



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

(21) BR 112020004047-9 A2



(22) Data do Depósito: 30/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 01/09/2020

(54) **Título:** DINUCLEOTÍDEOS CÍCLICOS COMO ESTIMULADORES DE MODULADORES DE GENES INTERFERON

(51) **Int. Cl.:** C07H 19/213; A61K 31/7084; C07H 21/04.

(30) **Prioridade Unionista:** 20/04/2018 US 62/660,565; 30/08/2017 US 62/552,148.

(71) **Depositante(es):** BEIJING XUANYI PHARMASCIENCES CO., LTD.

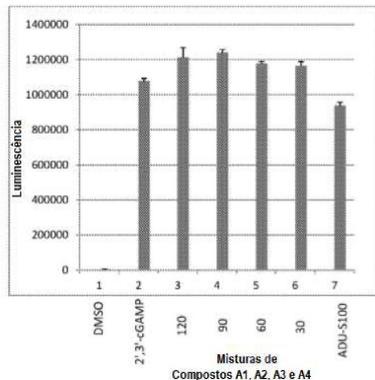
(72) **Inventor(es):** ANRONG LI; XIAOQI CHEN; YUNTAO SONG.

(86) **Pedido PCT:** PCT IB2018056658 de 30/08/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/043634 de 07/03/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 28/02/2020

(57) **Resumo:** A presente divulgação se refere a um composto de fórmulas (I) ou (II), ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato, um hidrato do mesmo, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I) ou (II) e uso do mesmo, em que vários grupos Markush são como aqui descritos. (I) (II)



DI-NUCLEOTÍDEOS CÍCLICOS COMO ESTIMULADORES DE MODULADORES DE GENES INTERFERON

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. 62/552.148, depositado em 30 de agosto de 2017, e do Pedido de Patente Provisório U.S. 62/660.565, depositado em 20 de abril de 2018, cujas divulgações são aqui incorporadas por referência em sua totalidade para todos os fins.

CAMPO DA DIVULGAÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a compostos de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, e composições farmacêuticas, combinações e medicamentos que compreendem os compostos de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. A invenção também se refere ao uso de tais compostos, combinações, composições e medicamentos, no tratamento de doenças e condições em que a modulação de STING (estimulador dos genes de interferon) é benéfica, como inflamação, doenças alérgicas e autoimunes, doenças infecciosas, câncer, síndromes pré-cancerígenas e como adjuvantes da vacina.

FUNDAMENTOS DA DIVULGAÇÃO

[003] Novas abordagens de imunoterapia estão transformando o tratamento do câncer, mas apenas uma fração dos pacientes responde a essa imunoterapia. Uma hipótese para o fracasso de uma imunoterapia é que um microambiente tumoral não suporta o recrutamento de células imunes, incluindo células T CD8⁺. Sabe-se que a presença de células T CD8⁺ em tumores sólidos se correlaciona com melhor prognóstico em câncer colorretal (Galon J et al., 2006), câncer de mama (Mahmoud SM et al., 2011), melanoma (Azimi F et al., 2012), ovário (Zhang L et al., 2003) e outros. Trabalhos recentes demonstraram que a ativação da via STING em células apresentadoras de antígeno hospedeiro residente em tumor é necessária para a indução de uma resposta espontânea de células T CD8⁺ contra antígeno derivado de tumor in vivo (Woo et al., 2014).

[004] O STING (estimulador dos genes de interferon; também conhecido como THEM173, MITA, ERIS e MPYS) é uma proteína transmembranar do retículo endoplasmático (ER), expressa no timo, baço, placenta e células monocíticas humanas THP1. A via STING é ativada por dinucleotídeos cíclicos exógenos (CDNs) produzidos por infecção por bactérias ou por CDNs endógenas estruturalmente distintas, como GMP-AMP cíclico (cGAMP) produzido pela GMP-AMP sintase cíclica (cGAS) em resposta à detecção de DNA citosólico de fita dupla (dsDNA) (Ablasser et al., 2013; Diner et al., 2013). O domínio citoplasmático de STING forma dímeros e as CDNs se ligam na interface do dímero (Burdette, D.L., et al., 2011). Após a ligação do ligando, a cauda citoplasmática de STING serve como adaptador para TBK-1 e IRF-3, resultando em sua fosforilação. O IRF-3 fosforilado entra no núcleo para induzir a transcrição de genes que codificam IFN tipo I e citocinas para promover a defesa imunológica do hospedeiro intercelular (Keating et al., 2011).

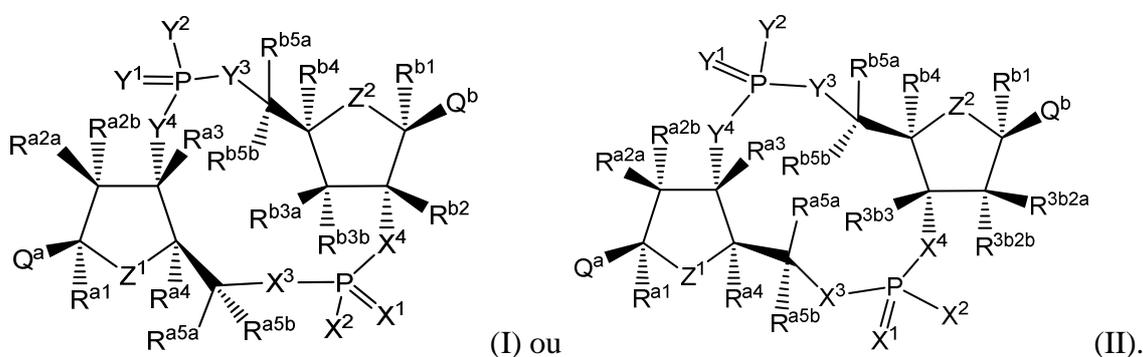
[005] O cGAMP é um heterodímero ligado por um fosfodiéster 3'-5' e um fosfodiéster 2'-5' (2',3'-cGAMP), enquanto as bactérias CDNs se ligam por meio de duas ligações fosfodiéster 3'-5' (3',3'-CDNs), que podem conter duas guanosinas, duas adenosinas ou uma de cada (Davies, B.W., 2012). A afinidade de 2',3'-cGAMP para STING humano é muito alta, com uma constante de dissociação de 4,59 nM em comparação com > 1 uM para as bactérias 3',3'-CDNs (Zhang, X. et al., 2013; Ablasser, A. et al., 2013; Diner et al., 2013). No entanto, as CDNs nativas são sensíveis à degradação pelas fosfodiesterases presentes na célula hospedeira ou na circulação sistêmica (Yan et al., 2008). A fim de melhorar a estabilidade hidrolítica, compostos CDN sintéticos foram desenvolvidos com a substituição de átomos de oxigênio sem ponte na ponte de fosfato por átomos de enxofre. Verificou-se que o análogo de bisfosfionato de cGAMP endógeno (ML cGAMP) é resistente à hidrólise pela fosfodiesterase ENPP1; portanto, mais potente na indução da secreção de IFN- β em células THP-1 humanas (Li et al., 2014). Da mesma forma, o di-AMP cíclico modificado por R,R-ditio (CDA) (ML RR-S2 CDA e RR-S2 CDA) mostrou aumento da produção de IFN tipo I sobre o CDA (Leticia C., et al., 2015). Além disso, a injeção intratumoral de ML RR-S2 CDA em tumores de melanoma B16 resultou na eliminação completa do tumor na maioria dos camundongos tratados com ML RR-S2 CDA e induziu imunidade duradoura à célula T CD8⁺ específica de antígeno sistêmico. Além disso, eles estavam completamente protegidos contra o segundo desafio de tumor. Resultados

semelhantes foram observados nos modelos de câncer de mama 4T-1 e câncer de cólon MC26.

[006] SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] Em uma modalidade da presente divulgação, é fornecido um composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou um sal, estereoisômeros, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis.

[008] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) ou fórmula (II):



[009] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[0010] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R¹;

[0011] R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, -NO₂, -CN, -OR^{cl}, -SR^{cl}, -N(R^{cl})₂, -C(O)R^{cl}, -CO₂R^{cl}, -C(O)C(O)R^{cl}, -C(O)CH₂C(O)R^{cl}, -C(O)N(R^{cl})₂, -C(=NR^{cl})N(R^{cl})₂, -C(=NOR^{cl})R^{cl}, -S(O)R^{cl}, -S(O)₂R^{cl}, -SO₂N(R^{cl})₂, -OC(O)R^{cl}, -N(R^{cl})C(O)R^{cl}, -NR^{cl}N(R^{cl})₂, -N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})₂, -N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})₂, -N(R^{cl})SO₂N(R^{cl})₂, -N(R^{cl})SO₂R^{cl}, -N(R^{cl})SO₂NR^{cl}C(=O)OR^{cl}, -OC(O)N(R^{cl})₂, ou R^{cl};

[0012] R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₁₂ alquil, C₂₋₁₂ alquenil, C₂₋₁₂ alquinil, C₃₋₁₂ cicloalquil, C₃₋₁₂ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, aril, aril-C₁₋₆ alquil-, heteroaril, ou heteroaril-C₁₋₆ alquil-, em que C₁₋₁₂ alquil, C₂₋₁₂ alquenil, C₂₋₁₂ alquinil, C₃₋₁₂ cicloalquil, C₃₋₁₂ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, aril, aril-C₁₋₆ alquil-, heteroaril, e heteroaril-C₁₋₆ alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C₁₋₆ alquil, halogênio, C₁₋₆ alcoxi, -NO₂, -NR^{ns}R^{ns}, -OH, =O, ou COOR^{cs}; ou

[0013] alternativamente, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , e em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[0014] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

[0015] R^{cs} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquínil, C_{1-6} haloalquil, C_{2-6} haloalquenil, ou C_{2-6} haloalquínil; ou

[0016] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[0017] R^{a1} e R^{b1} são, cada um, independentemente H, CN, C_{3-6} cicloalquil, R^{cs} , $-OR^{cs}$, $-SR^{cs}$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$ ou $-CH_2OR^{cs}$, em que C_{3-6} cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

[0018] R^{a4} e R^{b4} são, cada um, selecionados independentemente do grupo que consiste em H, halogênio, OH, CN, N₃, R^{cs} , $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-SR^{cs}$, and $-OR^{cs}$, onde o referido R^{cs} é substituído por 0-3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN e N₃;

[0019] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , R^{3b2b} , R^{2a3a} e R^{2a3b} são cada um independentemente H, halogênio, CN, N₃, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, $-C_{3-6}$ cicloalquil, $-R^{cs}$, $-NR^nR^n$, $-OCH_2CO_2R^{cs}$, ou $-OR^0$, em que o $-R^{cs}$ e o R^{cs} em $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, e $-OCH_2CO_2R^{cs}$, o R^n em $-NR^nR^n$, e o R^0 em $-OR^0$ podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halogênio, CN, $-NMe_2$, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, OMe, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[0020] alternativamente, R^{a2a} e R^{a2b} , R^{b3a} e R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} , ou R^{2a3a} e R^{2a3b} , podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formar um anel

heterocíclico de 4-6 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido entre O, S, ou NR^{ns}, e em que o anel heterocíclico de 4-6 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, NMe₂, ciano ou halo;

[0021] R⁰ é hidrogênio, R^{cl}, ou R^{cl}-C(O)-;

[0022] R^{a3}, R^{b2}, R^{3b3} e R^{2a2} são, cada um, independentemente H, halogênio, CN, N₃, -P(=O)(OR^{cs})₂, C₃₋₆ cicloaquil, R^{cs}, -C≡C-Cl, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs} ou -CH₂SR^{cs}; em que o C₃₋₆ cicloaquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, oxo, NMe₂, CN ou N₃;

[0023] R^{a5a}, R^{a5b}, R^{b5a} e R^{b5b} são, cada um, independentemente H, F, R^{cs}, em que o R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

[0024] Rⁿ é independentemente hidrogênio, R^{cl}, R^{cl}-C(=O)-, R^{cl}-S(=O)₂-, R^{cl}R^{cl}N-C(=O)-, R^{cl}O-C(=O)-, R^{cl}R^{cl}N-S(=O)₂-, ou R^{cl}OC(=O)NR^{cl}-S(=O)₂-, em que, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo de N podem, juntamente com o átomo de N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo; ou

[0025] alternativamente, dois Rⁿ ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

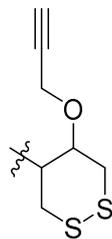
[0026] X¹ e Y¹ são cada um independentemente O ou S;

[0027] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻;

[0028] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F; ou

[0029] alternativamente, dois R^b tomados em conjunto com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO_2H , $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, ou halo;

[0030] R^4 é cada um independentemente H, R^{cl} , C_{1-20} alquil, CH_2COOR^5 ,



$CH_2OC(O)R^5$, $CH_2OCO_2R^5$, $CH_2CH_2SC(O)R^5$, ou $CH_2CH_2SSCH_2R^5$;

[0031] R^5 é cada um independentemente R^{cl} , C_{1-20} alquil, C_{1-20} alquenil, ou C_{1-20} alquinil, em que o R^{cl} , C_{1-20} alquil, C_{1-20} alquenil e C_{1-20} alquinil é cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de OH, $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , aril, cicloalquil, hidroxil ou flúor;

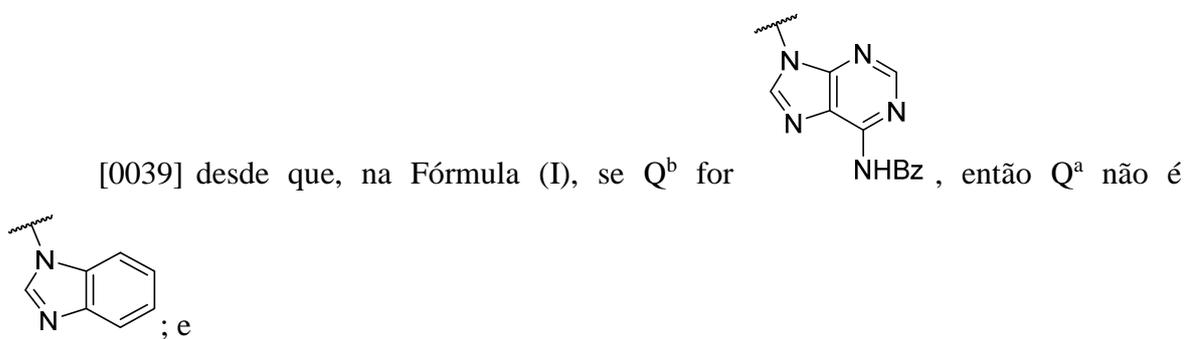
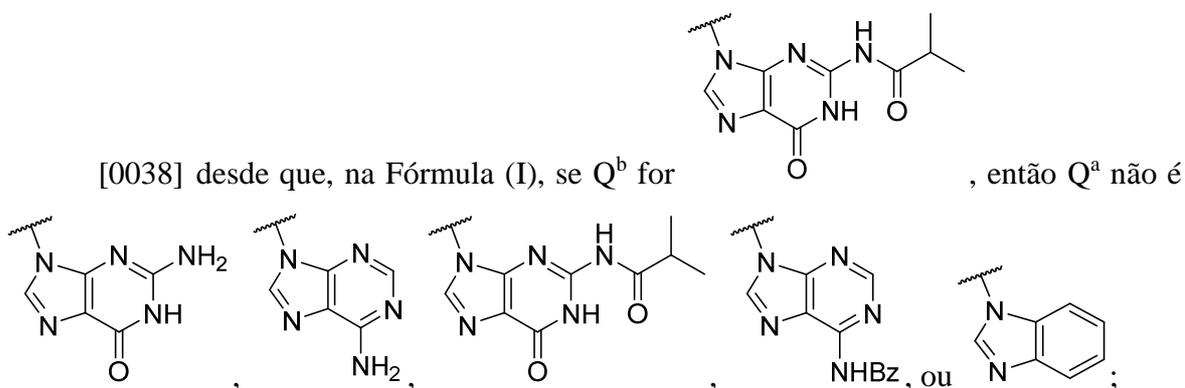
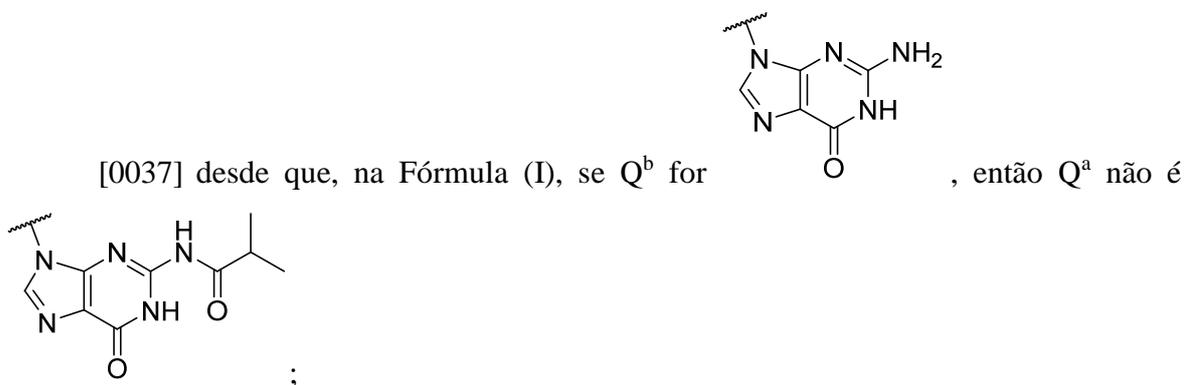
[0032] R^6 é selecionado do grupo que consiste em de H, R^n , e R^4 ;

