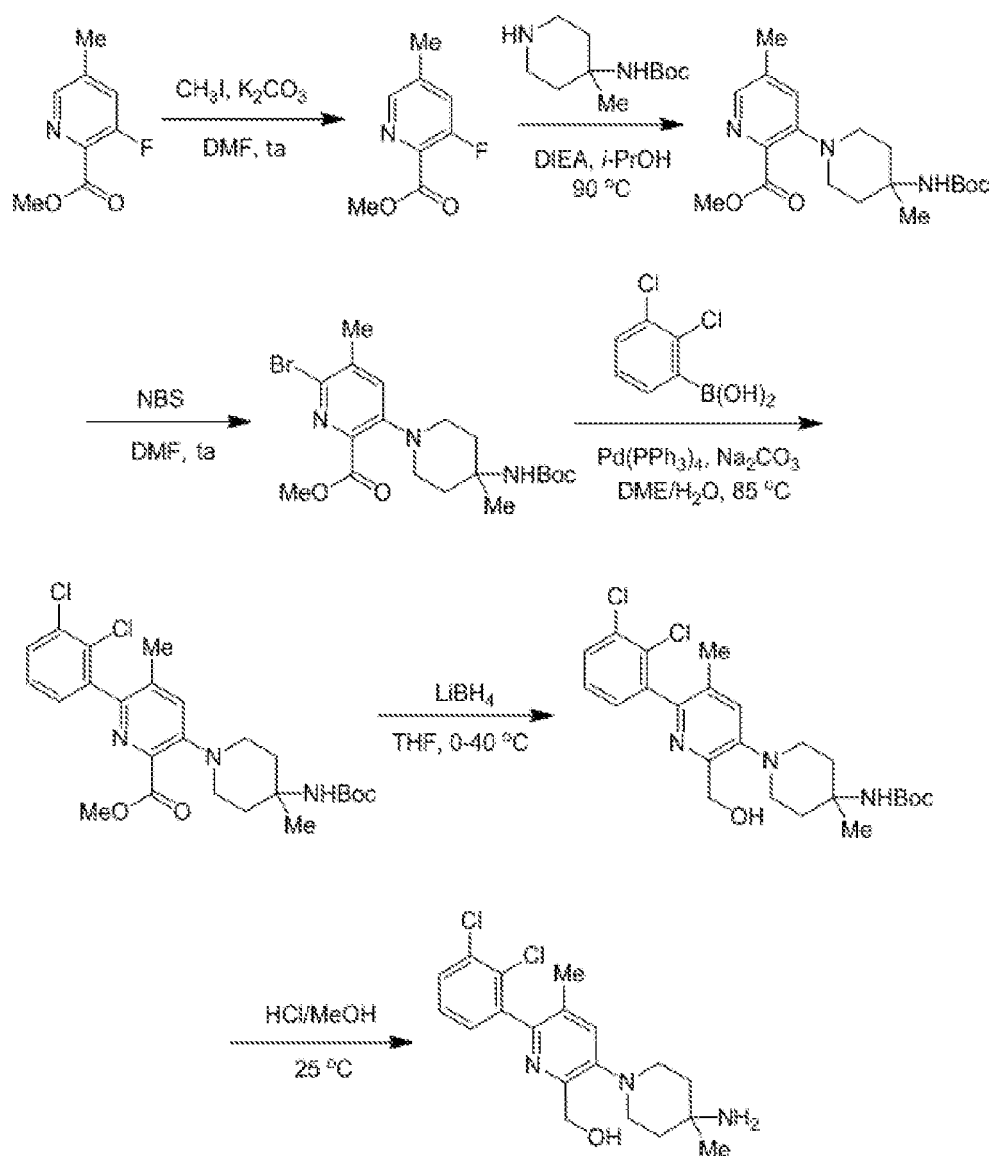
Exemplo 13. Síntese de {6-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-metilpiridin-2-il}metanol.



[00895] A um frasconete de micro-ondas foram adicionados {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-bromo-5-

metilpiridin-2-il}metanol (70 mg, 0,189 mmol), 3-cloro-4-(potassiosulfanil)piridin-2-amina (75 mg, 0,377 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (17 mg, 0,0189 mmol), xantphos (21 mg, 0,038 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,01 mL, 0,567 mmol). A mistura foi evacuada sob vácuo local durante 15 min antes do dioxano desgaseificado (1,9 mL, 0,1 M) ter sido adicionado. O frascote de reação foi evacuado e purgado com N₂ três vezes antes de agitar sob condições de micro-ondas a 130°C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e submetida à purificação por cromatografia de coluna de fase reversa para proporcionar 6-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-metilpiridin-2-il}metanol (43 mg, 0,096 mmol, 51 % rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29 (qd, *J* = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,38 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,02 (dddd, *J* = 34,3, 13,3, 11,0, 2,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,71 (ddt, *J* = 12,7, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calculado para C₂₁H₂₉ClN₅O₂S: 450,2; encontrado 450,3.

Exemplo 14. Síntese de [3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il]metanol.



Etapa 1.

[00896] A uma solução de ácido 3-fluoro-5-metil-piridina-2-carboxílico (1,5 g, 9,6 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados CH_3I (6,2 g, 43,5 mmol, 2,7 mL) e K_2CO_3 (3,6 g, 26,1 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 16 h. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-fluoro-5-metilpicolinato de metila (1,4 g, 85 % de rendimento). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado

para $C_8H_9FNO_2$: 170,0; encontrado 170,0.

Etapa 2.

[00897] A uma solução de 3-fluoro-5-metilpicolinato de metila (500 mg, 2,96 mmol) em *i*-PrOH (8 mL) foram adicionados N-(4-metil-4-piperidil)carbamato de *tert*-butila (696 mg, 3,25 mmol) e DIEA (1,9 g, 14,7 mmol, 2,6 mL). A mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 16 h. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (650 mg, 60% de rendimento). 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 8,08 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,14 - 2,94 (m, 5 H) 2,34 (s, 3 H) 2,09 (d, $J = 13,33$ Hz, 2 H) 1,86 - 1,74 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,41 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $C_{19}H_{30}N_3O_4$: 364,2; encontrado 364,3;

Etapa 3.

[00898] A uma solução de 3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (250 mg, 687 μ mol) em DMF (1 mL) foram adicionados NBS (146 mg, 825 μ mol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 5 min, em seguida outra porção de NBS (61 mg, 343 μ mol) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada a 25°C durante 0,5 h. A mistura de reação foi extinguida por adição de Na_2SO_3 sat. aq. e H_2O . A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 6-bromo-3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (175 mg, 57 % de rendimento). 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,25 (s, 1 H) 4,33 (s, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,11 - 2,93 (m, 4 H) 2,38 (s, 3 H) 2,09 (d, $J = 13,82$ Hz, 2 H) 1,82 - 1,74 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,40 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $C_{19}H_{29}BrN_3O_4$: 442,0; encontrado 442,2.

Etapas 4.

[00899] A uma solução de 6-bromo-3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (140 mg, 316 μ mol) em DME (2 mL) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (91 mg, 474 μ mol), Na₂CO₃ (67 mg, 633 μ mol) em H₂O (0,4 mL) e Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 32 μ mol). A mistura foi agitada a 85 °C durante 16 h e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpicolinato de metila (85 mg, 52% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ ppm 7,54 - 7,45 (m, 1 H) 7,32 - 7,18 (m, 3 H) 4,38 (br s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,22 - 3,00 (m, 5 H) 2,14 (s, 4 H) 1,89 - 1,76 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,42 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para C₂₅H₃₂Cl₂N₃O₄: 508,0; encontrado 508,1;

Etapas 5.

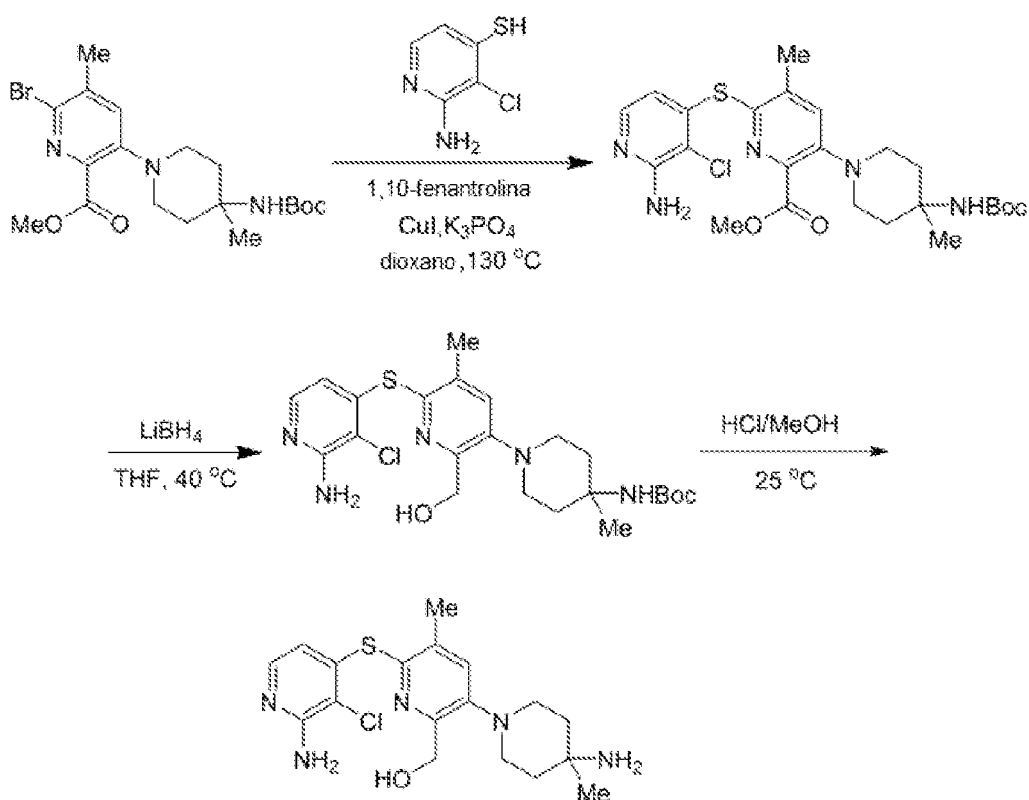
[00900] A uma solução de 3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpicolinato de metila (80 mg, 157 μ mol) em THF (2 mL) foram adicionados LiBH₄ (7 mg, 314 μ mol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante 1 h. A reação foi extinguida pela adição cuidadosa de MeOH (2 ml), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura de reação foi concentrada para produzir (1-(6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (76 mg, bruto) como um sólido branco, o qual foi diretamente usado sem outra purificação. LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para C₂₄H₃₂Cl₂N₃O₃: 480,0; encontrado 480,0.

Etapas 6.

[00901] A mistura de (1-(6-(2,3-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butila (74 mg,

154 μmol) em HCl/MeOH (2 mL) foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo bruto foi purificado por HPLC prep. para produzir (3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,3-diclorofenil)-5-metilpiridin-2-il)metanol (17 mg, 29 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,53 (br s, 1 H) 7,62 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,40 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J = 7,61, 1,43$ Hz, 1 H) 4,72 (d, $J = 5,51$ Hz, 2 H) 3,19 (d, $J = 13,01$ Hz, 2 H) 3,11 - 2,98 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,07 - 1,87 (m, 4 H) 1,48 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: 380,1; encontrado 380,1.

Exemplo 15. Síntese de {6-[(2-amino-3-cloropiridin-4-il)sulfanil]-3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il}metanol.



Etapa 1.

[00902] A uma solução de 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (154 mg, 960 μmol) em dioxano (3 mL) foram adicionados 6-bromo-3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila

(170 mg, 384 μmol), K_3PO_4 (163 mg, 768 μmol), 1,10-fenantrolina (14 mg, 77 μmol) e CuI (7 mg, 38 μmol). A mistura de reação foi agitada a 130°C durante 4 h e em seguida resfriada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e em seguida purificada através de cromatografia em sílica-gel para produzir 6-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-3-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (82 mg, 41 % de rendimento). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 522,0; encontrado 522,1.

Etapas 2.

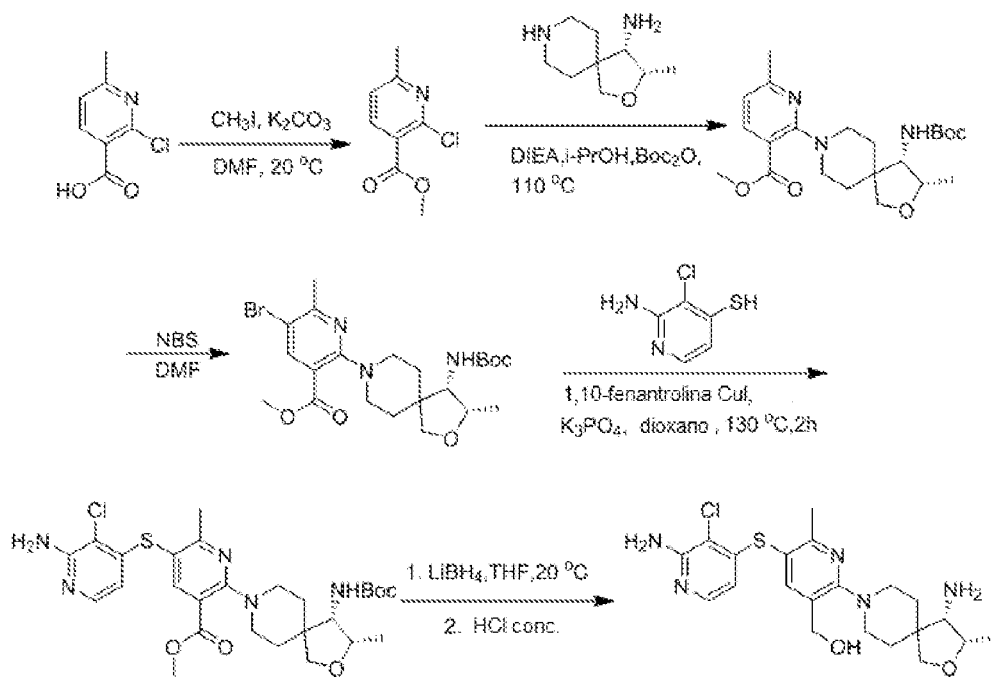
[00903] A uma solução de 6-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-3-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpicolinato de metila (80 mg, 157 μmol) em THF (2 mL) foi adicionado LiBH_4 (7 mg, 314 μmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante 1 h, em que a reação foi extinguida por adição cuidadosa de MeOH (2ml) em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada para produzir (1-(6-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (76 mg, bruto), o qual foi diretamente usado sem outra purificação. LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 494,0; encontrado 494,4.

Etapas 3.

[00904] A mistura de (1-(6-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-2-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila (76 mg, 153 μmol) em HCl/MeOH (2 mL) foi agitada a 25°C durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida purificada por HPLC prep. para produzir 6-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpiridin-2-il)metanol (11 mg, 17% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,87 (s, 1 H) 7,65 (d, J = 6,85 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 6,85 Hz, 1 H) 4,82 (s, 2 H) 3,38 (s, 2 H) 3,24 - 3,13 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,20 - 1,95 (m, 4 H) 1,53 (s, 3 H).

LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{18}H_{25}ClN_5OS$: 394,1; encontrado 394,2.

Exemplo 16. Síntese de [5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-2-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-3-piridil]metanol.



Etapa 1.

[00905] A uma solução agitada de ácido 2-cloro-6-metil-piridina-3-carboxílico (1 g, 5,83 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados K_2CO_3 (2,2 g, 15,74 mmol) e CH_3I (3,7 g, 26,23 mmol, 1,6 mL) a 20°C. A mistura de reação foi agitada a 20°C durante 3 h. A reação foi diluída com água (40 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 2-cloro-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (1 g, 92 % de rendimento) como um sólido branco. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (d, $J = 7,89$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,22 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_8H_9ClNO_2$: 186,0; encontrado

186,1.