[0033] R^7 é H, R^{cl} , ou R^4 ; ou

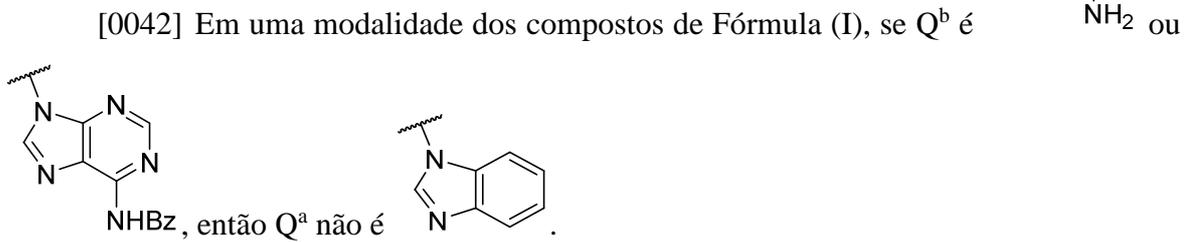
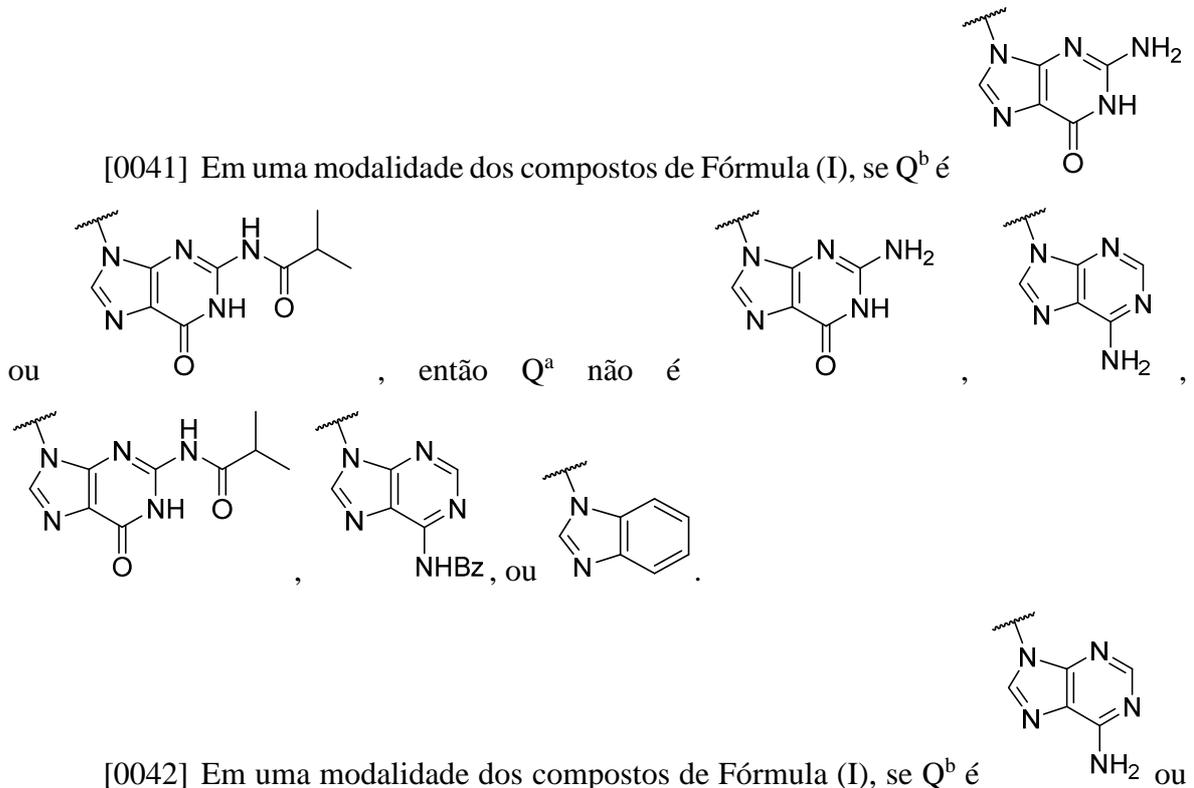
[0034] alternativamente, dois R^7 tomados em conjunto com o grupo $-O-B(H)-O-$ ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 5-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO_2H , $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , ou halo;

[0035] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em O, S e NR^6 ; e

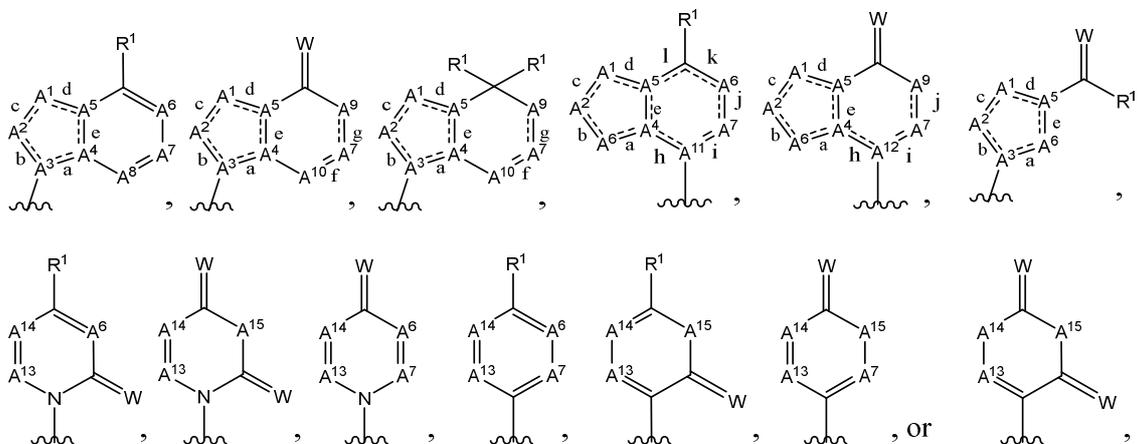
[0036] Z^1 e Z^2 são selecionados independentemente de O, S, $S(O)$, SO_2 , NR^{ns} , CH_2 , CHF, CF_2 , CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2 , CHFCHF, ou $CH=CH$;



[0040] desde que o composto não seja um composto listado na Tabela A ou na Tabela B.



[0043] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[0044] $A^1, A^2, A^6, A^7, A^8, A^{13},$ e A^{14} são, cada um, independentemente CR^1 ou N ;

[0045] A^3, A^4 e A^5 são, cada um, independentemente C ou N ;

[0046] A^9 é $C(R^1)_2, CR^1, N,$ ou NR^n ;

[0047] A^{10} é N, CR^1 ou NR^n ;

[0048] A^{11} e A^{12} são, cada um, independentemente C ou N;

[0049] A^{15} é $C(R^1)_2$ ou NR^n ;

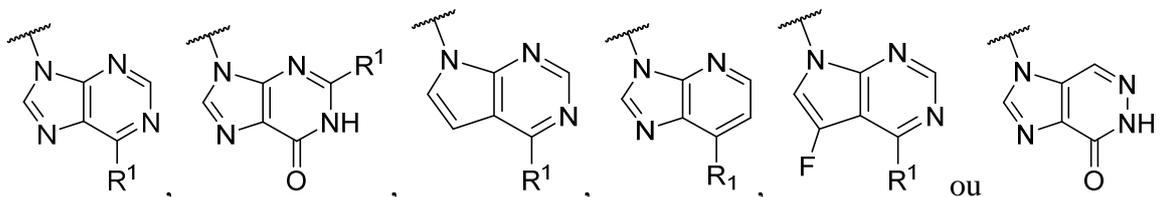
[0050] W é O ou S;

[0051] em que duas das ligações **a**, **b**, **c**, **d**, e **e** são ligações duplas e as três restantes são ligações únicas, desde que nenhum de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 ou A^6 tenha duas ligações duplas ligadas a ele;

[0052] em que apenas uma das ligações **f** e **g** é uma ligação dupla ou ambas as ligações **f** e **g** são ligações simples; e

[0053] cada uma das ligações **h**, **i**, **j**, **k**, e **l** pode ser uma ligação simples ou dupla, desde que nenhum de A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , A^9 , A^{11} , ou A^{12} , tenha duas ligações duplas ligadas a ele.

[0054] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[0055] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroaril, de aril de 5-6 membros ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[0056] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[0057] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, halogênio, -OH ou

[0066] X^2 and Y^2 são, cada um, selecionados independentemente de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- ; e

[0067] R^{a4} é H.

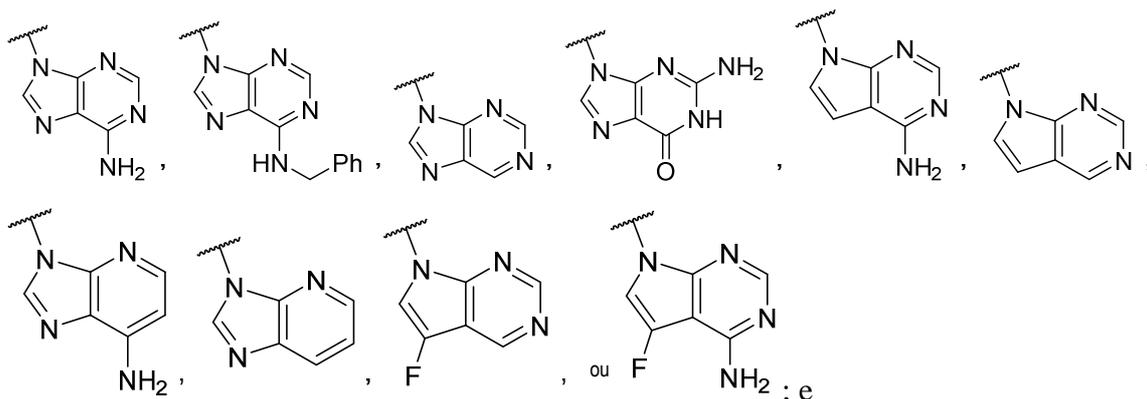
[0068] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-X) ou (II-X), um de X^2 e Y^2 é BH_3^- e o outro é SH ou OH.

[0069] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos, X^2 é BH_3^- , e Y^2 é SH ou OH. Em uma modalidade, X^2 é SH ou OH; e Y^2 é BH_3^- .

[0070] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos, exatamente um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[0071] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos,

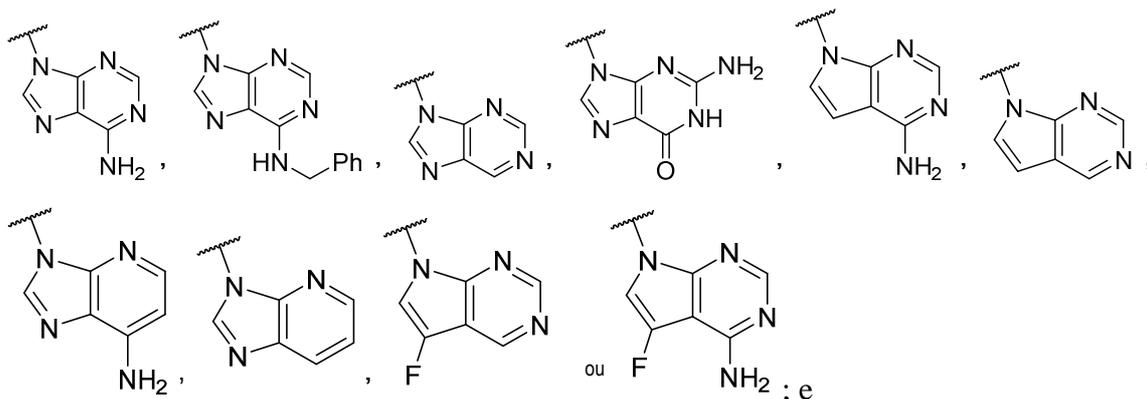
[0072] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de



[0073] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, F, ou OH.

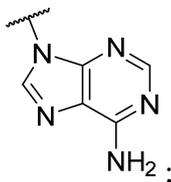
[0074] Em algumas modalidades dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos,

[0075] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de



[0076] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H ou F.

[0077] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-X),



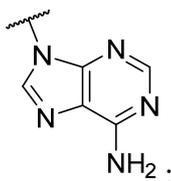
[0078] Q^a e Q^b são cada

[0079] R^{a4} é H;

[0080] R^{a2a} e R^{b3a} são cada H; e

[0081] R^{a2b} e R^{b3b} são cada F.

[0082] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-X),



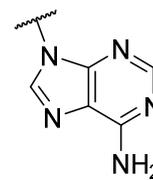
[0083] Q^a e Q^b são cada

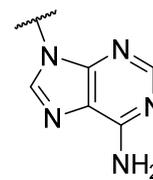
[0084] R^{a4} é H;

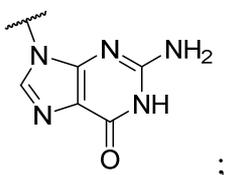
[0085] R^{a2a} e R^{b3b} são cada H; e

[0086] R^{a2b} e R^{b3a} são cada F.

[0087] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-X),



[0088] Q^a e Q^b são selecionados independentemente de  ou



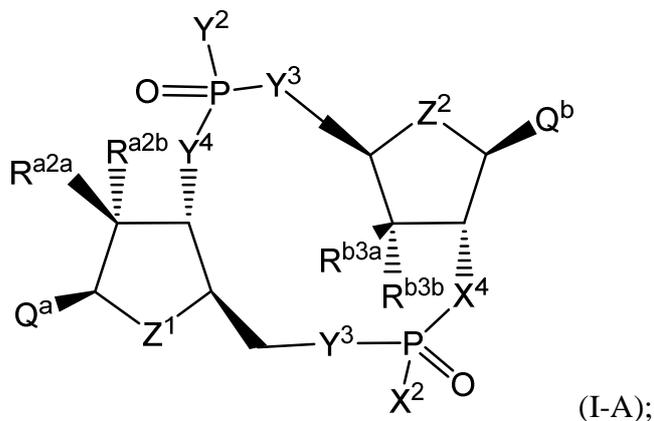
[0089] R^{a4} é H;

[0090] R^{a2a} e R^{3b2a} são cada H; e

[0091] R^{a2b} e R^{3b2b} são cada F.

[0092] Em uma modalidade, o composto tem a estrutura da fórmula (I) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0093] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-A):



[0094] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

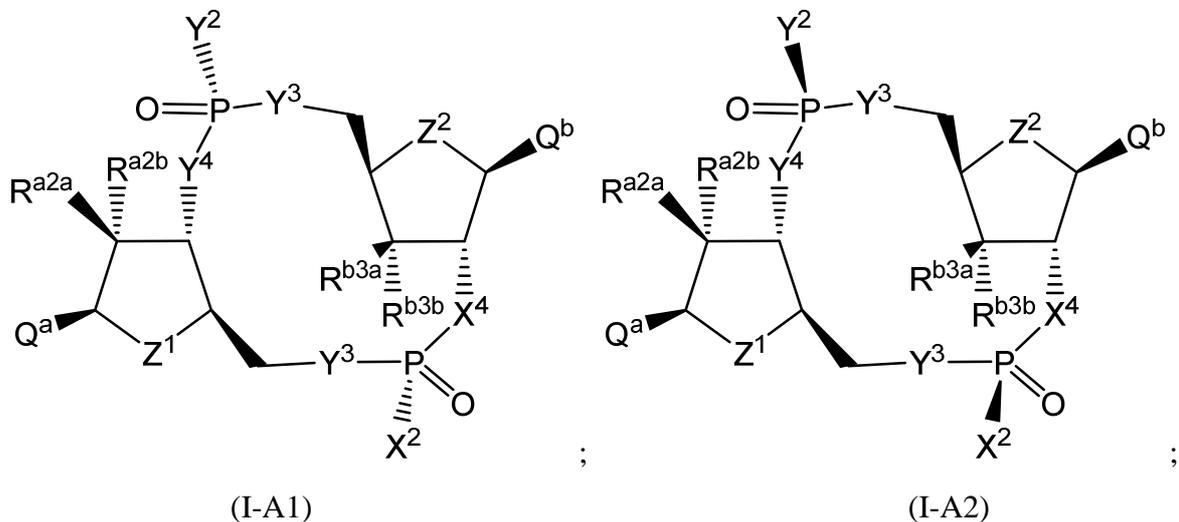
[0095] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , e R^{b3b} são cada um independentemente H, F, ou OH;

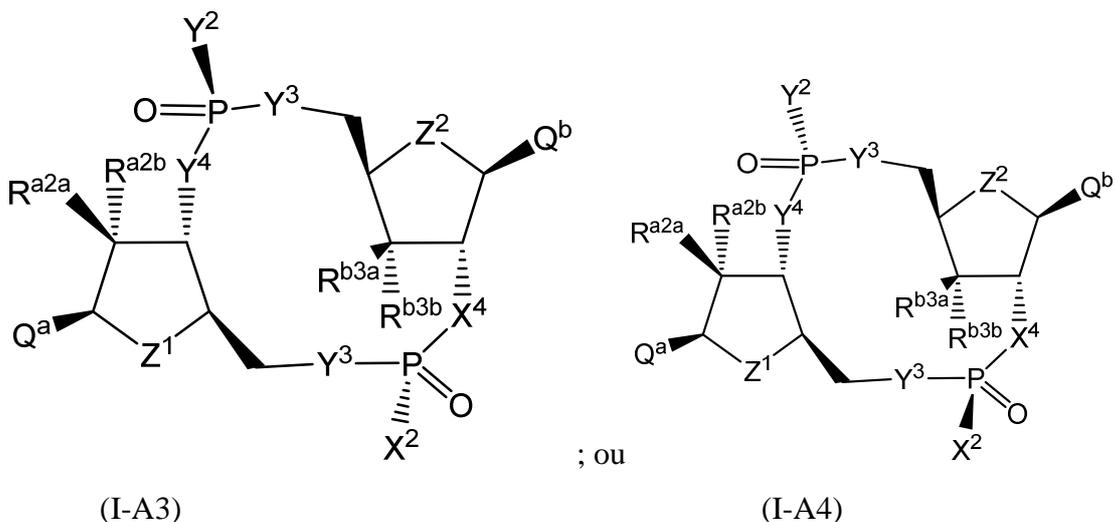
[0096] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH, ou BH_3^- ;

[0097] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

[0098] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S.