Etapla 2.

[00906] A uma solução de 2-cloro-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (0,14 g, 754 μmol) em *i*-PrOH (4 mL) foram adicionados (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (220 mg, 905,14 μmol , 2sal de HCl), e DIEA (975 mg, 7,54 mmol, 1,3 mL) a 20 °C. A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante 12 h. À mistura de reação foi adicionado Boc₂O (658 mg, 3,02 mmol, 693 μL), e a mistura foi agitada a 20 °C durante 2 h. A mistura foi diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (90 mg, 28 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,86 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 6,96 - 6,81 (m, 1 H) 6,68 - 6,57 (m, 1 H) 4,21 (dt, *J* = 11,34, 5,52 Hz, 1 H) 3,96 - 3,90 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,73 - 3,68 (m, 1 H) 3,66 - 3,62 (m, 1 H) 3,59 - 3,55 (m, 1 H) 3,51 - 3,43 (m, 1 H) 3,34 (s, 3 H) 3,22 - 3,09 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 1,85 - 1,71 (m, 2 H) 1,64 - 1,56 (m, 2 H) 1,45 - 1,44 (m, 9 H) 1,14 - 1,10 (m, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₂H₃₄N₃O₅: 420,2; encontrado 420,4

Etapla 3.

[00907] A uma solução de 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (0,18 g, 429 μmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NBS (84 mg, 472 μmol) a 20°C. A reação foi agitada a 20°C durante 1 h. A mistura foi extinguida com Na₂S₂O₃ aq. sat., e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado

sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 5-bromo-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (0,14 g, 65% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,09 - 7,88 (m, 1 H) 4,28 - 4,17 (m, 1 H) 3,95 - 3,92 (m, 1 H) 3,91 - 3,88 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,73 - 3,68 (m, 1 H) 3,66 - 3,61 (m, 1 H) 3,59 - 3,56 (m, 1 H) 3,52 - 3,43 (m, 2 H) 3,40 - 3,33 (m, 1 H) 3,24 - 3,13 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 1,76 - 1,68 (m, 2 H) 1,62 - 1,56 (m, 2 H) 1,45 - 1,44 (m, 9 H) 1,14 - 1,10 (m, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₂H₃₃BrN₃O₅: 498,2, 500,2; encontrado 498,2, 500,2.

Etapas 4.

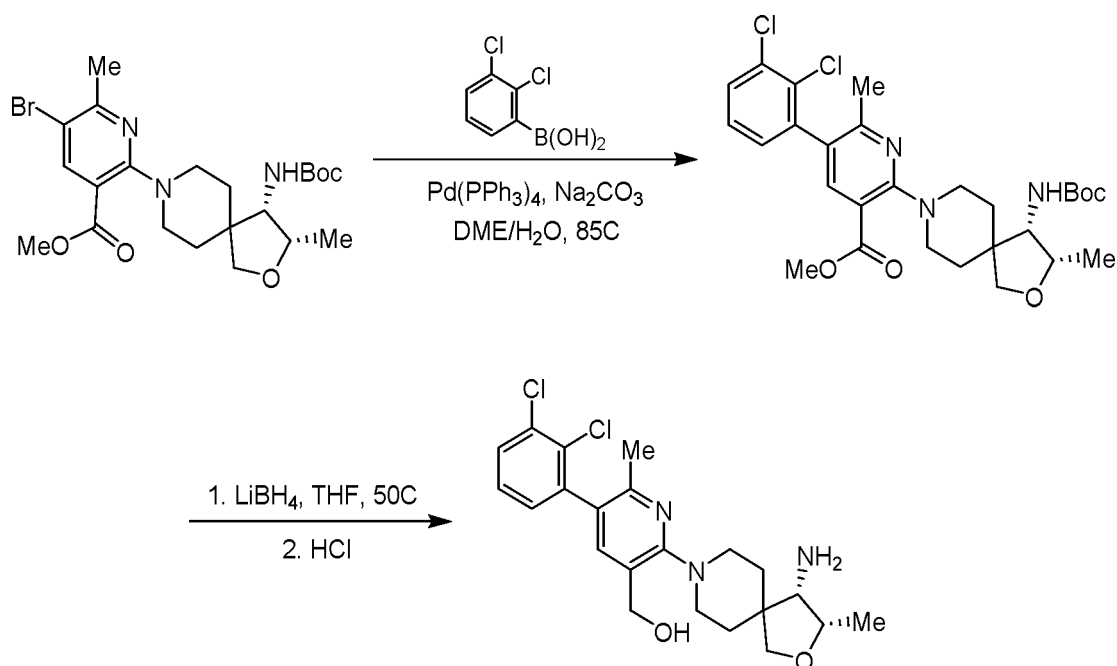
[00908] A mistura de 5-bromo-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (60 mg, 120 μmol), 2-amino-3-cloropiridina-4-tiol (39 mg, 241 μmol), 1,10-Fenantrolina (4 mg, 24 μmol), K₃PO₄ (51 mg, 241 μmol) e CuI (2 mg, 12 μmol) em dioxano (2 mL) foi aquecida a 140°C durante 48 h. A mistura foi diluída com água, e a mistura foi extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ e filtradas, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (20 mg, 29 % de rendimento) como um sólido branco. LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₇H₃₇ClN₅O₅S: 578,2; encontrado 578,3.

Etapas 5.

[00909] A uma solução de 5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (20 mg, 35 μ mol) em THF (1 mL) foram adicionados LiBH_4 (2 mg, 104 μ mol) a 20 $^{\circ}\text{C}$. A reação foi agitada a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. À mistura de reação foi adicionado HCl (0,3 mL) a 20 $^{\circ}\text{C}$, e a reação foi agitada a 30 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. A mistura foi ajustada em pH = 7 com NaHCO_3 , filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar [5-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-2-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-3-piridil]metanol (4,3 mg, 28 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,63 - 8,40 (m, 1 H) 7,86 - 7,80 (m, 1 H) 7,58 - 7,53 (m, 1 H) 5,76 - 5,73 (m, 1 H) 4,60 - 4,52 (m, 2 H) 4,32 - 4,22 (m, 1 H) 3,94 - 3,87 (m, 1 H) 3,82 - 3,75 (m, 1 H) 3,60 - 3,35 (m, 2 H) 3,25 (br d, $J = 3,67$ Hz, 1 H) 3,11 - 2,93 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 1,99 - 1,87 (m, 2 H) 1,85 - 1,77 (m, 1 H) 1,70 (br d, $J = 11,74$ Hz, 1 H) 1,27 (d, $J = 6,48$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$: 450,2; encontrado 450,2.

Exemplo 17. Síntese de {2-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-6-metilpiridin-3-il}metanol.



Etapas 1.

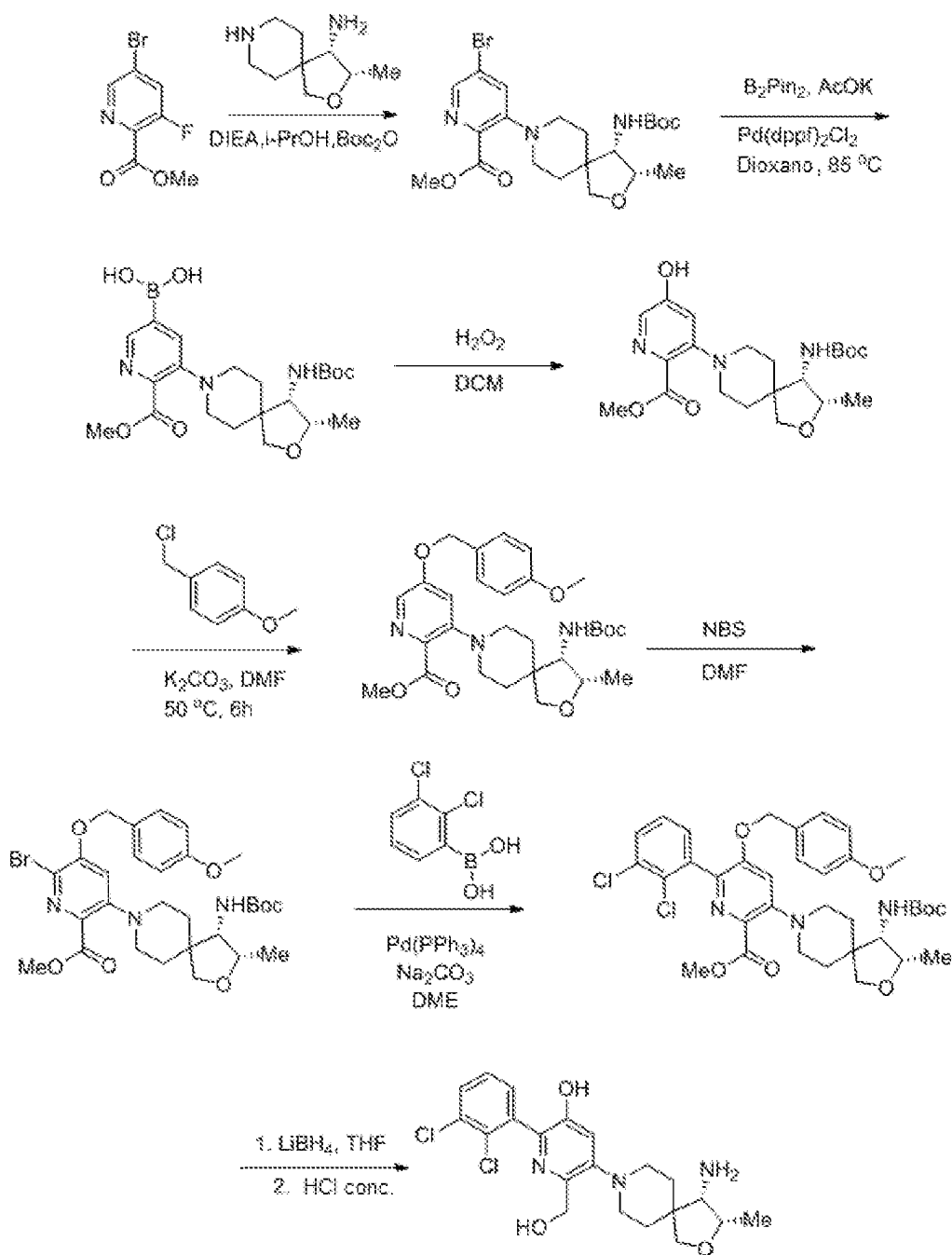
[00910] A uma solução de 5-bromo-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (50 mg, 100 μ mol) em DME (1 mL) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (29 mg, 151 μ mol), Na₂CO₃ (21 mg, 201 μ mol), H₂O (0,2 mL) e Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 20 μ mol). A reação foi agitada a 85 °C durante 3 h. De pois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e em seguida secadas em Na₂SO₄. Depois da filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para produzir 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (30 mg, 53 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,72 (s, 1 H) 7,57 (br d, *J* = 6,61 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,23 (br d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 6,94 (br d, *J* = 9,92 Hz, 1 H) 4,27 - 4,20 (m, 2 H) 3,97 (br s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,74 (br d, *J* = 9,70 Hz, 2 H) 3,67 (br d, *J* = 8,16 Hz, 1 H) 3,48 (br s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 1,78 - 1,72 (m, 2 H) 1,60 (br s, 3 H) 1,45 (br d, *J* = 3,31 Hz, 9 H) 1,15 - 1,11 (m, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₈H₃₆Cl₂N₃O₄: 564,2; encontrado 564,4.

Etapas 2.

[00911] A uma solução de 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-piridina-3-carboxilato de metila (30 mg, 53 μ mol) em THF (1 mL) foi adicionado LiBH₄ (4 mg, 159 μ mol). A reação foi agitada a 50°C durante 2 h. HCl (conc.) foi em seguida adicionado, e a mistura foi agitada a 20°C durante 3 h. A mistura foi ajustada em pH = 7 com NaHCO₃, filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida. O

resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir [2-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-5-(2,3-diclorofenil)-6-metil-3-piridil]metanol (3 mg, 13 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,57 (dd, *J* = 8,05, 1,43 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,36 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 7,72, 1,32 Hz, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 4,30 - 4,23 (m, 1 H) 3,88 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 3,77 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 3,43 - 3,34 (m, 2 H) 3,23 - 2,88 (m, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,92 (br d, *J* = 5,73 Hz, 2 H) 1,81 - 1,69 (m, 2 H) 1,25 (d, *J* = 6,62 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₂H₂₈Cl₂N₃O₂: 436,2; encontrado 436,2.

Exemplo 18. Síntese de 5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.



Etapa 1.

[00912] A uma solução de 5-bromo-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metila (0,5 g, 2,14 mmol) em $i\text{-PrOH}$ (10 mL) foram adicionados $(3S,4S)$ -3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (649mg, 2,67 mmol, sal de HCl) e DIEA (2,8 g, 21,37 mmol, 3,7 mL) a 20°C . A mistura de reação foi agitada a 110°C durante 12 h. Boc_2O (933 mg, 4,27 mmol, 982 μL) foi em seguida adicionado a esta mistura, e a

mistura resultante foi agitada a 20°C durante 2 h. A mistura foi dividida entre água e EtOAc, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 5-bromo-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]piridina-2-carboxilato de metila (1 g, 97% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,22 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 4,28 - 4,18 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,74 - 3,55 (m, 2 H) 3,24 - 3,14 (m, 1 H) 3,10 - 3,00 (m, 2 H) 2,96 - 2,87 (m, 1 H) 1,92 - 1,73 (m, 3 H) 1,70 - 1,58 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,13 (d, *J* = 6,39 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₃₁BrN₃O₅: 484,1; encontrado 484,1.

Etapas 2.

[00913] A uma solução de 5-bromo-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]piridina-2-carboxilato de metila (1 g, 2,06 mmol) em dioxano (15 mL) foi adicionado 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (786 mg, 3,10 mmol), KOAc (405 mg, 4,13 mmol) e Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (169 mg, 206 μmol) a 20°C. A mistura de reação foi agitada a 85 °C durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase reversa para proporcionar ácido [5-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metoxicarbonil-3-piridil]borônico (0,4 g, 43 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (br s, 1 H) 7,87 - 7,72 (m, 1 H) 6,88 (br d, *J* = 10,58 Hz, 1 H) 4,26 - 4,17 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,75 - 3,71 (m, 1 H) 3,69 - 3,64 (m, 1 H) 3,34 (s, 2 H) 3,21 - 3,12 (m, 1 H) 3,05 (br s, 2 H) 2,94 - 2,82 (m, 1 H) 1,92 - 1,75 (m, 3 H) 1,70 - 1,60 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,13 (d, *J* = 6,17 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₃₃BN₃O₇: 450,2; encontrado 450,4.

Etapas 3.

[00914] H_2O_2 (303 mg, 2,67 mmol, 257 μL , 30% de pureza) foram adicionados lentamente à solução de ácido [5-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-metoxycarbonil-3-piridil]borônico (0,4 g, 890 μmol) em DCM (2 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 5 h. A mistura foi extinguida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquosa sat. (40 mL) e ajustada em pH <7 com HCl a 1N. A mistura foi extraída com EtOAc, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-hidróxi-piridina-2-carboxilato de metila (0,27 g, 72 % de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,70 (s, 1 H) 6,94 - 6,90 (s, 1 H) 4,26 - 4,19 (m, 1 H) 3,98 - 3,92 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,74 - 3,69 (m, 1 H) 3,65 - 3,61 (m, 1 H) 3,16 - 3,09 (m, 1 H) 3,05 - 2,96 (m, 2 H) 2,90 - 2,81 (m, 1 H) 1,93 - 1,78 (m, 3 H) 1,71 - 1,62 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,13 (d, $J = 6,39$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$: 422,2; encontrado 422,4.

Etapas 4.