[0099] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), o composto tem a seguinte estrutura (estereoquímica):





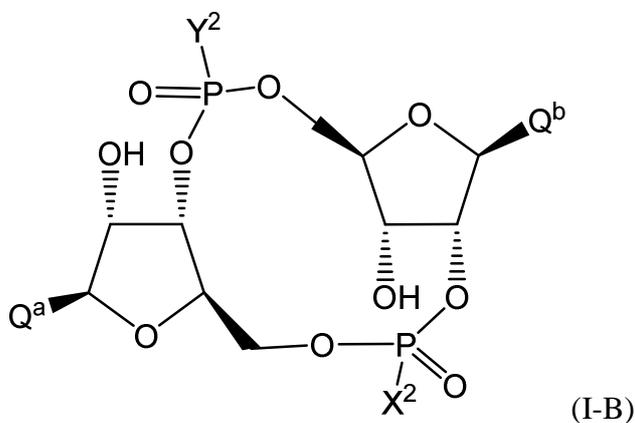
(I-A3)

(I-A4)

[00100] ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00101] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), Z^1 e Z^2 são cada O. Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00102] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-B):

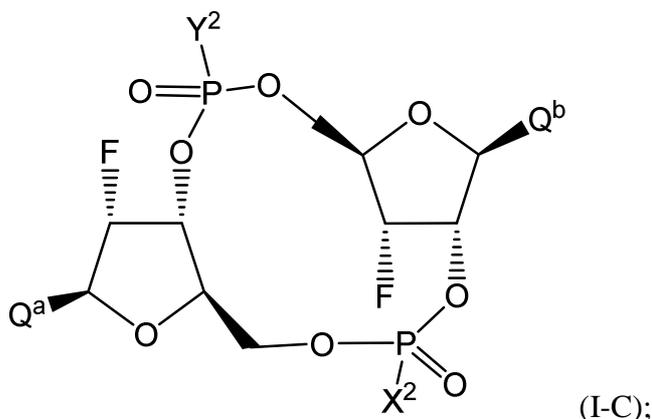


[00103] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00104] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00105] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-B), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00106] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-C):



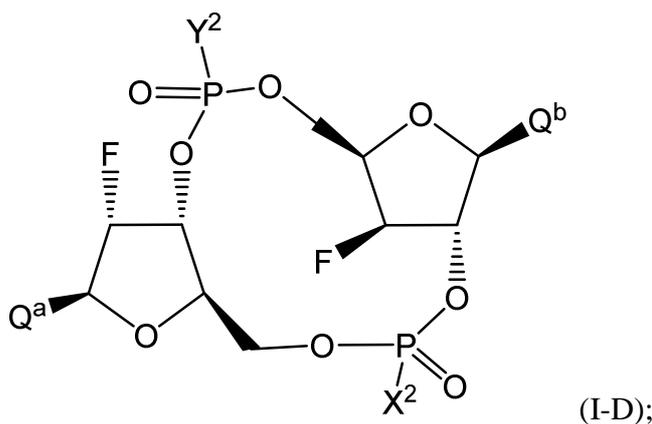
[00107] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00108] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00109] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-B), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00110] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-C), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00111] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-D):

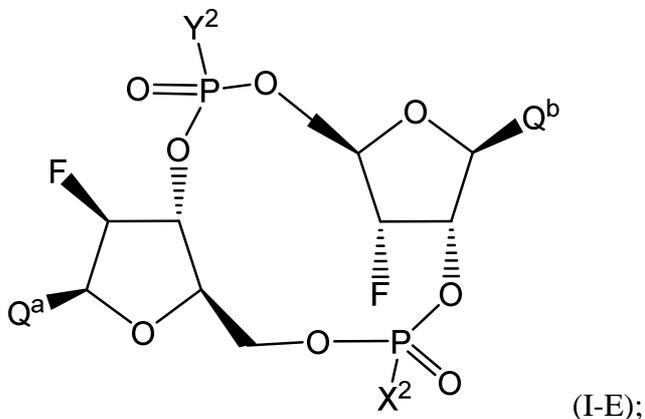


[00112] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00113] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00114] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-D), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00115] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-E):

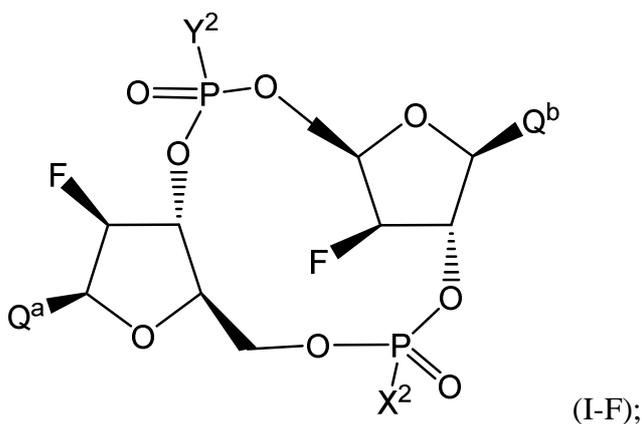


[00116] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00117] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00118] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-E), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00119] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-F):

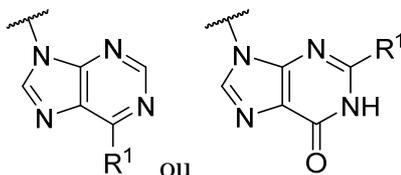


[00120] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00121] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

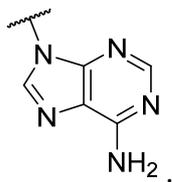
[00122] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-F), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00123] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou subgêneros dos



mesmos, Q^a e Q^b são, cada um, cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

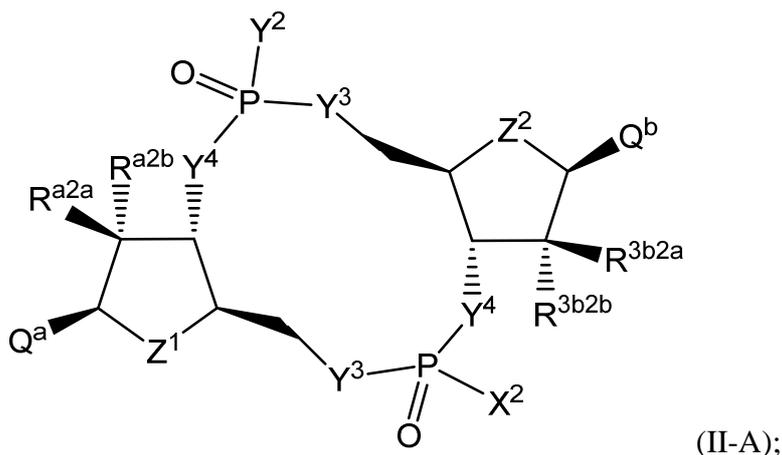
[00124] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou subgêneros dos



mesmos, Q^a e Q^b são cada

[00125] Em uma modalidade, o composto tem a estrutura da fórmula (II) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00126] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-A):



[00127] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00128] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{3b2a} , e R^{3b2b} são cada um independentemente H, F, ou OH;

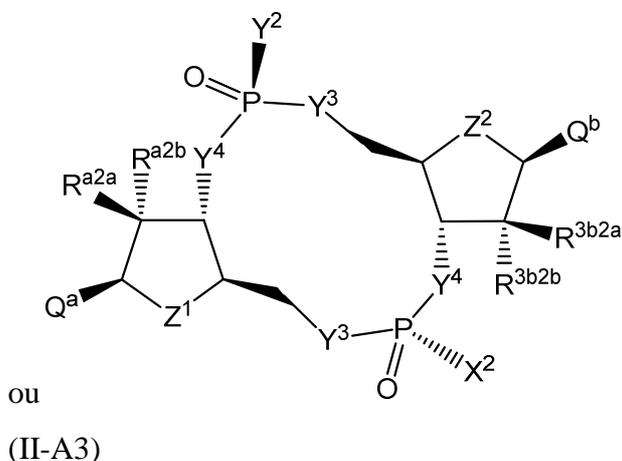
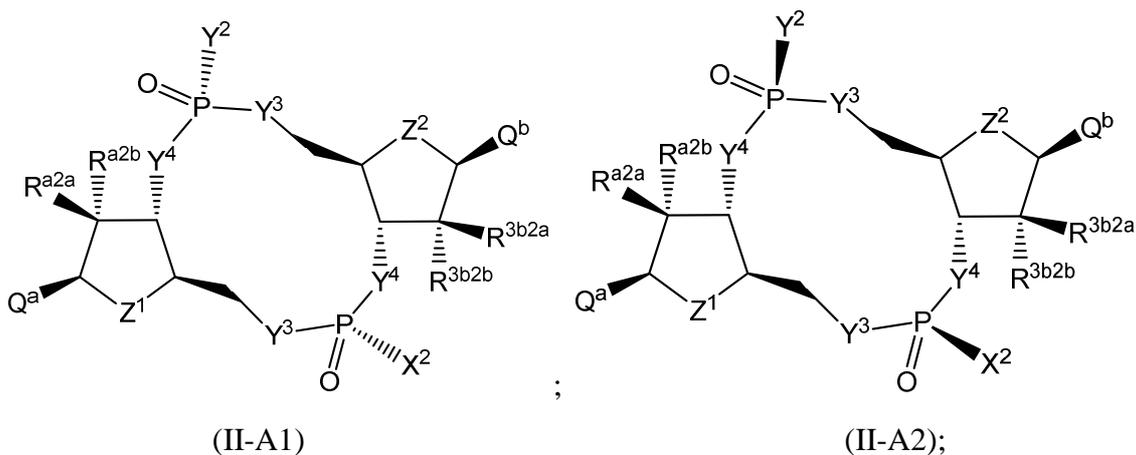
[00129] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH, ou BH_3^- ;

[00130] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

[00131] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S.

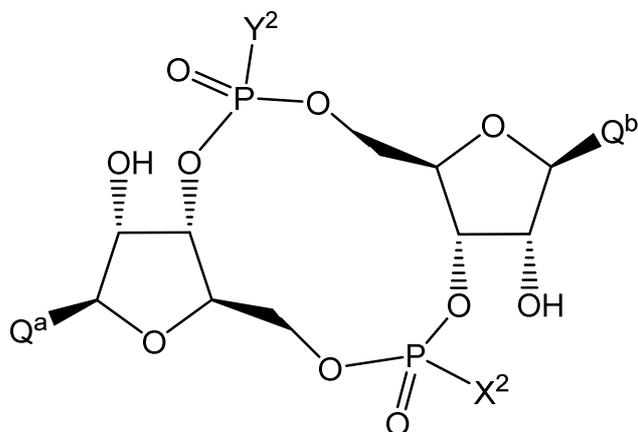
[00132] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), Z^1 e Z^2 são cada O. Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00133] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), o composto tem a seguinte estrutura (estereoquímica):



[00134] ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00135] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-B):



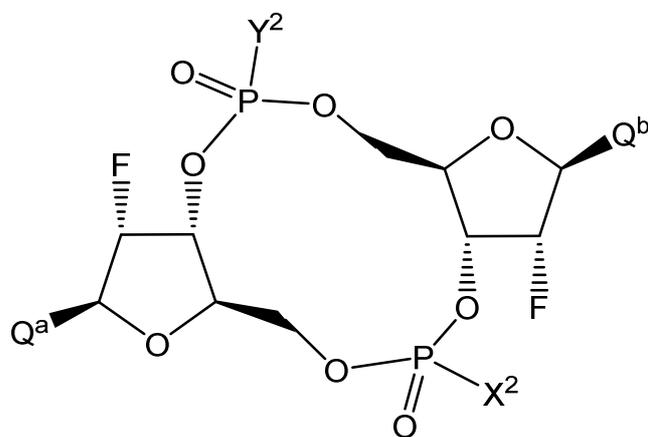
(II-B);

[00136] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00137] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00138] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-B), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00139] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-C):



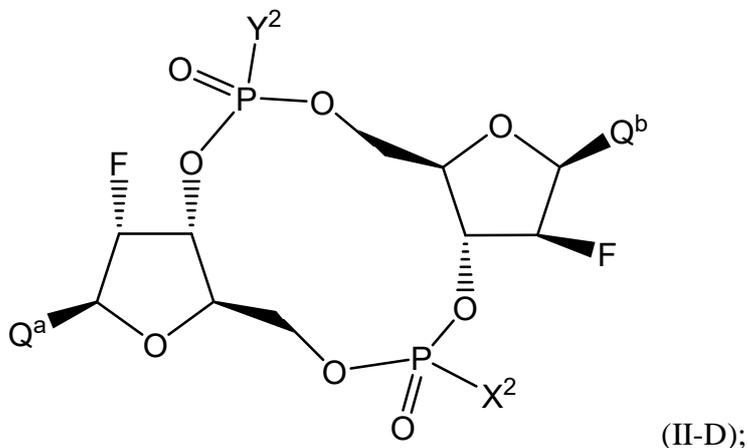
(II-C);

[00140] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00141] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00142] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-C), X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH.

[00143] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-D):

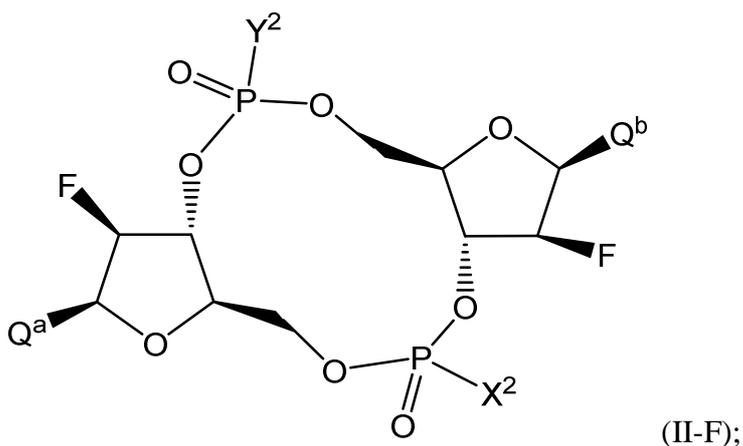


[00144] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00145] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00146] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-D), X^2 é BH_3^- e Y^2 é $-SH$ ou $-OH$. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é $-SH$ ou $-OH$.

[00147] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-F):

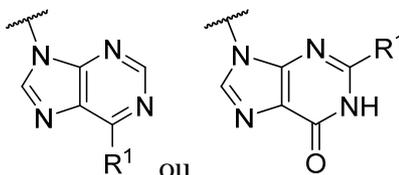


[00148] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00149] X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

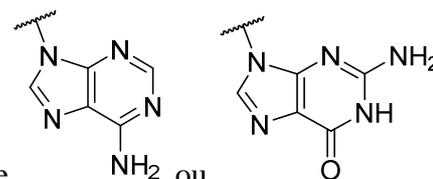
[00150] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-F), X^2 é BH_3^- e Y^2 é $-SH$ ou $-OH$. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é $-SH$ ou $-OH$.

[00151] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II) ou subgêneros



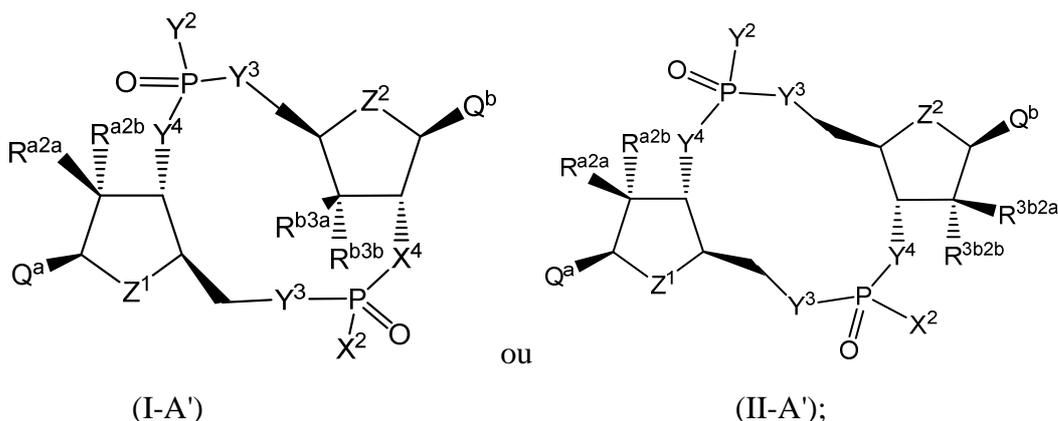
dos mesmos, Q^a e Q^b são cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[00152] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou subgêneros dos



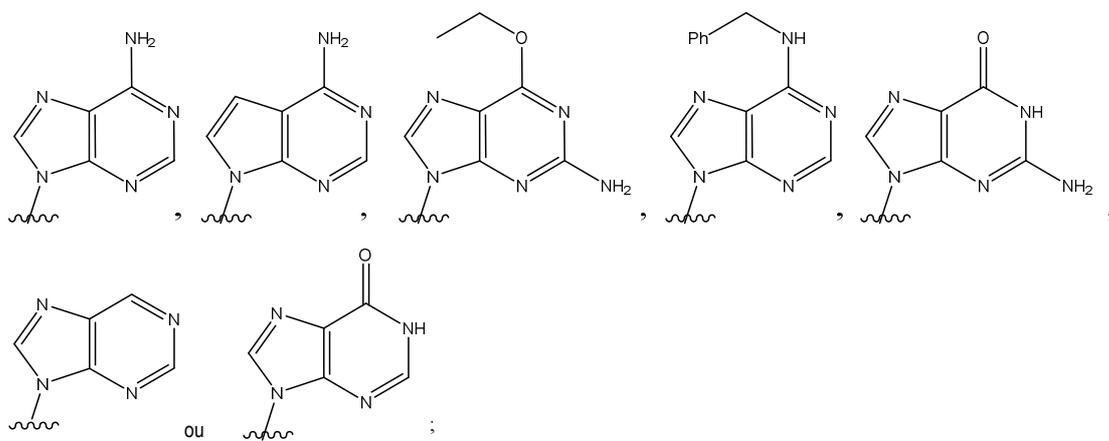
mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de

[00153] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (I-A') ou (II-A'):



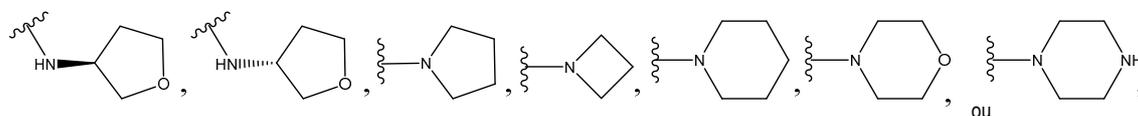
[00154] ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00155] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:

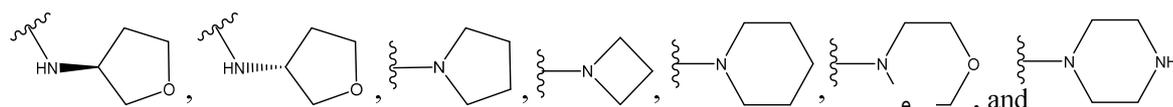


[00156] em que, Q^a e Q^b pode ser opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00157] R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{S}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ alquil), $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquil) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



[00158] em que, o C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

[00159] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

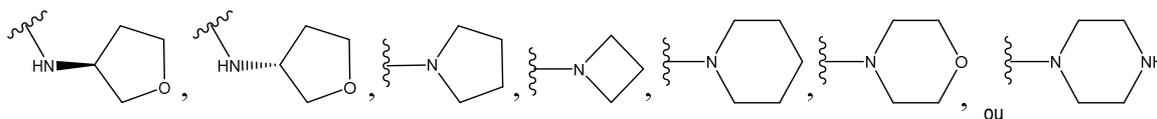
[00160] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, BH_3^- , $\text{BH}(\text{OR}^7)_2^-$ ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2^-$;

[00161] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

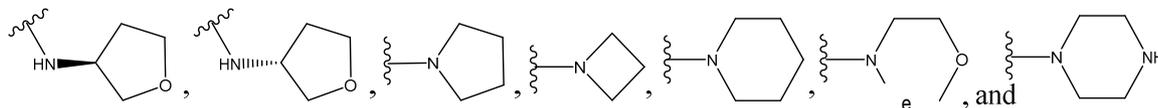
[00162] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S;

[00163] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH_3 , ou CH_2CH_3 ;

[00164] R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ; e



[00172] em que, o C₁₋₃ alquil, -C₃₋₆ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos seleccionados de F, OH, CN, NH₂, ou OMe;

[00173] R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2b}, e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00174] X² e Y² são, cada um, independentemente -SH, -OH, -NH₂, BH₃⁻, BH(OR⁷)₂⁻ ou BH(R^b)₂⁻;

[00175] X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são, cada um, independentemente O ou NH; e

[00176] Z¹ e Z² são, cada um, independentemente O ou S;

[00177] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH₃, ou CH₂CH₃;

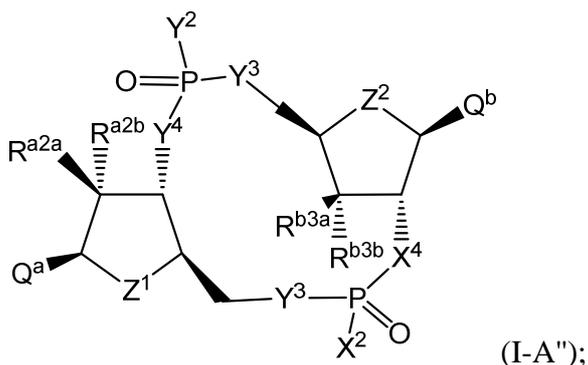
[00178] R⁷ é cada um independentemente H ou CH₃; e

[00179] em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻, BH(OR⁷)₂⁻ ou BH(R^b)₂⁻;

[00180] desde que quando R^{a2b}, R^{b3b}, e R^{3b2b} são, cada um, OH; R^{a2a}, R^{b3a}, e R^{3b2a} são, cada um, H; X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são, cada um, O; Z¹ e Z² são, cada um, O; e X² é BH₃⁻, então Y² não é OH ou BH₃⁻; e

[00181] desde que quando R^{a2b}, R^{b3b}, e R^{3b2b} são, cada um, OH; R^{a2a}, R^{b3a}, e R^{3b2a} são, cada um, H; X³, X⁴, Y³ and Y⁴ são, cada um, O; Z¹ e Z² são, cada um, O; e Y² é BH₃⁻, então X² não é OH ou BH₃⁻.

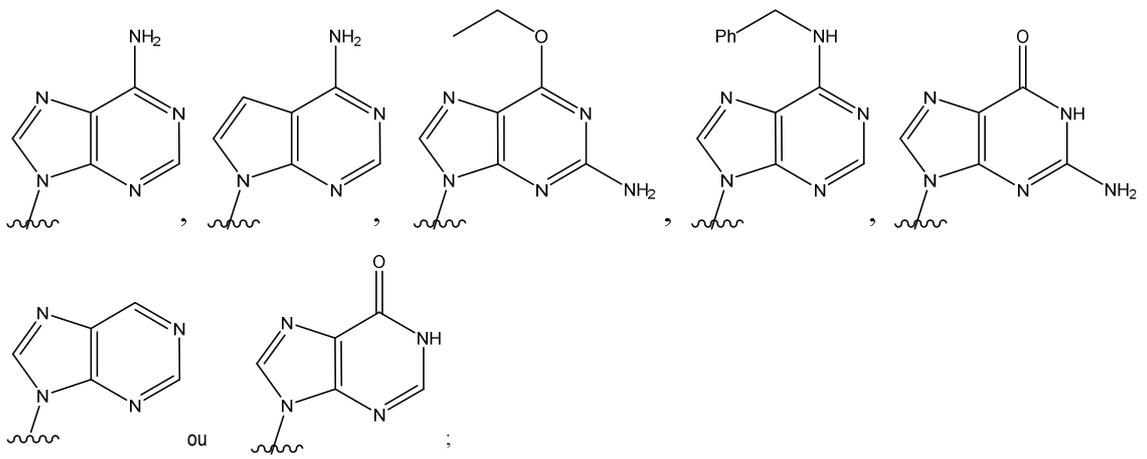
[00182] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se aos compostos de fórmula (I-A'')



(I-A'');

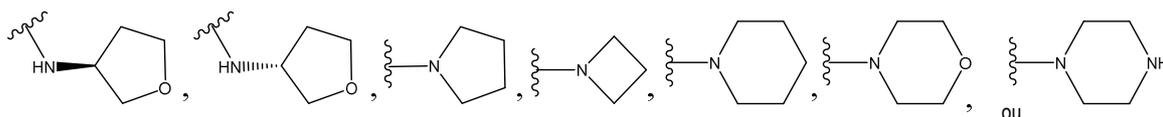
[00183] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00184] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:

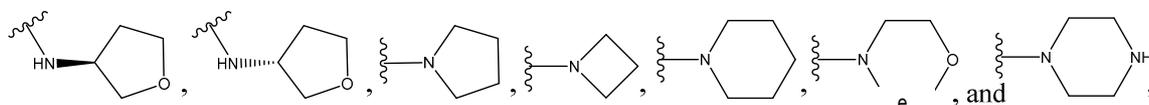


[00185] em que, Q^a e Q^b pode ser opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00186] R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{S}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ alquil), $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquil) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



[00187] em que, o C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

[00188] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00189] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, BH_3^- , $\text{BH}(\text{OR}^7)_2^-$ ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2^-$;

[00190] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

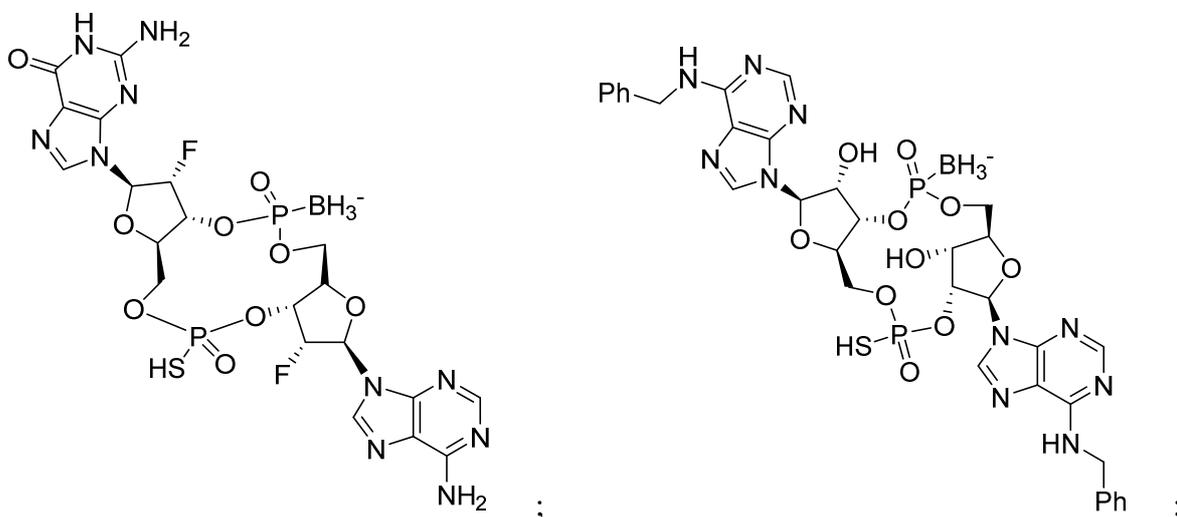
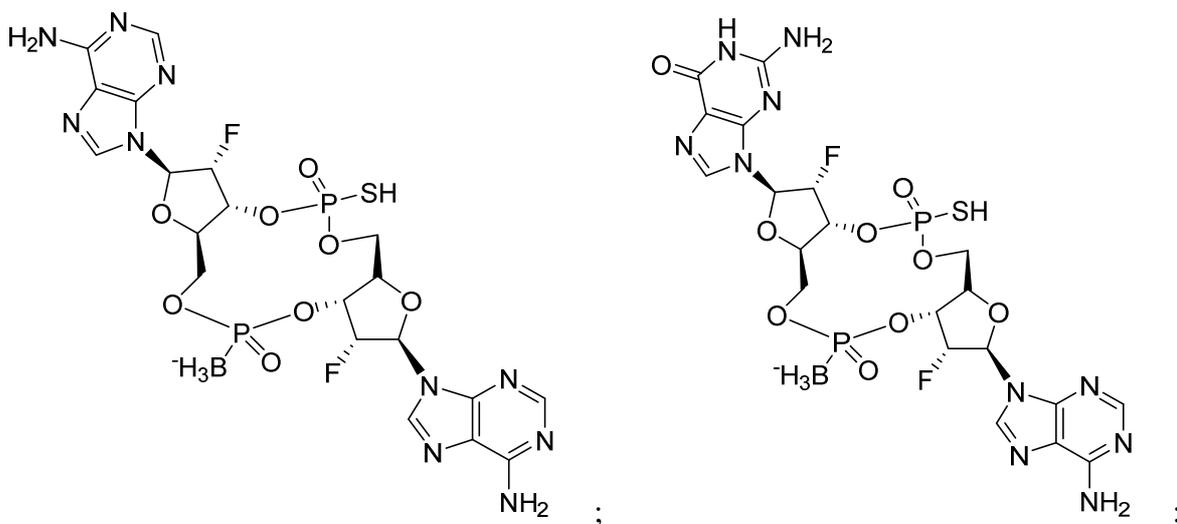
[00191] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S;

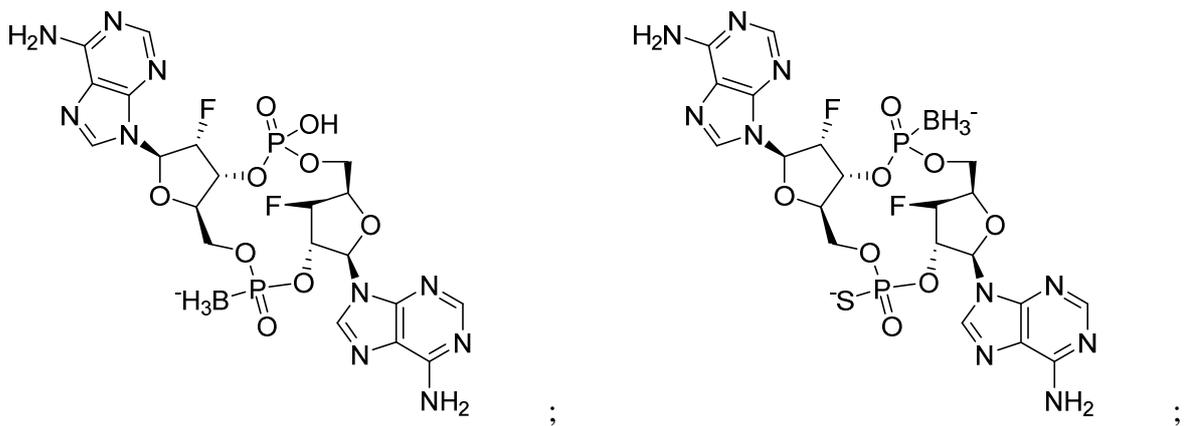
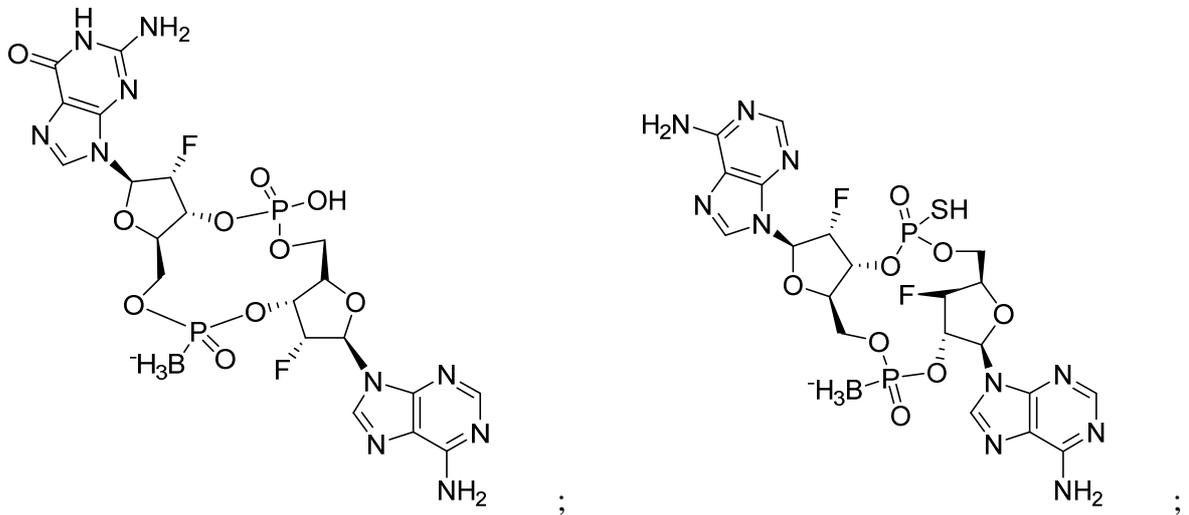
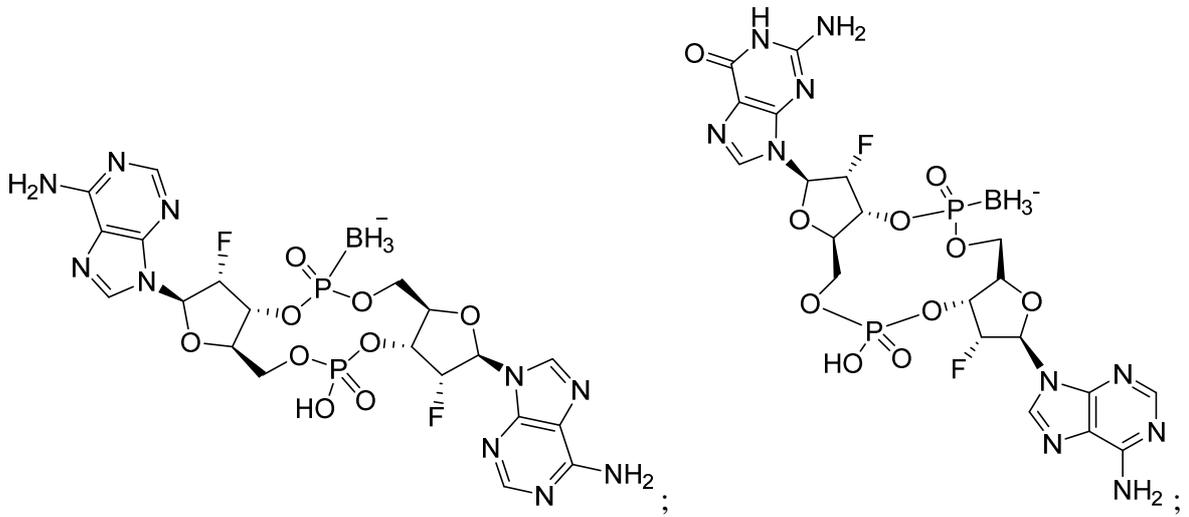
[00192] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH_3 , ou CH_2CH_3 ; e

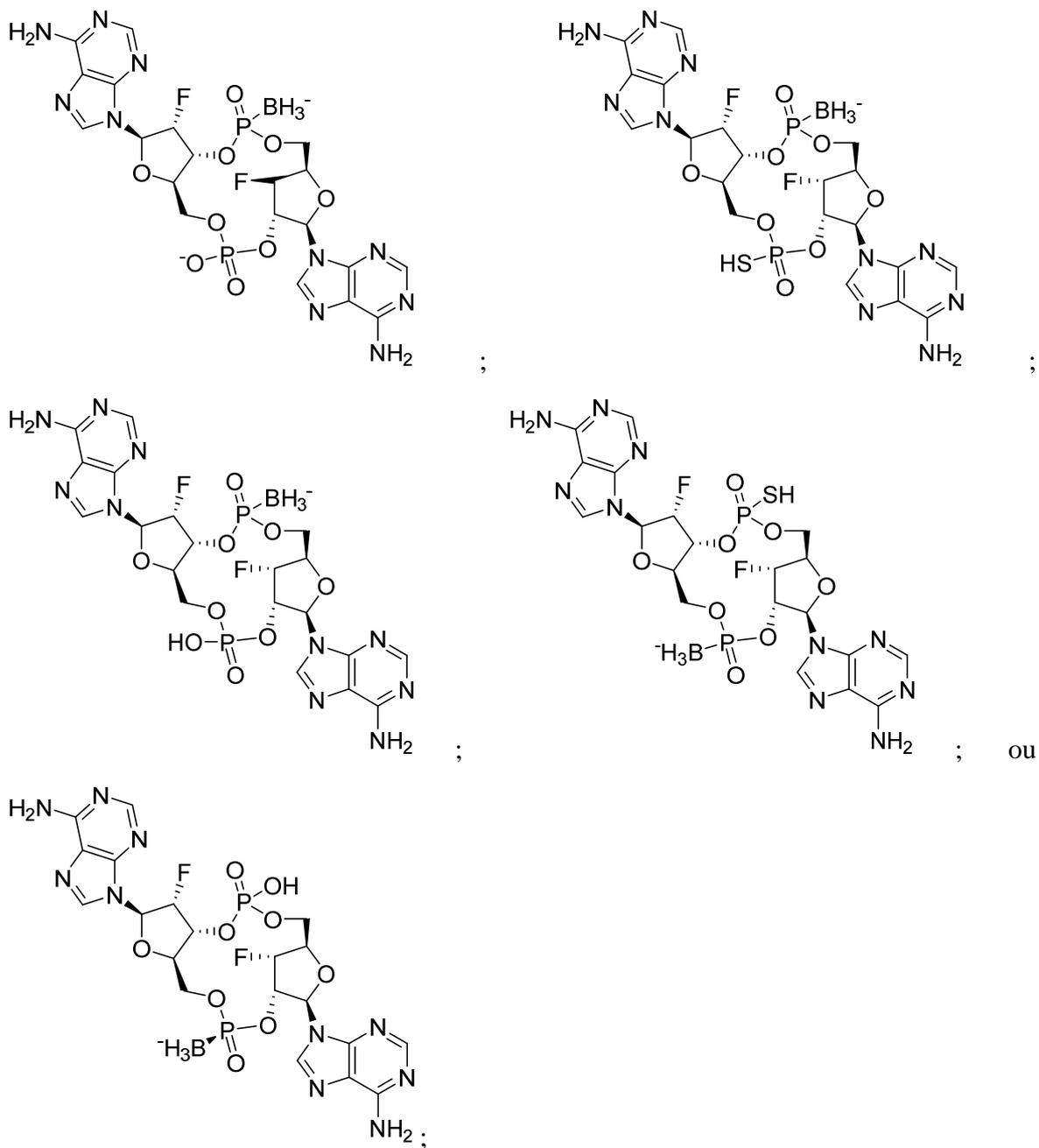
[00193] R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ;

[00194] em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$.