[00915] A uma solução de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-hidróxi-piridina-2-carboxilato de metila (0,27 g, 641 μmol) em DMF (6 mL) foram adicionados 1-(clorometil)-4-metóxi-benzeno (150 mg, 961 μmol , 131 μL) e K_2CO_3 (266 mg, 1,92 mmol) a 25°C. A reação foi agitada a 50°C durante 6 h. A mistura foi diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-

metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,33 g, 95% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,84 (s, 1 H) 7,39 - 7,35 (m, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 6,96 - 6,92 (m, 2 H) 5,17 - 5,10 (m, 2 H) 4,26 - 4,21 (m, 1 H) 3,97 - 3,94 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,73 - 3,69 (m, 1 H) 3,66 - 3,61 (m, 1 H) 3,20 - 3,11 (m, 1 H) 3,07 - 3,00 (m, 2 H) 2,88 (br s, 1 H) 1,94 - 1,77 (m, 4 H) 1,70 - 1,61 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,13 (d, $J = 6,14$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7$: 542,3; encontrado 542,4.

Etapa 5.

[00916] A uma solução de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,23 g, 424 μmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NBS (76 mg, 425 μmol) a 20°C. A reação foi agitada a 20°C durante 5 min. A mistura foi extinguida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquosa sat. e a mistura resultante foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna para proporcionar 6-bromo-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,3 g, 85% de rendimento) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,95 (s, 1 H) 7,39 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,10 - 7,05 (m, 1 H) 6,94 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 4,26 - 4,19 (m, 1 H) 3,98 - 3,92 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,73 - 3,69 (m, 1 H) 3,62 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H) 3,20 - 3,12 (m, 1 H) 3,03 (ddd, $J = 11,74, 7,99, 3,20$ Hz, 2 H) 2,93 - 2,87 (m, 1 H) 2,68 (s, 2 H) 1,91 - 1,73 (m, 3 H) 1,63 (dt, $J = 12,79, 3,97$ Hz, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,19 - 1,11 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{BrN}_3\text{O}_7$: 620,2; encontrado 620,3.

Etapla 6.

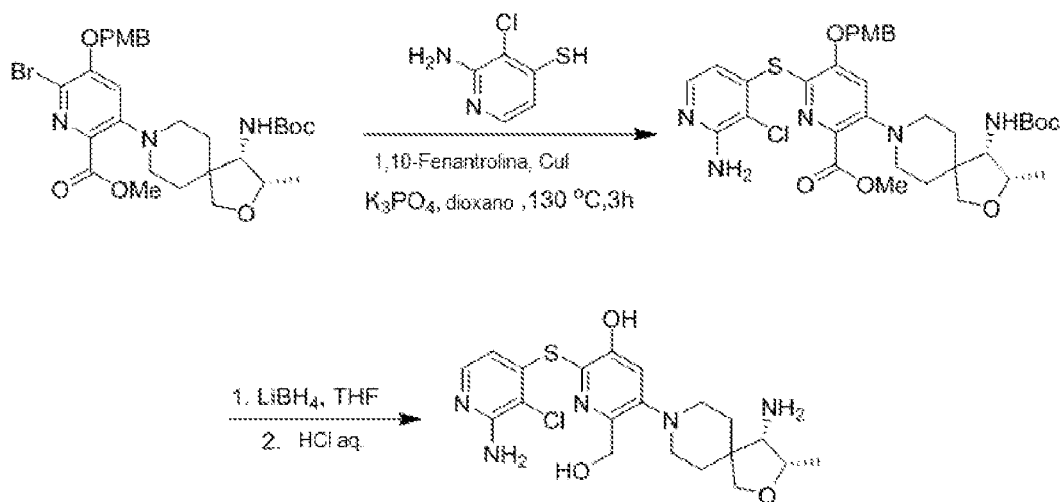
[00917] A uma solução de 6-bromo-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,1 g, 161,15 μ mol) em DME (2 mL) foram adicionados ácido (2,3-diclorofenil)borônico (46 mg, 242 μ mol), Na₂CO₃ (34 mg, 322 μ mol), H₂O (0,4 mL) e Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 32 μ mol) a 20°C. A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 3 h. A mistura foi diluída com água (5 ml), e a camada orgânica foi extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,05 g, 45% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,57 - 7,54 (m, 1 H) 7,33 (t, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J* = 7,61, 1,65 Hz, 1 H) 7,24 - 7,21 (m, 3 H) 6,86 (d, *J* = 8,60 Hz, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 4,27 - 4,23 (m, 1 H) 3,98 (br d, *J* = 4,19 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,73 (br d, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 3,66 (br d, *J* = 8,60 Hz, 1 H) 3,23 (br s, 1 H) 3,11 (br d, *J* = 10,58 Hz, 2 H) 2,97 (br d, *J* = 12,35 Hz, 1 H) 1,94 - 1,80 (m, 3 H) 1,68 (br s, 1 H) 1,48 (s, 8 H) 1,15 (d, *J* = 6,39 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₃₅H₄₂Cl₂N₃O₇: 686,2; encontrado 686,3

Etapla 7.

[00918] A uma solução de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (50 mg, 73 μ mol) em THF (1 mL) foi adicionado LiBH₄ (5 mg, 219 μ mol) a 20°C. A reação foi agitada a 50 °C durante 2 h. À mistura foi adicionado HCl (0,3 mL) a 20°C, e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante 2 h. A mistura

foi ajustada em pH = 7 com NaHCO₃, filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar 5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-2-(2,3-diclorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (6 mg, 18% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,49 (br s, 1 H) 7,57 (d, *J* = 8,33 Hz, 1 H) 7,39 - 7,28 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 4,32 - 4,24 (m, 1 H) 3,93 (d, *J* = 9,21 Hz, 1 H) 3,83 (d, *J* = 8,77 Hz, 1 H) 3,37 (br d, *J* = 3,95 Hz, 1 H) 3,26 - 3,16 (m, 2 H) 2,88 - 2,72 (m, 2 H) 2,05 - 1,96 (m, 2 H) 1,93 - 1,87 (m, 1 H) 1,74 (br d, *J* = 12,28 Hz, 1 H) 1,30 (d, *J* = 6,14 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₂₆Cl₂N₃O₃: 438,1; encontrado 438,1

Exemplo 19. Síntese de 2-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(hidroximetil)piridin-3-ol.



Etapa 1.

[00919] Uma solução de 6-bromo-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,2 g, 322 μmol), 2-amino-3-cloro-piridina-4-tiol (104mg, 645 μmol), 1,10-Fenantrolina (12 mg, 65 μmol), K₃PO₄ (137mg, 645 μmol) e CuI (6mg, 32 μmol) em

dioxano (4 mL) foi aquecida a 130 °C durante 3 h. A mistura foi diluída com água (15 mL), e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel para proporcionar 6-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,1 g, 44 % de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metnaol-*d*₄) δ ppm 7,15 - 7,09 (m, 3 H) 6,94 - 6,90 (m, 1 H) 6,85 - 6,81 (m, 2 H) 5,99 (br s, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 4,27 - 4,20 (m, 1 H) 4,00 - 3,94 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,72 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 3,66 - 3,62 (m, 1 H) 3,34 (s, 1 H) 3,25 (br d, *J* = 7,94 Hz, 1 H) 3,17- 3,10 (m, 2 H) 1,90 - 1,79 (m, 3 H) 1,72 - 1,62 (m, 1 H) 1,47 (s, 9 H) 1,15 (d, *J* = 6,39 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M + H] calculado para C₃₄H₄₃ClN₅O₇S: 700,2; encontrado 700,3.