[00195] Em uma modalidade, o composto da presente divulgação é selecionado de:

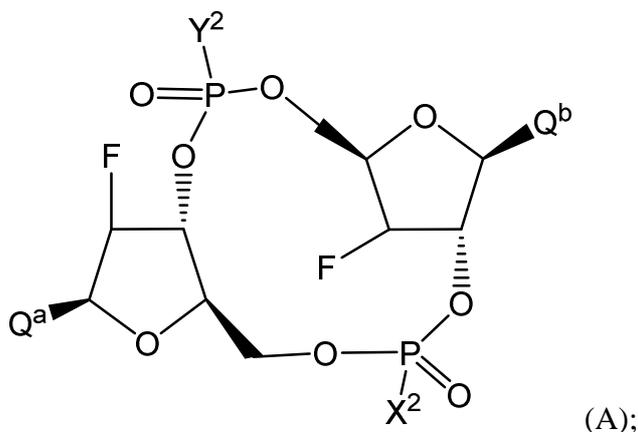






[00196] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00197] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um composto de fórmula (A),



[00198] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00199] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00200] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} ;

[00201] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[00202] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

[00203] R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

[00204] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros

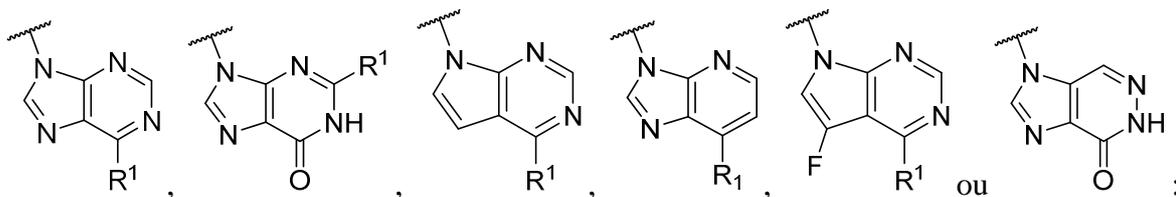
é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00205] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻; e

[00206] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

[00207] Em uma modalidade do composto de fórmula (A), X² e Y² são, cada um, selecionados de -OH, -SH ou BH₃⁻, em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻.

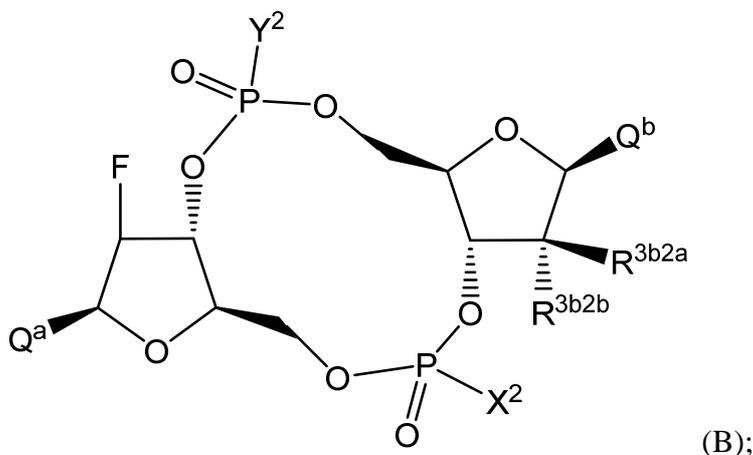
[00208] Em uma modalidade do composto de fórmula (A), Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



e

[00209] R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

[00210] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um composto de fórmula (B),



[00211] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00212] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00213] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{SR}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{cl}})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, ou R^{cl} ;

[00214] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{ns}}\text{R}^{\text{ns}}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, ou COOR^{cs} ; ou

[00215] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $\text{R}^{\text{cs}}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{\text{cs}}-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, ou $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{NS}(\text{O})_2-$;

[00216] R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

[00217] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros

é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

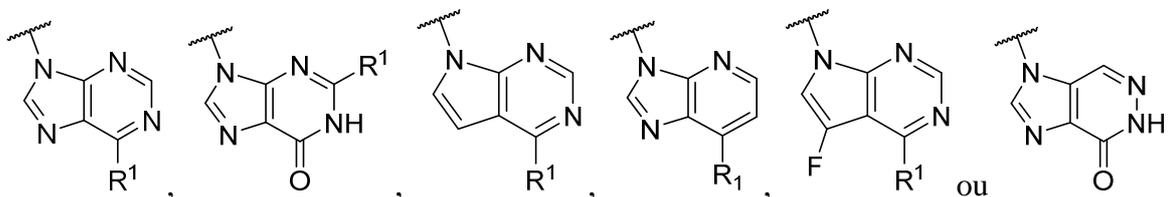
[00218] R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente H, halogênio, -OH, ou -O(C₁₋₃ alquil);

[00219] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻; e

[00220] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

[00221] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), X² e Y² são, cada um, selecionados de -OH, -SH ou BH₃⁻, em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻.

[00222] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



e

[00223] R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

[00224] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), R^{3b2a} and R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, F ou OH.

[00225] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[00226] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica em um sujeito, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo.

[00227] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um método que modula STING, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um farmacêuticamente sal aceitável, estereoisômero, solvato ou hidrato, ao sujeito em necessidade dos mesmos.

[00228] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de câncer, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo.

[00229] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de uma doença, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo, em que a doença é selecionada de câncer, artrite reumatoide, psoríase, rejeição aguda de um transplante de órgão, asma alérgica ou doença de Crohn. Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou a um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica em um sujeito.

[00230] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere ao composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, para uso em modulação de STING.

[00231] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou a um sal,

estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável, para uso no tratamento de câncer.

[00232] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou a um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença, em que a doença é selecionada de câncer, artrite reumatoide, psoríase, rejeição aguda de um transplante de órgão, asma alérgica ou doença de Crohn.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[00233] **A Figura 1** mostra os resultados do ensaio de células duplas THP1 de uma mistura dos Compostos **A1, A2, A3 e A4**.

[00234] **A Figura 2** mostra resultados de ensaios de células duplas de THP1 de compostos **D1, D1', D2, D2', D3, D3', D4 e D4'**.

DIVULGAÇÃO DETALHADA

[00235] Definições

[00236] Deve ser entendido que a terminologia usada neste documento tem o propósito de descrever modalidades particulares apenas e não se destina a ser limitativo.

[00237] A menos que definido em de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados têm o mesmo significado como comumente compreendido por um versado na técnica à qual o presente pedido pertence. Embora quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos possam ser utilizados na prática ou no teste do presente pedido, métodos e materiais representativos são aqui descritos.

[00238] Após a convenção de longa data da lei de patentes, os termos "um", "uma" e "o/a" se referem a "um ou mais" quando usados neste pedido, incluindo as reivindicações. Assim, por exemplo, a referência a "um transportador" inclui misturas de um ou mais transportadores, dois ou mais transportadores e semelhantes.

[00239] Salvo indicação ao contrário, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições da reação e assim por diante, usados no relatório descritivo e reivindicações, devem ser entendidos como sendo modificados em todas as instâncias pelo termo "cerca de". Por conseguinte, a menos que seja indicado o contrário, os parâmetros numéricos estabelecidos no presente relatório descritivo e reivindicações anexas

são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se deseja obter pelo presente pedido.

[00240] O termo "composto(s) da presente invenção" ou "composto(s) da presente divulgação" refere-se a compostos de fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme divulgado neste documento.

[00241] Os compostos da invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim originar enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)- ou, como (*D*)- ou (*L*)- para aminoácidos. Pretende-se que a presente invenção inclua todos esses possíveis isômeros, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras, quer sejam ou não especificamente aqui representadas. Isômeros opticamente ativos (+) e (-), (*R*)- e (*S*)-, ou (*D*)- e (*L*)- podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada. Técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) utilizando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, pretende-se que os compostos incluam isômeros geométricos *E* e *Z*. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas.

[00242] Um "estereoisômero" refere-se a um composto feito dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, mas que possuem diferentes estruturas tridimensionais, que não são intercambiáveis. A presente invenção contempla vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e inclui "enantiômeros", que se refere a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens espelhadas não sobreponíveis uma da outra.

[00243] Um "tautômero" refere-se a um deslocamento de prótons de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautômeros de quaisquer dos referidos compostos.

[00244] Os termos "combinação farmacêutica", "combinação terapêutica" ou "combinação", conforme usado neste documento, refere-se a uma forma de dosagem única

compreendendo pelo menos dois agentes terapeuticamente ativos ou formas de dosagem separadas compreendendo pelo menos dois agentes terapeuticamente ativos juntos ou separadamente para uso em terapia combinada. Por exemplo, um agente terapeuticamente ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem e o outro agente terapeuticamente ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem única ou diferente. Por exemplo, um agente terapeuticamente ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem oral sólida, enquanto o segundo agente terapeuticamente ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem em solução para administração parenteral.

[00245] O protocolo de nomenclatura química e os diagramas de estrutura aqui utilizados são uma forma modificada do sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., utilizando o programa de software ACD/Name Version 9.07, o programa de atribuição de nomes de programas ChemDraw Ultra versão 11.0.1 e/ou ChemDraw Ultra versão 14.0 (CambridgeSoft). Para nomes químicos complexos aqui utilizados, um grupo substituinte é designado antes do grupo ao qual se liga. Por exemplo, o ciclopropiletil compreende uma espinha dorsal de etil com um substituinte ciclopropil. Exceto conforme descrito abaixo, todas as ligações são identificadas nos diagramas de estrutura química, exceto alguns átomos de carbono, que são assumidos como ligados a átomos de hidrogênio suficientes para completar a valência.

[00246] O termo "composição" ou "formulação" denota uma ou mais substâncias em uma forma física, como sólido, líquido, gás ou uma mistura dos mesmos. Um exemplo de composição é uma composição farmacêutica, isto é, uma composição relacionada a, preparada ou utilizada em tratamento médico.

[00247] Como utilizado neste documento, "farmaceuticamente aceitável" significa adequado para uso em contato com tecidos de humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas, e semelhantes, proporcional a uma relação benefício/risco razoável e eficaz para o uso pretendido dentro do escopo do bom julgamento médico.

[00248] "Sais" incluem derivados de um agente ativo, em que o agente ativo é modificado pela produção de sais de adição de ácido ou base. De preferência, os sais são sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Tais sais incluem, mas não estão limitados a, sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis, sais de metais farmacêuticamente aceitáveis, sais de amônio

e amônio alquilado. Os sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos, bem como ácidos orgânicos. Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico e semelhantes. Exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzoico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanossulfônico, etanossulfônico aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutâmico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos e outros. Os sais de adição de base incluem, entre outros, etilenodiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris-(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamônio, trietilamina, dibenzilamina, efenamina, desidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por exemplo, diciclo-hexilamina de lisina e arginina e semelhantes. Exemplos de sais metálicos incluem sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e semelhantes. Exemplos de sais de amônio e de amônio alquilado incluem amônio, metilamônio, dimetilamônio, trimetilamônio, etilamônio, hidroxietilamônio, dietilamônio, butilamônio, sais de tetrametilamônio e semelhantes. Exemplos de bases orgânicas incluem lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina e semelhantes. Os métodos padrão para a preparação de sais farmacologicamente aceitáveis e suas formulações são bem conhecidos na técnica e são divulgados em várias referências, incluindo, por exemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[00249] Como utilizado neste documento, "solvato" significa um complexo formado por solvatação (a combinação de moléculas de solvente com moléculas ou íons do agente ativo da presente invenção) ou um agregado que consiste em um íon ou molécula de soluto (o agente ativo da presente invenção) com uma ou mais moléculas de solvente. Na presente invenção, o solvato preferido é o hidrato. Exemplos de hidrato incluem, entre outros, hemi-hidrato, monohidrato, di-hidrato, tri-hidrato, hexa-hidrato, etc. Deve ser entendido por um versado na técnica que o sal farmacologicamente aceitável do presente

composto também pode existir na forma de solvato. O solvato é tipicamente formado por hidratação que é parte da preparação do presente composto ou por absorção natural de umidade pelo composto anidro da presente invenção. Os solvatos incluindo hidratos podem consistir em razões estequiométricas, por exemplo, com duas, três, quatro moléculas de sal por solvato ou por molécula de hidrato. Outra possibilidade, por exemplo, de que duas moléculas de sal sejam estequiométricas relacionadas a três, cinco, sete moléculas de solvente ou hidrato. Solventes utilizados para cristalização, como álcoois, especialmente metanol e etanol; aldeídos; cetonas, especialmente acetona; ésteres, por exemplo acetato de etil; pode ser incorporado na grade de cristal. São preferidos solventes farmacologicamente aceitáveis.

[00250] Os termos "excipiente", "transportador" e "veículo" são usados de forma intercambiável ao longo deste pedido e denotam uma substância com a qual um composto da presente invenção é administrado.

[00251] "Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto ou um agente terapeuticamente ativo que, quando administrado a um paciente para tratar uma doença ou outra condição médica indesejável, é suficiente para ter um efeito benéfico em relação a essa doença ou condição. A quantidade terapeuticamente eficaz variará dependendo do tipo do composto selecionado ou de um agente terapeuticamente ativo, da doença ou condição e sua gravidade, e da idade, peso, etc. do paciente a ser tratado. A determinação da quantidade terapeuticamente eficaz de um determinado composto ou de um agente terapeuticamente ativo está dentro do conhecimento comum da técnica e requer não mais que experimentação de rotina.

[00252] "Tratar" ou "tratamento", como utilizado neste documento, abrange o tratamento da doença ou condição de interesse num mamífero, preferencialmente um humano, tendo a doença ou condição de interesse, e inclui:

[00253] prevenir a doença ou condição de ocorrer em um mamífero, em particular, quando esse mamífero está predisposto à condição, mas ainda não foi diagnosticado como portador;

[00254] inibir a doença ou condição, isto é, interromper seu desenvolvimento;

[00255] aliviar a doença ou condição, isto é, causando a regressão da doença ou condição; ou

[00256] aliviar os sintomas resultantes da doença ou condição, isto é, aliviar a dor sem abordar a doença ou condição subjacente. Como utilizado neste documento, os termos “doença” e “condição” podem ser usados de forma intercambiável ou podem ser diferentes na medida em que a doença ou condição particular não pode ter um agente causador conhecido (de modo que a etiologia ainda não tenha sido trabalhada)e, portanto, não é ainda reconhecido como uma doença, mas apenas como uma condição ou síndrome indesejável, em que um conjunto mais ou menos específico de sintomas foi identificado pelos clínicos.

[00257] A invenção aqui divulgada também pretende abranger os produtos metabólicos *in vivo* dos compostos divulgados. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e semelhantes do composto administrado, principalmente devido a processos enzimáticos. Por conseguinte, a invenção inclui compostos produzidos por um processo compreendendo administrar um composto desta invenção a um mamífero durante um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico do mesmo. Tais produtos são tipicamente identificados por administração de um composto radiomarcado da invenção numa dose detectável a um animal, tal como rato, camundongo, cobaia, macaco ou humano, permitindo tempo suficiente para ocorrer o metabolismo e isolando os seus produtos de conversão da urina, sangue ou outras amostras biológicas.

[00258] Como utilizado neste documento, um “sujeito” pode ser um primata humano, não humano, mamífero, rato, camundongo, vaca, cavalo, porco, ovelha, cabra, cão, gato e semelhantes. Os termos "sujeito" e "paciente" são usados de forma intercambiável aqui em referência, por exemplo, a um sujeito mamífero, como um sujeito humano. O sujeito pode ser suspeito de ter ou estar em risco de ter um câncer, como câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, carcinoma de glândula salivar ou câncer de endométrio, ou suspeito de ter ou estar em risco de ter acne, hirsutismo, alopecia benigna hiperplasia prostática, cistos ovarianos, doença dos ovários policísticos, puberdade precoce, atrofia muscular espinhal e bulbar ou degeneração macular relacionada à idade. Métodos de diagnóstico para vários cânceres, como câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de bexiga, câncer pancreático, câncer hepatocelular, carcinoma de glândula salivar, ou câncer do endométrio, e métodos de diagnóstico para acne, hirsutismo, alopecia, hiperplasia benigna da próstata, cistos ovarianos, doença do ovário policístico, puberdade

precoce, atrofia muscular espinhal e bulbar, ou degeneração macular relacionada à idade e a definição clínica de câncer, como câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de bexiga, câncer pancreático, câncer hepatocelular, carcinoma de glândula salivar, ou câncer de endométrio, diagnósticos e a delineação clínica de acne, hirsutismo, alopecia, hiperplasia benigna da próstata, cistos ovarianos, doença do ovário policístico, puberdade precoce, atrofia muscular espinhal e bulbar, ou degeneração macular relacionada à idade são conhecidos por aqueles versados comuns na técnica.

[00259] "Mamífero" inclui seres humanos e animais domésticos, tais como animais de laboratório e animais domésticos (*por exemplo*, gatos, cães, suínos, bovinos, ovinos, caprinos, cavalos, coelhos) e animais não domésticos, como animais selvagens e semelhantes.

[00260] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento de circunstâncias descrito posteriormente pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, "aril opcionalmente substituído" significa que o radical aril pode ou não pode ser substituído e que a descrição inclui radicais aril substituídos e radicais aril sem substituição.

[00261] Os termos abaixo, como utilizados neste documento, têm os seguintes significados, salvo indicação em contrário:

[00262] "Acil" refere-se ao radical $-C(=O)$ -alquil.

[00263] "Amino" se refere ao radical $-NH_2$.

[00264] "Ciano" se refere ao radical $-CN$.

[00265] "Halo" "haletos" ou "halogênio" se refere ao radical bromo, cloro, flúor ou iodo.

[00266] "Hidróxi" ou "hidroxil" se refere ao radical $-OH$.

[00267] "Imino" se refere ao substituinte $=NH$.

[00268] "Nitro" se refere ao radical $-NO_2$.

[00269] "Oxo" se refere ao substituinte $=O$.

[00270] "Tioxo" se refere ao substituinte $=S$.

[00271] "Sulfidril" e "mercapto" se referem ao radical $-SH$.

[00272] "Alquil" ou "grupo alquil" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto totalmente saturado, linear ou ramificado tendo de um a vinte átomos de carbono, e que está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Alquis

compreendendo qualquer número de átomos de carbono de 1 a 20 estão incluídos. Um alquil compreendendo até 20 átomos de carbono é um C₁-C₂₀ alquil, Um alquil compreendendo até 10 átomos de carbono é um C₁-C₁₀ alquil, Um alquil compreendendo até 6 átomos de carbono é um C₁-C₆ alquil e um alquil compreendendo até 5 átomos de carbono é um C₁-C₅ alquil. Um C₁-C₅ alquil inclui C₅ alquis, C₄ alquis, C₃ alquis, C₂ alquis e C₁ alquil (*isto é*, metil). Um C₁-C₆ alquil inclui todas as frações descritas acima para C₁-C₅ alquis, mas também inclui C₆ alquis. Um C₁-C₁₀ alquil inclui todas as frações descritas acima para C₁-C₅ alquis e C₁-C₆ alquis, mas também inclui C₇, C₈, C₉ e C₁₀ alquis. De um modo semelhante, um C₁-C₁₂ alquil inclui todas as frações anteriores, mas também inclui C₁₁ e C₁₂ alquis. Exemplos não limitativos de C₁-C₁₂ alquil incluem metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *sec*-propil, *n*-butil, *i*-butil, *sec*-butil, *t*-butil, *n*-pentil, *t*-amil, *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil, e *n*-dodecil. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alquil pode ser opcionalmente substituído. O termo "alquil inferior" refere-se a um C₁-C₆ alquil, que pode ser linear ou ramificado, por exemplo, incluindo C₃-C₆ alquil ramificado.

[00273] "Alquilenos", "-alquil-" ou "cadeia de alquilenos" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto divalente, totalmente saturado, linear ou ramificado, e tendo de um a vinte átomos de carbono. Exemplos não limitativos de C₁-C₂₀ alquilenos incluem metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno e semelhantes. A cadeia de alquilenos é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação da cadeia alquilenos ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou de quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, uma cadeia de alquilenos pode ser opcionalmente substituída.

[00274] "Alquenil" ou "grupo alquenil" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada com dois a vinte átomos de carbono e com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Cada grupo alquenil é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. O grupo alquenil compreendendo qualquer número de átomos de carbono de 2 a 20 está incluído. Um grupo alquenil compreendendo até 20 átomos de carbono é um C₂-C₂₀ alquenil, um grupo alquenil compreendendo até 10 átomos de carbono é um C₂-C₁₀ alquenil, um grupo alquenil compreendendo até 6 átomos de carbono é um C₂-C₆ alquenil,

um grupo alquênil compreendendo até 5 átomos de carbono é um C₂-C₅ alquênil. Um C₂-C₅ alquênil inclui C₅ alquênis, C₄ alquênis, C₃ alquênis, e C₂ alquênis. Um C₂-C₆ alquênil inclui todas as frações descritas acima para C₂-C₅ alquênis, mas também inclui C₆ alquênis. Um C₂-C₁₀ alquênil inclui todas as frações descritas acima para C₂-C₅ alquênis e C₂-C₆ alquênis, mas também inclui C₇, C₈, C₉ e C₁₀ alquênis. De um modo semelhante, um C₂-C₁₂ alquênil inclui todas as frações anteriores, mas também inclui C₁₁ e C₁₂ alquênis. Exemplos não limitativos de C₂-C₁₂ alquênil incluem etênil (vinil), 1-propênil, 2-propênil (alil), isopropênil, 2-metil-1-propênil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-hexênil, 2-hexênil, 3-hexênil, 4-hexênil, 5-hexênil, 1-heptênil, 2-heptênil, 3-heptênil, 4-heptênil, 5-heptênil, 6-heptênil, 1-octênil, 2-octênil, 3-octênil, 4-octênil, 5-octênil, 6-octênil, 7-octênil, 1-nonenil, 2-nonenil, 3-nonenil, 4-nonenil, 5-nonenil, 6-nonenil, 7-nonenil, 8-nonenil, 1-decenil, 2-decenil, 3-decenil, 4-decenil, 5-decenil, 6-decenil, 7-decenil, 8-decenil, 9-decenil, 1-undecenil, 2-undecenil, 3-undecenil, 4-undecenil, 5-undecenil, 6-undecenil, 7-undecenil, 8-undecenil, 9-undecenil, 10-undecenil, 1-dodecenil, 2-dodecenil, 3-dodecenil, 4-dodecenil, 5-dodecenil, 6-dodecenil, 7-dodecenil, 8-dodecenil, 9-dodecenil, 10-dodecenil e 11-dodecenil. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alquil pode ser opcionalmente substituído.

[00275] "Alquênileno" ou "grupo alquênileno" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada com dois a vinte átomos de carbono e com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos não limitativos de C₂-C₂₀ alquênileno incluem eteno, propeno, buteno e semelhantes. A cadeia de alquênileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação da cadeia alquênileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou de quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, uma cadeia de alquênileno pode ser opcionalmente substituída.

[00276] "Alquínil" ou "grupo alquínil" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada com dois a vinte átomos de carbono e com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Cada grupo alquínil é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. O grupo alquínil compreendendo qualquer número de átomos de carbono de 2 a 20 está incluído. Um grupo alquínil compreendendo até 20 átomos de carbono é um C₂-C₂₀ alquínil, um grupo alquínil compreendendo até 10 átomos de carbono é um C₂-C₁₀

alquinil, um grupo alquinil compreendendo até 6 átomos de carbono é um C₂-C₆ alquinil, um grupo alquinil compreendendo até 5 átomos de carbono é um C₂-C₅ alquinil. Um C₂-C₅ alquinil inclui C₅ alquinis, C₄ alquinis, C₃ alquinis, e C₂ alquinis. Um C₂-C₆ alquinil inclui todas as frações acima descritas para C₂-C₅ alquinis, mas também inclui C₆ alquinis. Um C₂-C₁₀ alquinil inclui todas as frações acima descritas para C₂-C₅ alquinis e C₂-C₆ alquinis, mas também inclui C₇, C₈, C₉ e C₁₀ alquinis. De um modo semelhante, um C₂-C₁₂ alquinil inclui todas as frações anteriores, mas também inclui C₁₁ e C₁₂ alquinis. Exemplos não limitativos de C₂-C₁₂ alquenil incluem etinil, propinil, butinil, pentinil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alquil pode ser opcionalmente substituído.

[00277] "Alquinileno" ou "grupo alquinileno" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada com dois a vinte átomos de carbono e com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Exemplos não limitativos de C₂-C₂₀ alquinileno incluem etinileno, propargileno e semelhantes. A cadeia de alquinileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação da cadeia alquinileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou de quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, uma cadeia de alquinileno pode ser opcionalmente substituída.

[00278] "Alcóxi" ou "-O-alquil" refere-se a um radical da fórmula -OR_a onde R_a é radical alquil, alquenil ou alquinil como definido acima contendo um a vinte átomos de carbono. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alcóxi pode ser opcionalmente substituído.

[00279] "Alquilamino" refere-se a um radical de fórmula -NHR_a ou -NR_aR_a onde cada R_a é independentemente, um radical alquil, alquenil ou alquinil, como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alquilamino pode ser opcionalmente substituído.

[00280] "Alquilcarbonil" refere-se à fração -C(=O)R_a, em que R_a é um radical alquil, alquenil ou alquinil, como definido acima. Um exemplo não limitativo de um alquilcarbonil é a fração metilcarbonil ("acetal"). Os grupos alquilcarbonil também podem ser chamados de "C_w-C_z acil" onde w e z representam a faixa do número de carbono em R_a,

como definido acima. Por exemplo, "C₁-C₁₀ acil" refere-se ao grupo alquilcarbonil como definido acima, onde R_a é radical C₁-C₁₀ alquil, C₁-C₁₀ alquenil, ou C₁-C₁₀ alquinil, como definido acima. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo alquil carbonil pode ser opcionalmente substituído.

[00281] O termo "aminoalquil" refere-se a um grupo alquil que é substituído por um ou mais grupos -NH₂. Em certas modalidades, um grupo aminoalquil é substituído por um, dois, três, quatro, cinco ou mais grupos -NH₂. Um grupo aminoalquil pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes adicionais, como aqui descrito.

[00282] "Aril" refere-se a um radical do sistema de anéis de hidrocarbonetos compreendendo hidrogênio, 6 a 18 átomos de carbono e pelo menos um anel aromático. Para os fins desta invenção, o radical aril pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anéis fundidos ou em ponte. Os radicais aril incluem, mas não estão limitados a, radicais aril derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, crisenno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno e trifenileno. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, o termo "aril" pretende incluir radicais aril que são opcionalmente substituídos.

[00283] "Aralquil", "arilalquil" ou "-alquilaril" refere-se a um radical da fórmula -R_b-R_c onde R_b é um grupo alquilenno, alquenileno ou alquinileno como definido acima e R_c é um ou mais radicais aril, como definido acima, por exemplo, benzil, difenilmetil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo aralquil pode ser opcionalmente substituído.

[00284] "Carbociclil", "anel carbocíclico" ou "carbociclo" refere-se a uma estrutura de anéis, em que os átomos que formam o anel são cada carbono. Anéis carbocíclicos podem compreender de 3 a 20 átomos de carbono no anel. Anéis carbocíclicos incluem aris e cicloalquil. Cicloalquenil e cicloalquinil como aqui definido. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo carbociclil pode ser opcionalmente substituído.

[00285] "Cicloalquil" refere-se a um radical hidrocarboneto totalmente saturado monocíclico ou policíclico não aromático estável consistindo apenas em átomos de carbono e hidrogênio, que podem incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte, tendo de três a vinte átomos de carbono, preferencialmente tendo três a dez átomos de carbono e que

está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Os radicais cicloalquil monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, ciclo-heptil e ciclo-octil. Os radicais cicloalquil policíclicos incluem, por exemplo, adamantil, norbornil, decalinil, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanil, bicyclo[3.1.0]hexano, octa-hidropentaleno, bicyclo[1.1.1]pentano, cubano e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo cicloalquil pode ser opcionalmente substituído.

[00286] "Cicloalquenil" refere-se a um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático estável consistindo apenas em átomos de carbono e hidrogênio, tendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono, que podem incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte, tendo de três a vinte átomos de carbono, preferencialmente tendo três a dez átomos de carbono e que está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Os radicais cicloalquenil monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopentenil, ciclo-hexenil ciclo-heptenil, ciclo-fenil e semelhantes. Radicais cicloalquenil policíclicos incluem, por exemplo, bicyclo[2.2.1]hept-2-enil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo cicloalquenil pode ser opcionalmente substituído.

[00287] "Cicloalquinil" refere-se a um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático estável consistindo apenas em átomos de carbono e hidrogênio, tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, que podem incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte, tendo de três a vinte átomos de carbono, preferencialmente tendo três a dez átomos de carbono e que está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Radicais cicloalquinil monocíclicos incluem, por exemplo, ciclo-heptil, ciclo-octilil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo cicloalquinil pode ser opcionalmente substituído.

[00288] "Cicloalquilalquil" ou "-aquilcicloalquil" refere-se a um radical da fórmula $-R_b-R_d$ onde R_b é um grupo alquileno, alquenileno ou alquinileno, como definido acima e R_d é um radical cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquinil, como definido acima. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo cicloalquilaquil pode ser opcionalmente substituído.

[00289] "Haloalquil" refere-se a um radical alquil, como definido acima, que é substituído por um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais radicais halo, como definido acima, *por exemplo*, trifluorometil, difluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,2-

difluoroetil, 3 -bromo-2-fluoropropil, 1,2-dibromoetil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo haloalquil pode ser opcionalmente substituído.

[00290] "Haloalquenil" refere-se a um radical alquenil, como definido acima, que é substituído por um, dois, três, quatro, cinco ou mais radicais halo, como definido acima, *por exemplo*, 1-fluoropropenil, 1,1-difluorobutenil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo haloalquenil pode ser opcionalmente substituído.

[00291] "Haloalquinil" refere-se a um radical alquinil, como definido acima, que é substituído por um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais radicais halo, como definido acima, *por exemplo*, 1-fluoropropinil, 1-fluorobutinil e semelhantes. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo haloalquenil pode ser opcionalmente substituído.

[00292] "Heterociclil, "anel heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se a um radical de anel não aromático estável de 3 a 20 membros que consiste em dois a doze átomos de carbono e em um a seis heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os anéis heterociclil ou heterocíclico incluem heteroarais, como definido abaixo. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, o radical heterociclil pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anéis fundidos ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclil podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclil pode ser parcialmente ou totalmente saturado. Exemplos de tais radicais heterociclil incluem, mas não estão limitados a, dioxolanil, tienil[1,3] ditianil, deca-hidroisoquinolil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octa-hidroindolil, octa-hidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, quinuclidinil, tiazolidinil, tetra-hidrofuril, tritianil, tetra-hidropiranil, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil e 1,1-dioxo-tiomorfolinil. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo heterociclil pode ser opcionalmente substituído.

[00293] O termo "hidroxialquil" ou "hidroxialquil" refere-se a um grupo alquil que é substituído por um ou mais grupos hidroxil (-OH). Em certas modalidades, um

grupo hidroxialquil é substituído por um, dois, três, quatro, cinco ou mais grupos -OH. Um grupo hidroxialquil pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes adicionais, como aqui descrito.

[00294] O termo "hidrocarbíl" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente, alifático, parcialmente ou totalmente insaturado, acíclico, cíclico ou aromático, ou qualquer combinação dos anteriores. Em certas modalidades, um grupo hidrocarbíl possui 1 a 40 ou mais, 1 a 30 ou mais, 1 a 20 ou mais, ou 1 a 10 ou mais, átomos de carbono. O termo "hidrocarbílenu" refere-se a um grupo hidrocarbíl divalente. Um grupo hidrocarbíl ou hidrocarbílenu pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes, como aqui descrito.

[00295] O termo "hetero-hidrocarbíl" refere-se a um grupo hidrocarbíl no qual um ou mais átomos de carbono são substituídos independentemente por um heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, nitrogênio e fósforo. Em certas modalidades, um grupo hetero-hidrocarbíl tem 1 a 40 ou mais, 1 a 30 ou mais, 1 a 20 ou mais, ou 1 a 10 ou mais, átomos de carbono e 1 a 10 ou mais, ou 1 a 5 ou mais, heteroátomos. O termo "hetero-hidrocarbílenu" refere-se a um grupo hidrocarbíl divalente. Exemplos de grupos hetero-hidrocarbíl e hetero-hidrocarbílenu incluem, sem limitação, frações etileno glicol e polietileno glicol, como $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n\text{H}$ (um grupo hetero-hidrocarbíl monovalente) e $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ (um grupo hetero-hidrocarbílenu divalente) em que n é um número inteiro de 1 a 12 ou mais e frações de propileno glicol e polipropileno glicol, como $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n\text{H}$ e $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-)_n\text{H}$ (grupos hetero-hidrocarbíl monovalentes) e $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ e $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-)_n$ (grupos hetero-hidrocarbílenu divalentes) em que n é um número inteiro de 1 a 12 ou mais. Um grupo hetero-hidrocarbíl ou hetero-hidrocarbílenu pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes, como aqui descrito.

[00296] "*N*-heterociclil" refere-se a um radical heterociclil, como definido acima contendo pelo menos um nitrogênio e em que o ponto de ligação do radical heterociclil ao resto da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heterociclil. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo *N*-heterociclil pode ser opcionalmente substituído.

[00297] "Heterociclilalquil" ou "-alquil-heterociclil" refere-se a um radical da fórmula $-\text{R}_b-\text{R}_c$ onde R_b é uma cadeia alquileno, alquenileno ou alquinileno, conforme definido acima e R_c é um radical heterociclil, como definido acima, e se o heterociclil for

um heterociclil contendo nitrogênio, o heterociclil pode estar ligado ao radical alquil, alquenil, alquinil no átomo de nitrogênio. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo heterociclilalquil pode ser opcionalmente substituído.

[00298] "Heteroaril" refere-se a um radical do sistema de anel com 5 a 20 membros compreendendo átomos de hidrogênio, um a treze átomos de carbono, um a seis heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre e pelo menos um anel aromático. Para os fins desta invenção, o radical heteroaril pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroaril podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzodioxolil, benzofuranil, benzoaxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzo[*b*][1,4]dioxepinil, 1,4-benzodioxanil, benzonafuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiraniil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranona, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinil, carbazolil, cinolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, furanil, furanona, isotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, isoquinolil, indoliziniil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiraniil, 1-oxidopiridinil, 1-oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinil, 1-oxidopiridazinil, 1-fenil-1*H*-pirrolil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazoliniil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tetra-hidroquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, e tiofenil (isto é, tienil). Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo heteroaril pode ser opcionalmente substituído.

[00299] "*N*-heteroaril" refere-se a um radical heteroaril, como definido acima contendo pelo menos um nitrogênio e em que o ponto de ligação do radical heteroaril ao resto da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heteroaril. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo *N*-heteroaril pode ser opcionalmente substituído.

[00300] "Heteroarilalquil" ou "-alquil-heteroaril" refere-se a um radical da fórmula -R_b-R_f onde R_b é uma cadeia alquilenil, alquenilenil ou alquinilenil, como definido acima e R_f é um radical heteroaril, como definido acima. Salvo indicação em contrário

especificamente no relatório descritivo, um grupo heteroalquil pode ser opcionalmente substituído.

[00301] "Tioalquil refere-se a um radical da fórmula $-SR_a$ onde R_a é um radical alquil, alquenil ou alquinil como definido acima contendo um a doze átomos de carbono. Salvo indicação em contrário especificamente no relatório descritivo, um grupo tioalquil pode ser opcionalmente substituído.

[00302] O termo "substituído" utilizado aqui significa qualquer um dos grupos acima (*isto é*, alquil, alquilenil, alquenil, alquenileno, alquinil, alquinileno, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonil, tioalquil, aril, aralquil, carbociclil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquinil, cicloalquilalquil, haloalquil, heterociclil, *N*-heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril, *N*--heteroaril e/ou heteroarilalquil) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por uma ligação a átomos de não hidrogênio com uma lista fornecida aqui. Se nenhuma lista de substituintes for incluída, os substituintes podem ser, mas não limitados a: um átomo de halogênio, como F, Cl, Br e I; um átomo de oxigênio em grupos como grupos hidroxil, grupos alcoxi e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos tioalquil, grupos sulfona, grupos sulfonil e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como grupos trialquilsilil, grupos dialquilarililil, grupos alquiarilsilil e grupos triarililil; e outros heteroátomos em vários outros grupos. "Substituído" também significa qualquer um dos grupos acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por uma ligação de ordem superior (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo, como oxigênio em oxo, carbonil, carboxil e grupos éster; e nitrogênio em grupos, tais como iminas, oximas, hidrazonas e nitris. Por exemplo, "substituído" inclui qualquer um dos grupos acima nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por haleto, ciano, nitro, hidroxil, sulfidril, amino, $-OR_g$, $-SR_g$, $-NR_hR_i$, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, $-alquilcicloalquil$, $-alquil-heterociclil$, $-alquilaril$, $-alquil-heteroaril$, cicloalquil, heterociclil, aril, heteroaril, $-C(=O)R_g$, $-C(=NR_j)R_g$, $-S(=O)R_g$, $-S(=O)_2R_g$, $-S(=O)_2OR_k$, $-C(=O)OR_k$, $-OC(=O)R_g$, $-C(=O)NR_hR_i$, $-NR_gC(=O)R_g$, $-S(=O)_2NR_hR_i$, $-NR_gS(=O)_2R_g$, $-OC(=O)OR_g$, $-OC(=O)NR_hR_i$, $-NR_gC(=O)OR_g$, $-NR_gC(=O)NR_hR_i$, $-NR_gC(=NR_j)NR_hR_i$, $-P(=O)(R_g)_2$, $-P(=O)(OR_k)R_g$, $-P(=O)(OR_k)_2$, $-OP(=O)(R_g)_2$, $-OP(=O)(OR_k)R_g$, e $-OP(=O)(OR_k)_2$, em que: cada ocorrência de R_g é selecionada independentemente de

hidrogênio, alquil, haloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, -alquilcicloalquil, -alquil-heterociclil, -alquilaril, -alquil-heteroaril, cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril; cada ocorrência de R_h e R_i é selecionada independentemente de hidrogênio, alquil, haloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, -alquilcicloalquil, -alquil-heterociclil, -alquilaril, -alquil-heteroaril, cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, ou R_h e R_i , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico ou heteroaril; cada ocorrência de R_j independentemente é hidrogênio, $-OR_g$, alquil, haloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, -alquilcicloalquil, -alquil-heterociclil, -alquilaril, -alquil-heteroaril, cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril; e cada ocorrência de R_k independentemente é hidrogênio, W, alquil, haloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, -alquilcicloalquil, -alquil-heterociclil, -alquilaril, -alquil-heteroaril, cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cada ocorrência de W é independentemente H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , ou $^{-}N(R_g)_2R_hR_i$.