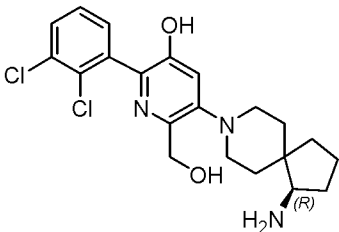
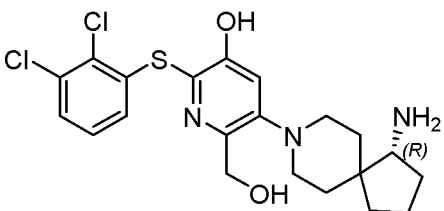
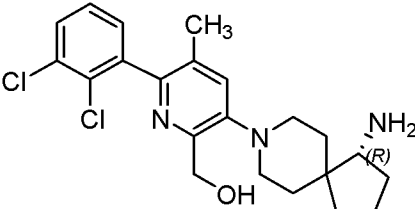
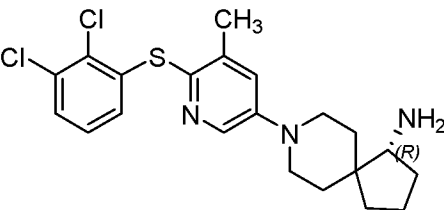
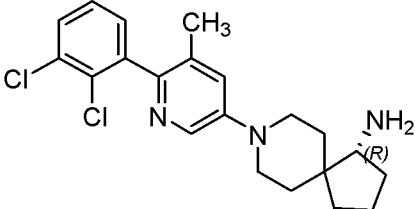
Etapa 2.

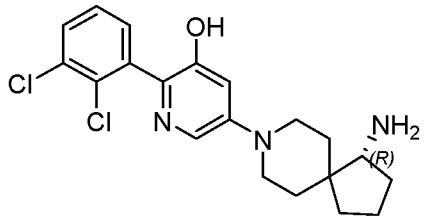
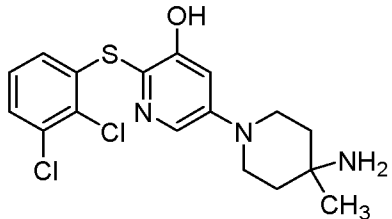
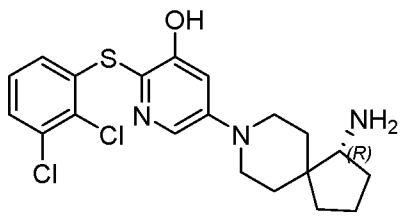
[00920] A uma solução de 6-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-[(4-metoxifenil)metóxi]piridina-2-carboxilato de metila (0,1 g, 143 μmol) em THF (3 mL) foi adicionado LiBH₄ (9 mg, 428 μmol) a 20°C. A reação foi agitada a 50°C durante 2 h. A esta mistura foi adicionado HCl (1 mL) a 20°C, e a reação foi agitada a 30°C durante 4hrs. A mistura de reação foi ajustada em pH = 7 com NaHCO₃, filtrada, e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo restante foi purificado por HPLC prep. para proporcionar 2-[(2-amino-3-cloro-4-piridil)sulfanil]-5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (8 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metnaol-*d*₄) δ ppm 7,52 (d, *J* = 5,51 Hz, 1 H) 7,05 - 6,93 (m, 1 H) 5,93

(d, $J = 5,73$ Hz, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 4,32 - 4,17 (m, 1 H) 3,85 (d, $J = 8,82$ Hz, 1 H) 3,73 (d, $J = 8,82$ Hz, 1 H) 3,26 - 3,05 (m, 3 H) 2,94 - 2,71 (m, 2 H) 2,02- 1,86 (m, 2 H) 1,83 - 1,65 (m, 2 H) 1,23 (d, $J = 6,39$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z $[M + H]$ calculado para $C_{20}H_{27}ClN_5O_3S$: 452,1; encontrado 452,1.

Compostos Adicionais

[00921] Os compostos da presente descrição foram preparados de acordo com os esquemas sintéticos aqui fornecidos. A tabela abaixo mostra os compostos e os resultados da espectrometria de massa.

Estrutura	M+1 encontrado
	422,1
	454,1
	420,1
	422,1
	390,1

	392,3
	384,1
	424,1

Exemplos Biológicos - Ensaio de Inibição Alostérico de SHP2

[00922] Sem querer estar limitado pela teoria, a SHP é ativada alostericamente através da ligação de peptídeos bis-tirosil-fosforilados aos seus domínios de Homologia de Src 2 (SH2). Esta última etapa de ativação leva à liberação da interface autoinibitória de SHP2, que por sua vez, torna a proteína tirosina fosfatase (PTP) de SHP2 ativa e disponível para o reconhecimento do substrato e a catálise da reação. A actividade catalítica de SHP2 foi monitorada utilizando o substrato substituto DiFMUP em um formato de ensaio de fluorescência imediato.

[00923] As reações de fosfatase foram realizadas à temperatura ambiente em placa de poliestireno preta de 96 cavidades, de base plana, de superfície não ligante (Corning, Cat # 3650) utilizando um volume final de reação de 100 µL, e as seguintes condições de tampão de ensaio: HEPES a 50 mM, pH 7,2, NaCl a 100 mM, EDTA a 0,5 mM, P-20 a 0,05%, DTT a 1 mM.

[00924] A inibição de SHP2 por compostos da descrição (concentrações variando de 0,00005-10 µM) foi monitorada usando um ensaio em que 0,2 nM de SHP2 foi incubado com 0,5 µM de Peptídeo

de Ativação 1 (sequência: H₂N-LN(pY)IDLVLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amida) ou Peptídeo de Ativação 2 (sequência: H₂N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-amida). Após 30-60 minutos de incubação a 25°C, o substrato substituto DiFMUP (Invitrogen, Cat # D6567) foi adicionado à reação e a atividade foi determinada por uma leitura cinética utilizando uma leitora de microplacas (Envision, Perkin-Elmer ou Spectramax M5, Molecular Devices). Os comprimentos de onda de excitação e emissão foram 340 nm e 450 nm, respectivamente. As taxas iniciais foram determinadas a partir de um ajuste linear dos dados, e as curvas de dose resposta do inibidor foram analisadas usando ajuste de curva de regressão de IC₅₀ normalizado com normalização baseada no controle.

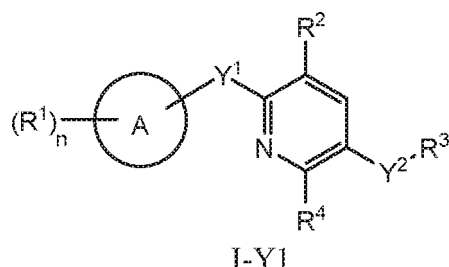
[00925] Em algumas modalidades, os compostos da descrição testados no ensaio descrito acima demonstraram uma atividade de menos de 1000 nM. Em algumas modalidades, os compostos da descrição testados no ensaio descrito acima demonstraram uma atividade de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, os compostos da descrição testados no ensaio descrito acima demonstraram uma atividade de 10 nM a 100 nM. Em algumas modalidades, os compostos da descrição testados no ensaio descrito acima demonstraram uma atividade inferior a 10 nM.

[00926] Um ou mais compostos ou composições descritos podem ser administrados em quantidades eficazes para tratar ou prevenir um distúrbio e/ou prevenir o seu desenvolvimento em indivíduos. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com menos de 1000 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 1 nM a cerca de 10 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é inibida após o tratamento com cerca de 10 nM a cerca de 100 nM de um composto da descrição. Em algumas modalidades, a SHP2 é

alternativas, modificações e outras variações das mesmas ficarão evidentes para aqueles de experiência ordinária na técnica. Todas estas alternativas, modificações e variações pretendem estar dentro do espírito e escopo da presente descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I-Y1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

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

Y¹ é -S- ou uma ligação direta;

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-, -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 Y², como representado, é ligada ao anel de piridina, e a ligação no lado direito da porção Y², como representado, é ligada ao R³;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, -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, -NO₂, oxo, -CN, -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;

R^2 é -OH, -CN, -C₁-C₆ alquila, -C₂-C₆ alquenila, -C₄-C₈ cicloalquenila, -C₂-C₆ alquinila, -C₃-C₈ cicloalquila, arila, heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, ou heteroarila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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 unida por um átomo de nitrogênio;

R^a é independentemente, em cada ocorrência, -H, -D, -OH, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -C₁-C₆ alquila, em que cada alquila ou cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais -NH₂, 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, -C₁-C₆ alquila, -C₃-C₈ cicloalquila, -C₂-C₆ alquenila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo 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-C₆ alquila, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R^3 é -H, -C₁-C₆ alquila, um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, -C₃-C₈ cicloalquila, ou -(CH₂)_n-R^b, em que cada alquila, heterociclo, ou cicloalquila é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH,

heterociclila, ou espiro-heterociclila; ou

R^3 pode combinar com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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^4 é $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ alquila, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 cicloalquila, arila, ou heterociclila contendo 1-5 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em N, S, P, e O, em que cada alquila, cicloalquila, ou heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo; em que cada arila é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, ou halogênio; ou

R^a e R^4 , juntamente com o átomo ou átomos aos quais eles são unidos, podem combinar-se para formar uma C_3-C_{12} cicloalquila monocíclica ou policíclica ou um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, em que a cicloalquila ou heterociclo é opcionalmente substituído com oxo; em que o heterociclo opcionalmente compreende $-S(O)_2-$ no heterociclo;

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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, 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 de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico, 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.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-NR^a$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^2 é $-(CR^a_2)_m$.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que Y^1 é $-S-$.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que Y^1 é uma ligação direta.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^3 é um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros opcionalmente substituído.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^a é $-H$.

10. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, heteroarila, heterociclila, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^b é $-H$.

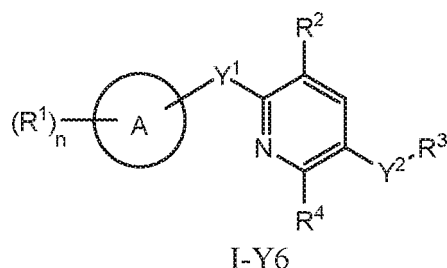
15. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_3-C_8$ cicloalquila opcionalmente substituída.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^b é uma $-C_2-C_6$ alquenila opcionalmente substituída.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula I-Y6:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero do mesmo, em que:

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

Y^1 é $-S-$;

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

R^3 é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico 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, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$

alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

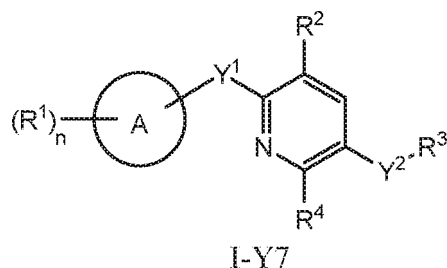
R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

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

19. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula I-Y7:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero ou isômero dos mesmos, em que:

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

Y¹ é uma ligação direta;

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

R³ é combinado com R^a para formar um heterociclo de 3 a 12 membros monocíclico ou policíclico ou um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, em que cada heterociclo ou espiro-heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -

CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F;

R¹ é independentemente, em cada ocorrência, -H, -C₁-C₆ alquila, -OH, halogênio, ou -NR⁵R⁶;

R² é -C₁-C₆ alquila ou -OH;

R⁴ é -H, -C₁-C₆ alquila, -C₁-C₆ haloalquila, -C₁-C₆ hidroxialquila, -CH₂OH, -CF₂OH, ou -CHFOH, em que alquila é opcionalmente substituída com um ou mais -OH, -NH₂, halogênio, ou oxo; ou

R⁵ e R⁶ são cada independentemente, em cada ocorrência, -H ou -C₁-C₆ alquila; e

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

20. Composto de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que R³ e R^a juntamente com o átomo ao qual eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo monocíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

21. Composto de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um heterociclo policíclico de 3 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

22. Composto de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos combinam-se para formar um espiro-heterociclo de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais -C₁-C₆ alquila, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, ou -CH₂F.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R³ e R^a juntamente com os átomos aos quais eles são unidos 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, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que A é uma cicloalquila monocíclica ou policíclica.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que A é uma heterocicloalquila monocíclica ou policíclica.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que A é uma arila monocíclica ou policíclica.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que A é uma heteroarila monocíclica ou policíclica.

28. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que A é fenila.

29. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que A é piridinila.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, $-C_1-C_6$ alquila, halogênio, ou $-NR^5R^6$.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que R^1 é independentemente, em cada ocorrência, $-H$, metila, flúor, cloro, ou $-NH_2$.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OH$.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-C_1-C_6$ alquila.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^2 é metila.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é opcionalmente substituída com um ou mais $-OH$, $-NH_2$, halogênio, ou oxo.

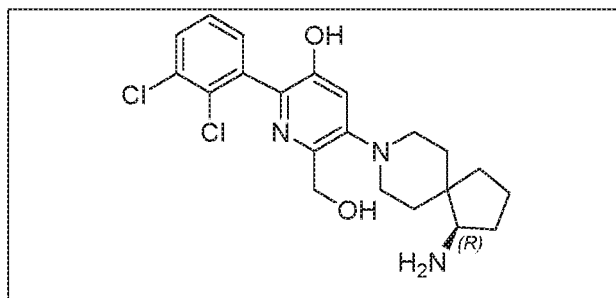
37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-C_1-C_6$ alquila, que é substituída com um ou mais $-OH$.

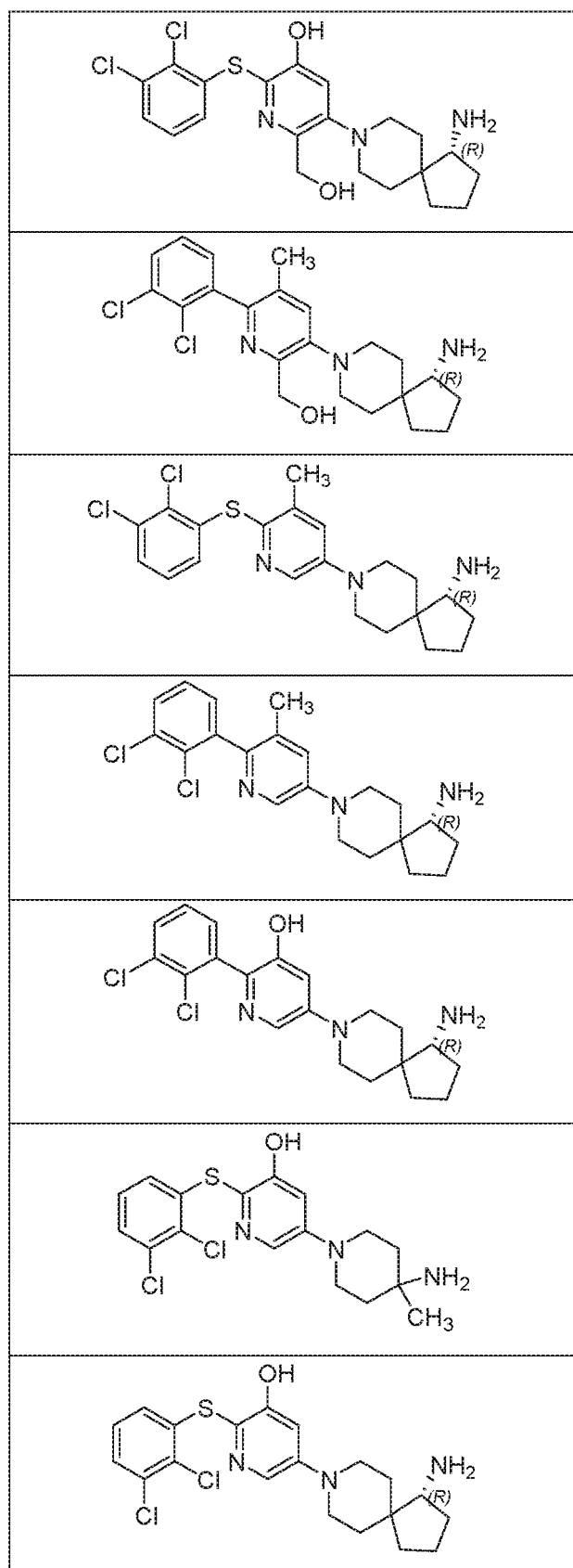
38. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-CH_2-OH$.

39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-H$.

40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-CF_2OH$ ou $-CHFOH$.