[00303] Como utilizado neste documento, quando o grupo $BH(OR^7)_2$, $BH(R^b)_2$, ou BH_3 forma uma ligação simples com um grupo P (= O)(por exemplo, X^2 and Y^2 nas fórmulas (I), (II), ou (III)), o $BH(OR^7)_2$, $BH(R^b)_2$, ou BH_3 tem uma carga negativa. O "-" em $BH(OR^7)_2^-$, $BH(R^b)_2^-$, e BH_3^- , indica que o grupo B tem uma única carga negativa.

[00304] Como utilizado neste documento, o símbolo "  " (daqui em diante pode ser referido como "um ponto de ligação de união")denota uma ligação que é um ponto de união entre duas entidades químicas, uma das quais é representada como sendo unida ao ponto de ligação de união e o outro dos quais não é representado como sendo unido ao ponto de ligação de união. Por exemplo, " $XY \text{---}$ " indica que a entidade química "XY" está ligada a outra entidade química através do ponto de ligação de união. Além disso, o ponto específico de união à entidade química não representada pode ser especificado por inferência. Por exemplo, o composto CH_3-R^3 , em que R^3 é H ou " $XY \text{---}$ " infere que quando R^3 é "XY", o ponto de ligação de união é a mesma ligação que a ligação pela qual R^3 é representado como sendo ligado a CH_3 .

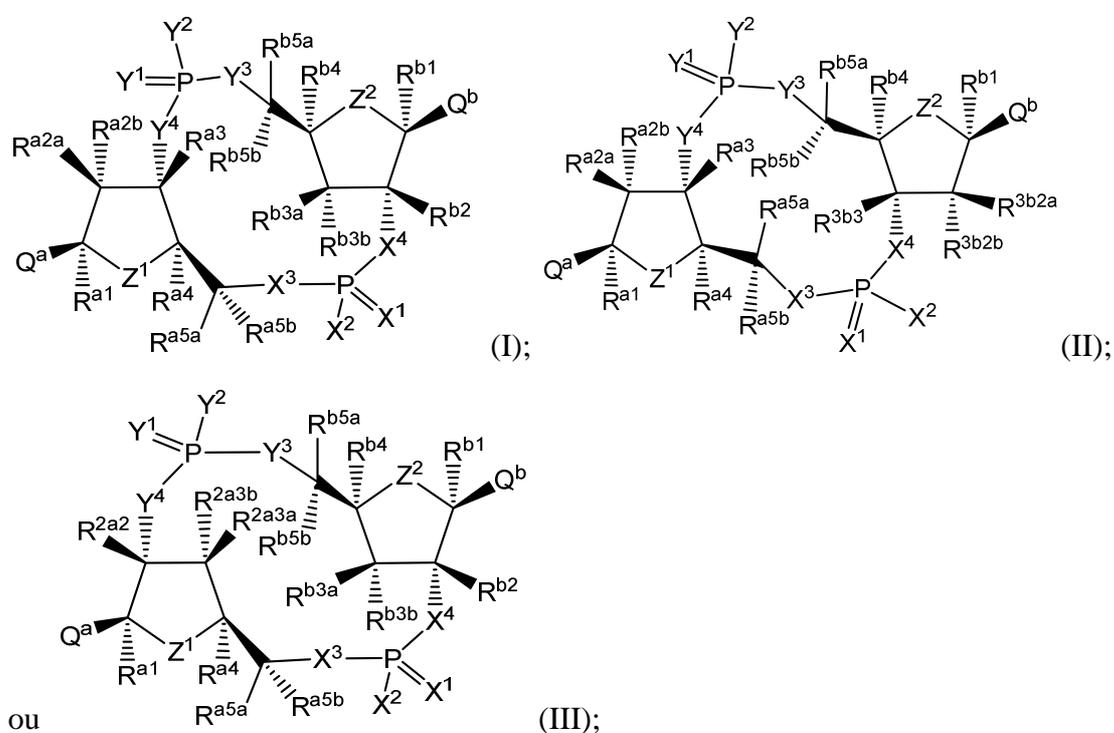
[00305] "Fundido" refere-se a qualquer estrutura de anel aqui descrita que é fundida a uma estrutura de anel existente nos compostos da invenção. Quando o anel fundido é um anel heterociclil ou um anel heteroaril, qualquer átomo de carbono na estrutura do anel

existente que se torne parte do anel heterociclil condensado ou do anel heteroaril fundido pode ser substituído por um átomo de nitrogênio.

[00306] *Compostos*

[00307] Em uma modalidade da presente divulgação, é fornecido um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou um sal, estereoisômero, solvatos ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00308] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I), fórmula (II) ou fórmula (III):



[00309] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00310] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00311] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{SR}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{cl}})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, ou R^{cl} ;

[00312] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[00313] alternativamente, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , e em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00314] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

[00315] R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

[00316] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00317] R^{a1} e R^{b1} são, cada um, independentemente H, CN, C_{3-6} cicloalquil, R^{cs} , $-OR^{cs}$, $-SR^{cs}$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$ ou $-CH_2OR^{cs}$, em que C_{3-6} cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

[00318] R^{a4} e R^{b4} são, cada um, selecionados independentemente do grupo que consiste em H, halogênio, OH, CN, N₃, R^{cs} , $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-SR^{cs}$, and $-OR^{cs}$, onde o referido R^{cs} é substituído por 0-3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN e N₃;

[00319] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , R^{3b2b} , R^{2a3a} e R^{2a3b} são cada independentemente H, halogênio, CN, N_3 , $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, $-C_{3-6}$ cicloalquil, R^{cs} , $-NR^nR^n$, $-OCH_2CO_2R^{cs}$, ou $-OR^0$, em que o $-R^{cs}$ e o R^{cs} em $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$, $-CH_2SR^{cs}$, e $-OCH_2CO_2R^{cs}$, o R^n em $-NR^nR^n$, e o R^0 em $-OR^0$ pode ser opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de halogênio, CN, $-NMe_2$, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, OMe , $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[00320] alternativamente, R^{a2b} e R^{a4} , ou R^{3b2b} e R^{b4} , podem ser tomados em conjunto com o anel cíclico ao qual são ligados, formar anel em ponte de 7-9 membros heterobíclico, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , e em que o anel em ponte de 7-9 membros heterocíclico é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, NMe_2 , ciano ou halo; ou

[00321] alternativamente, R^{a2a} e R^{a2b} , R^{b3a} e R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} , ou R^{2a3a} e R^{2a3b} , podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico de 4-6 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido entre O, S, ou NR^{ns} , e em que o anel heterocíclico de 4-6 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, NMe_2 , ciano ou halo;

[00322] R^0 é hidrogênio, R^{cl} , ou $R^{cl}-C(O)-$;

[00323] R^{a3} , R^{b2} , R^{3b3} e R^{2a2} são, cada um, independentemente H, halogênio, CN, N_3 , $-P(=O)(OR^{cs})_2$, C_{3-6} cicloalquil, R^{cs} , $-C\equiv C-Cl$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$ ou $-CH_2SR^{cs}$; em que o C_{3-6} cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe , oxo, NMe_2 , CN ou N_3 ;

[00324] R^{a5a} , R^{a5b} , R^{b5a} e R^{b5b} são, cada um, independentemente H, F, R^{cs} , em que o R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe , NMe_2 , CN ou N_3 ;

[00325] R^n é independentemente hidrogênio, R^{cl} , $R^{cl}-C(=O)-$, $R^{cl}-S(=O)_2-$, $R^{cl}R^{cl}N-C(=O)-$, $R^{cl}O-C(=O)-$, $R^{cl}R^{cl}N-S(=O)_2-$, ou $R^{cl}OC(=O)NR^{cl}-S(=O)_2-$, em que, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo de N podem, juntamente com o átomo de N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três

substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo; ou

[00326] alternativamente, dois Rⁿ ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

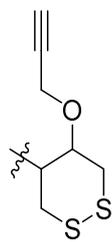
[00327] X¹ e Y¹ são cada um independentemente O ou S;

[00328] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻;

[00329] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F; ou

[00330] alternativamente, dois R^b tomados em conjunto com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO₂H, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, ou halo;

[00331] R⁴ é cada um independentemente H, R^{cl}, C₁₋₂₀ alquil, CH₂COOR⁵,



CH₂OC(O)R⁵, CH₂OCO₂R⁵, CH₂CH₂SC(O)R⁵, ou CH₂CH₂SSCH₂R⁵;

[00332] R⁵ é cada um independentemente R^{cl}, C₁₋₂₀ alquil, C₁₋₂₀ alquênil, ou C₁₋₂₀ alquínil, em que o R^{cl}, C₁₋₂₀alquil, C₁₋₂₀ alquênil e C₁₋₂₀ alquínil é cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, aril, cicloalquil, hidroxil ou flúor;

[00333] R⁶ é selecionado do grupo que consiste em de H, Rⁿ, e R⁴;

[00334] R⁷ é H, R^{cl}, ou R⁴; ou

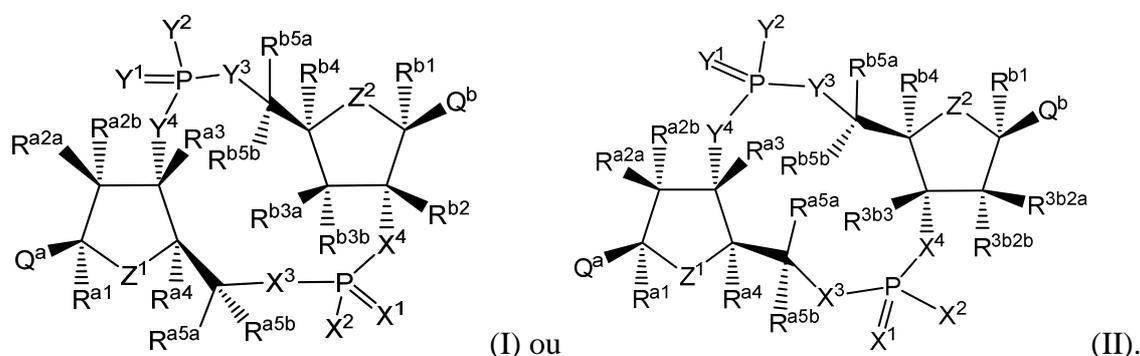
[00335] alternativamente, dois R⁷ omados em conjunto com o grupo -O-B(H)-O- ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 5-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO₂H, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou halo;

[00336] X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em O, S e NR⁶; e

[00337] Z¹ e Z² são selecionados independentemente de O, S, S(O), SO₂, NR^{ns}, CH₂, CHF, CF₂, CH₂O, OCH₂, CH₂CH₂, CHFCHF, ou CH=CH.

[00338] Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B) excluem compostos exemplificados em WO2014/179335, US2014/341976A1, WO2014/093936A1, WO2014/189805A1, WO2015/185565A1, WO2016/120305A1, WO2016/145102A1, WO2017/027645, WO2017/027646, WO2017/075477A1, WO2017/093933, WO2016/096174A1, WO2017/106740, WO2017/123657, WO2017/123669, WO2009/133560, WO2005/030186, WO2015/074145, WO2016/096577, WO2005/005450, e US2005/0203051. Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), excluem os compostos exemplificados em WO2018/138685, WO2018/138684, WO2018/118665, WO2018/100558, WO2018/098203, WO2018/065360, WO2018/060323, WO2018/045204, WO2018/009466, e WO2017/161349.

[00339] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere ao composto de fórmula (I) ou fórmula (II):



[00340] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00341] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00342] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} ;

[00343] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[00344] alternativamente, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , e em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00345] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

[00346] R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

[00347] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00348] R^{a1} e R^{b1} são, cada um, independentemente H, CN, C₃₋₆ cicloalquil, R^{cs} , -OR^{cs}, -SR^{cs}, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs} ou -CH₂OR^{cs}, em que C₃₋₆ cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

[00349] R^{a4} e R^{b4} são, cada um, selecionados independentemente do grupo que consiste em H, halogênio, OH, CN, N₃, R^{cs} , -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -SR^{cs}, and -OR^{cs}, onde o referido R^{cs} é substituído por 0-3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN e N₃;

[00350] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , R^{3b2b} , R^{2a3a} and R^{2a3b} são cada um independentemente H, halogênio, CN, N₃, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, -C₃₋₆ cicloalquil, -R^{cs}, -NRⁿRⁿ, -OCH₂CO₂R^{cs}, ou -OR⁰, em que o -R^{cs} e o R^{cs} em -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, e -OCH₂CO₂R^{cs}, o Rⁿ em -NRⁿRⁿ, e o R⁰ em -OR⁰ podem ser opcionalmente substituídos por até três substituintes selecionados de halogênio, CN, -NMe₂, C₁₋₆ alcoxi, -NO₂, -NR^{ns}R^{ns}, -OH, OMe, =O, ou COOR^{cs}; ou

[00351] alternativamente, R^{a2a} e R^{a2b} , R^{b3a} e R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} , ou R^{2a3a} e R^{2a3b} , podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico de 4-6 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido entre O, S, ou NR^{ns}, e em que o anel heterocíclico de 4-6 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, NMe₂, ciano ou halo;

[00352] R^0 é hidrogênio, R^{cl} , ou R^{cl} -C(O)-;

[00353] R^{a3} , R^{b2} , R^{3b3} e R^{2a2} são, cada um, independentemente H, halogênio, CN, N₃, -P(=O)(OR^{cs})₂, C₃₋₆ cicloalquil, R^{cs} , -C≡C-Cl, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs} ou -CH₂SR^{cs}; em que o C₃₋₆ cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, oxo, NMe₂, CN ou N₃;

[00354] R^{a5a} , R^{a5b} , R^{b5a} e R^{b5b} são, cada um, independentemente H, F, R^{cs} , em que o R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

[00355] R^n é independentemente hidrogênio, R^{cl} , R^{cl} -C(=O)-, R^{cl} -S(=O)₂-, R^{cl} R^{cl}N-C(=O)-, R^{cl} O-C(=O)-, R^{cl} R^{cl}N-S(=O)₂-, ou R^{cl} OC(=O)NR^{cl}-S(=O)₂-, em que, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo de N podem, juntamente com o átomo de N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou

NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo; ou

[00356] alternativamente, dois Rⁿ ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

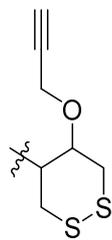
[00357] X¹ e Y¹ são cada um independentemente O ou S;

[00358] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻;

[00359] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F; ou

[00360] alternativamente, dois R^b tomados em conjunto com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO₂H, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, ou halo;

[00361] R⁴ é cada um independentemente H, R^{cl}, C₁₋₂₀ alquil, CH₂COOR⁵,



CH₂OC(O)R⁵, CH₂OCO₂R⁵, CH₂CH₂SC(O)R⁵, ou CH₂CH₂SSCH₂R⁵;

[00362] R⁵ é cada um independentemente R^{cl}, C₁₋₂₀ alquil, C₁₋₂₀ alquênil, ou C₁₋₂₀ alquênil, em que o R^{cl}, C₁₋₂₀alquil, C₁₋₂₀ alquênil e C₁₋₂₀ alquênil é cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, aril, cicloalquil, hidroxil ou flúor;

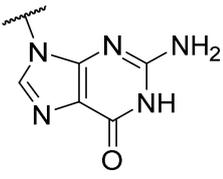
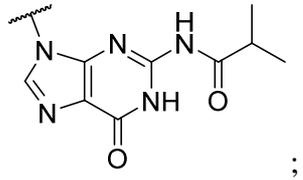
[00363] R⁶ é selecionado do grupo que consiste em de H, Rⁿ, e R⁴;

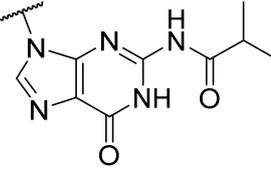
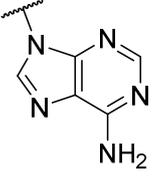
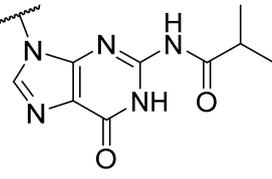
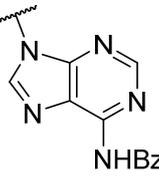
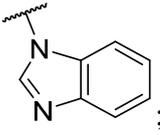
[00364] R^7 é H, R^{cl} , ou R^4 ; ou

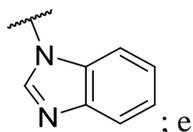
[00365] alternativamente, dois R^7 omados em conjunto com o grupo -O-B(H)-O- ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 5-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxiálquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxiálcoxi, oxo, tiono, ciano, CO_2H , $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , ou halo;

[00366] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em O, S e NR^6 ; e

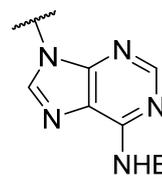
[00367] Z^1 e Z^2 são selecionados independentemente de O, S, $S(O)$, SO_2 , NR^{ns} , CH_2 , CHF, CF_2 , CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2 , CHFCHF, ou $CH=CH$;

[00368] desde que, na Fórmula (I), se Q^b for , então Q^a não é  ;

[00369] desde que, na Fórmula (I), se Q^b for , então Q^a não é , , , , ou  ;



[00370]

desde que, na Fórmula (I), se Q^b forNHBz, então Q^a não é

[00371]
na Tabela B.

desde que o composto não seja um composto listado na Tabela A ou

[00372]