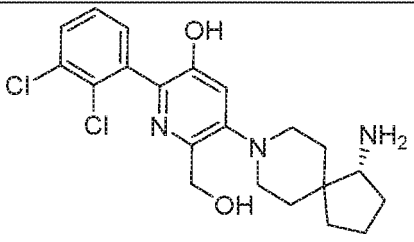
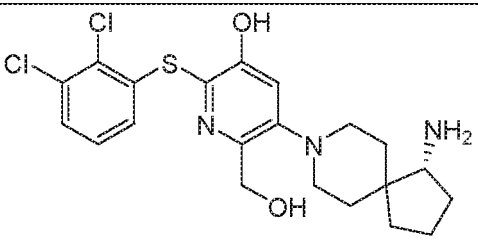
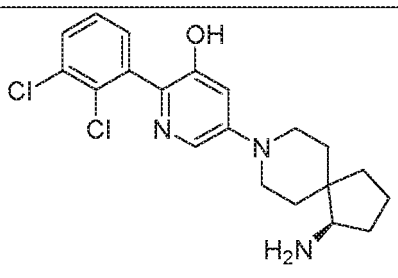
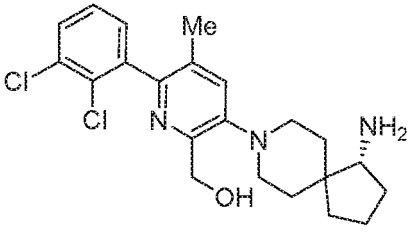
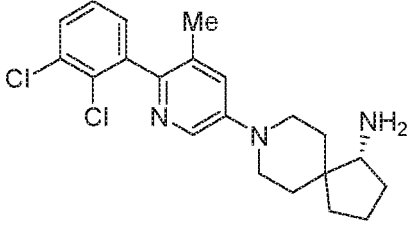
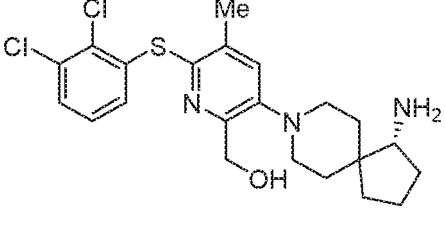
41. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo consistindo em:

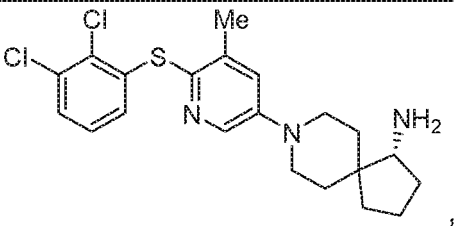
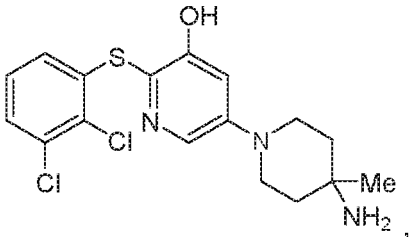
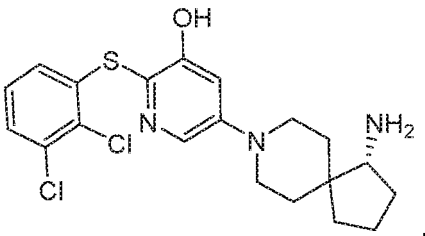
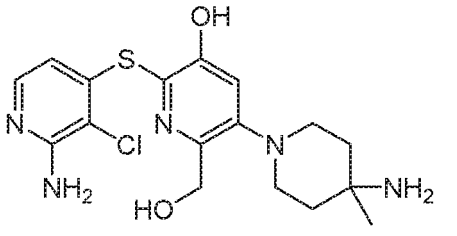
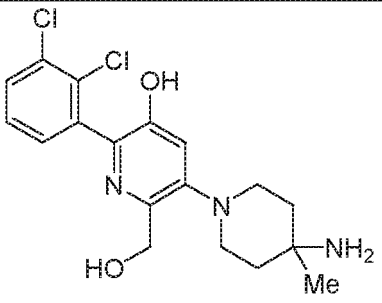
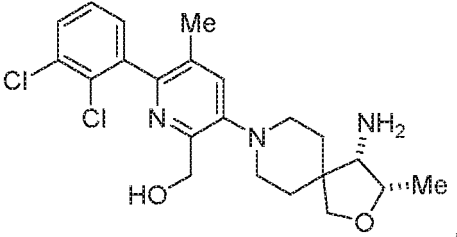


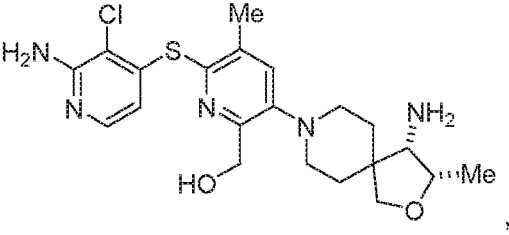
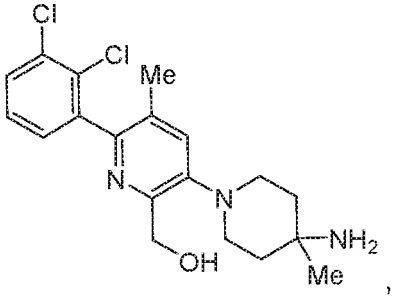
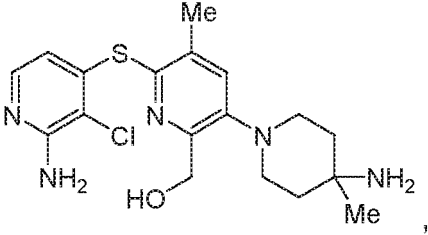
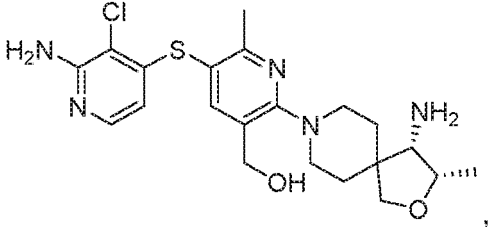
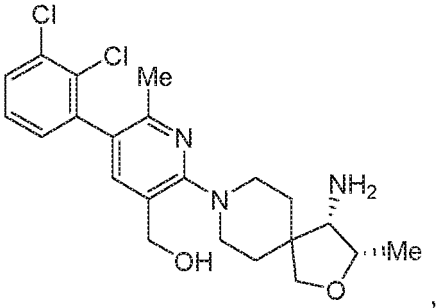
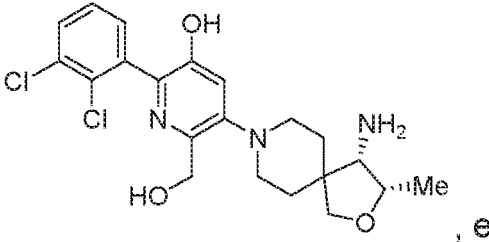


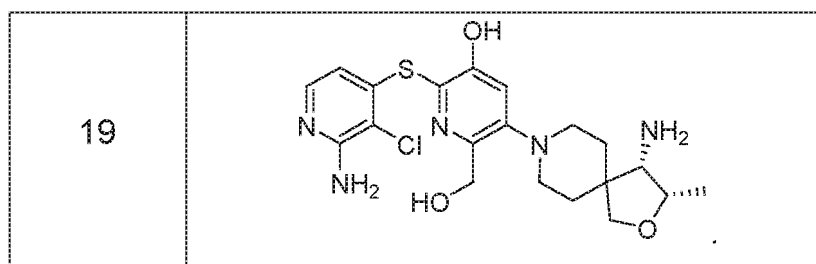
42. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos,

caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo consistindo em:

Exemplo	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	
18	



43. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

44. Método para tratar uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada dentre Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon.

46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

48. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, solvato, hidrato, tautômero, ou isômero dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença associada com a modulação de SHP2.

49. Método para tratar uma doença associada com a modulação de SHP2 em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 43.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada dentre Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopardo, leucemias mielomonocíticas juvenis, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon.

51. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 43, caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.

52. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 43, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

53. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 43, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença associada com a modulação de SHP2.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE PIRIDINA COMO INIBIDORES DE SHP2 ALOSTÉRICOS"**.

A presente descrição é direcionada a inibidores de SHP2 e seu uso no tratamento de doença. Também são descritas composições farmacêuticas compreendendo as mesmas.