Tabela A

Tabela A

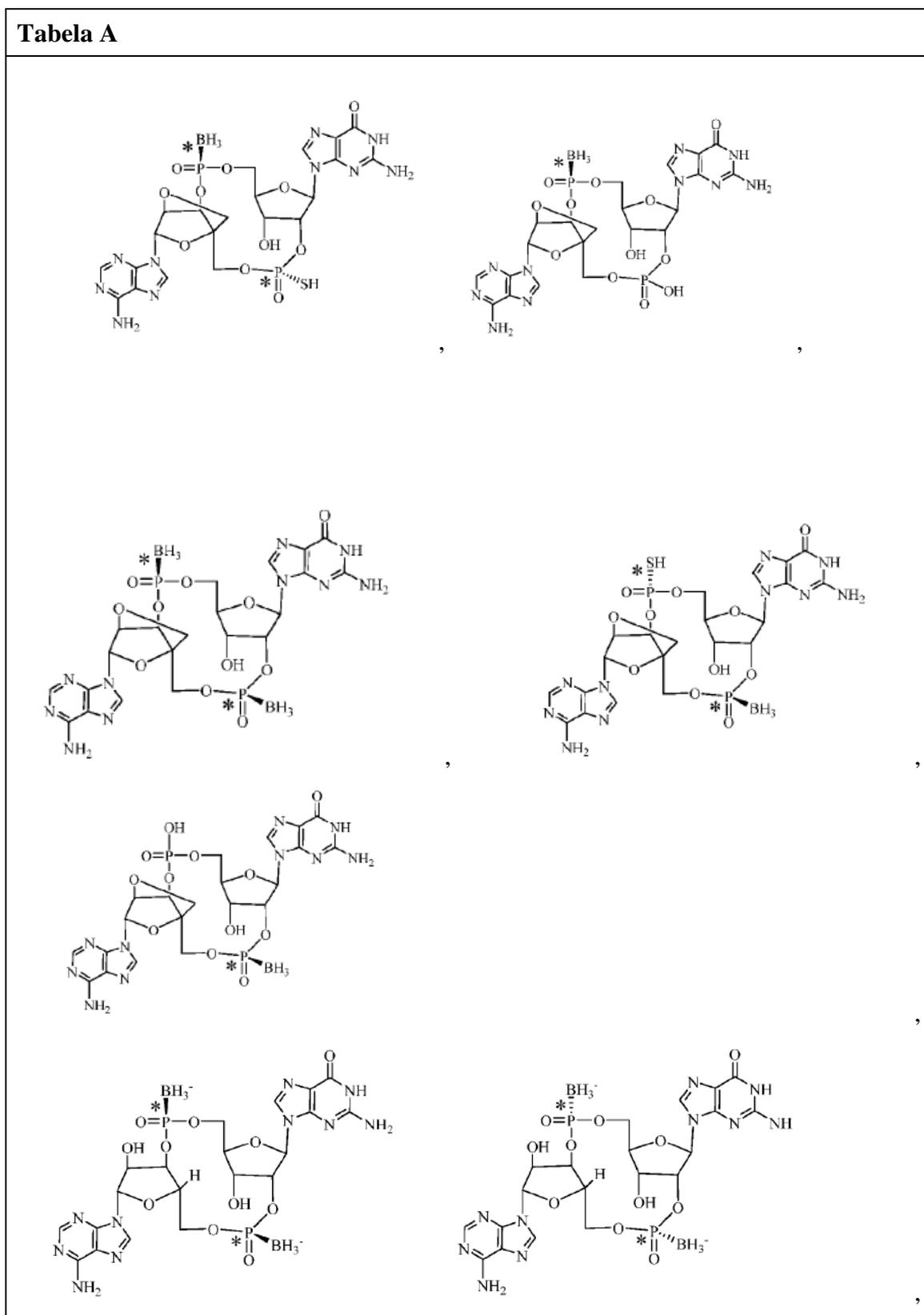


Tabela A

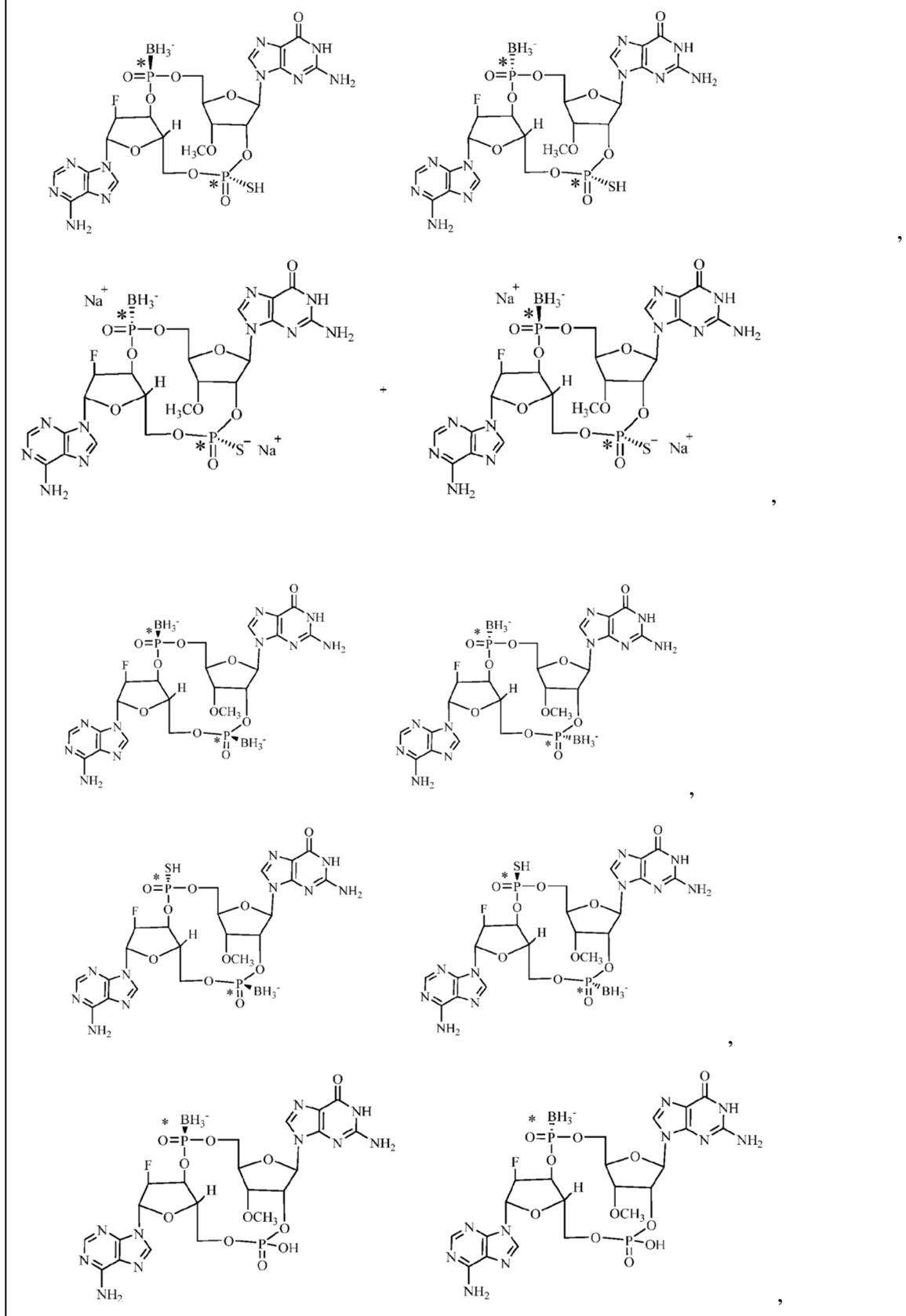


Tabela A

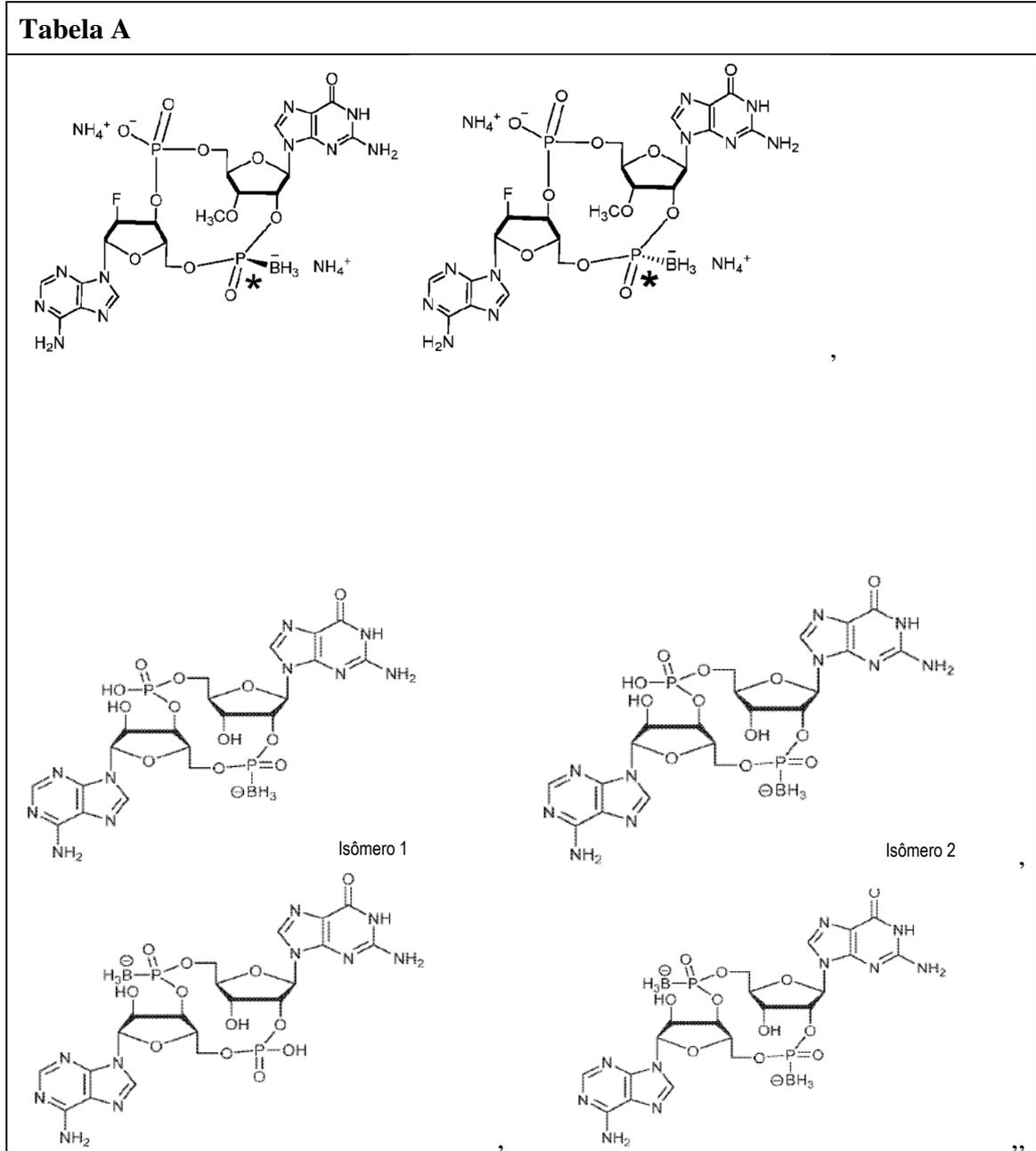
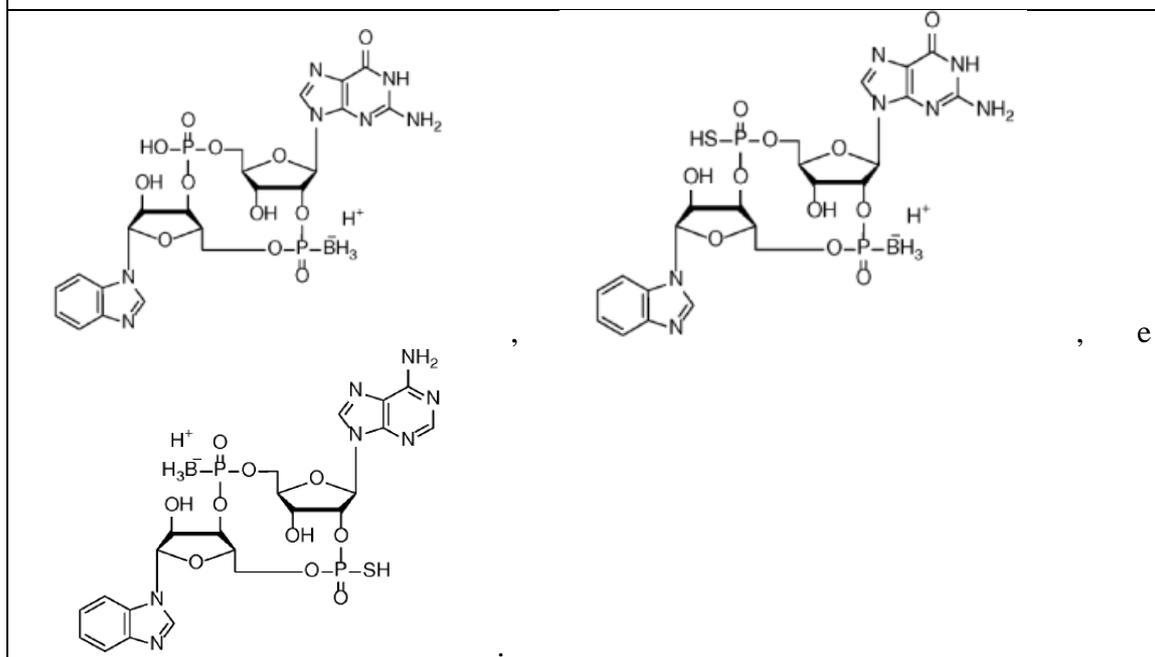
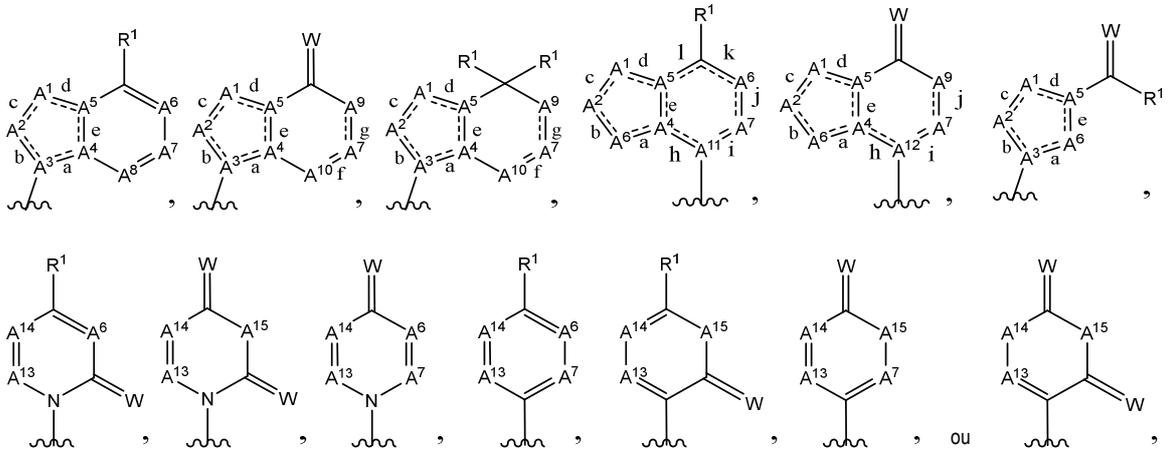


Tabela A

[00373]

Tabela B



[00378] $A^1, A^2, A^6, A^7, A^8, A^{13},$ e A^{14} são, cada um, independentemente CR^1

ou N;

[00379] A^3, A^4 e A^5 são, cada um, independentemente C ou N;

[00380] A^9 é $C(R^1)_2, CR^1, N,$ ou NR^n ;

[00381] A^{10} é N, CR^1 ou NR^n ;

[00382] A^{11} e A^{12} são, cada um, independentemente C ou N;

[00383] A^{15} é $C(R^1)_2$ ou NR^n ;

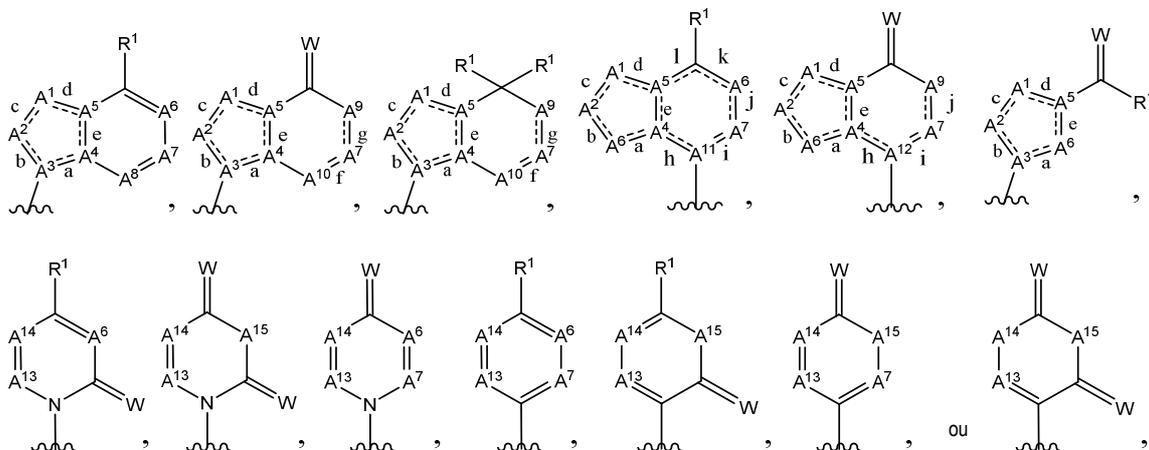
[00384] W é O ou S;

[00385] em que duas das ligações **a, b, c, d,** e **e** são ligações duplas e as três restantes são ligações únicas, desde que nenhum de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 ou A^6 tenha duas ligações duplas ligadas a ele;

[00386] em que apenas uma das ligações **f** e **g** é uma ligação dupla ou ambas as ligações **f** e **g** são ligações simples; e

[00387] cada um das ligações **h, i, j, k,** e **l** pode ser uma ligação simples ou dupla, desde que nenhum dos $A^4, A^5, A^6, A^7, A^9, A^{11},$ ou $A^{12},$ tenha duas ligações duplas ligadas a ele.

[00388] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[00389] $A^1, A^2, A^6, A^7, A^8, A^{13},$ e A^{14} são, cada um, independentemente CR^1

ou N;

[00390] A^3, A^4 e A^5 são, cada um, independentemente C ou N;

[00391] A^9 é $C(R^1)_2, CR^1, N,$ ou NR^n ;

[00392] A^{10} é N, CR^1 ou NR^n ;

[00393] A^{11} e A^{12} são, cada um, independentemente C ou N;

[00394] A^{15} é $C(R^1)_2$ ou NR^n ;

[00395] W é O ou S;

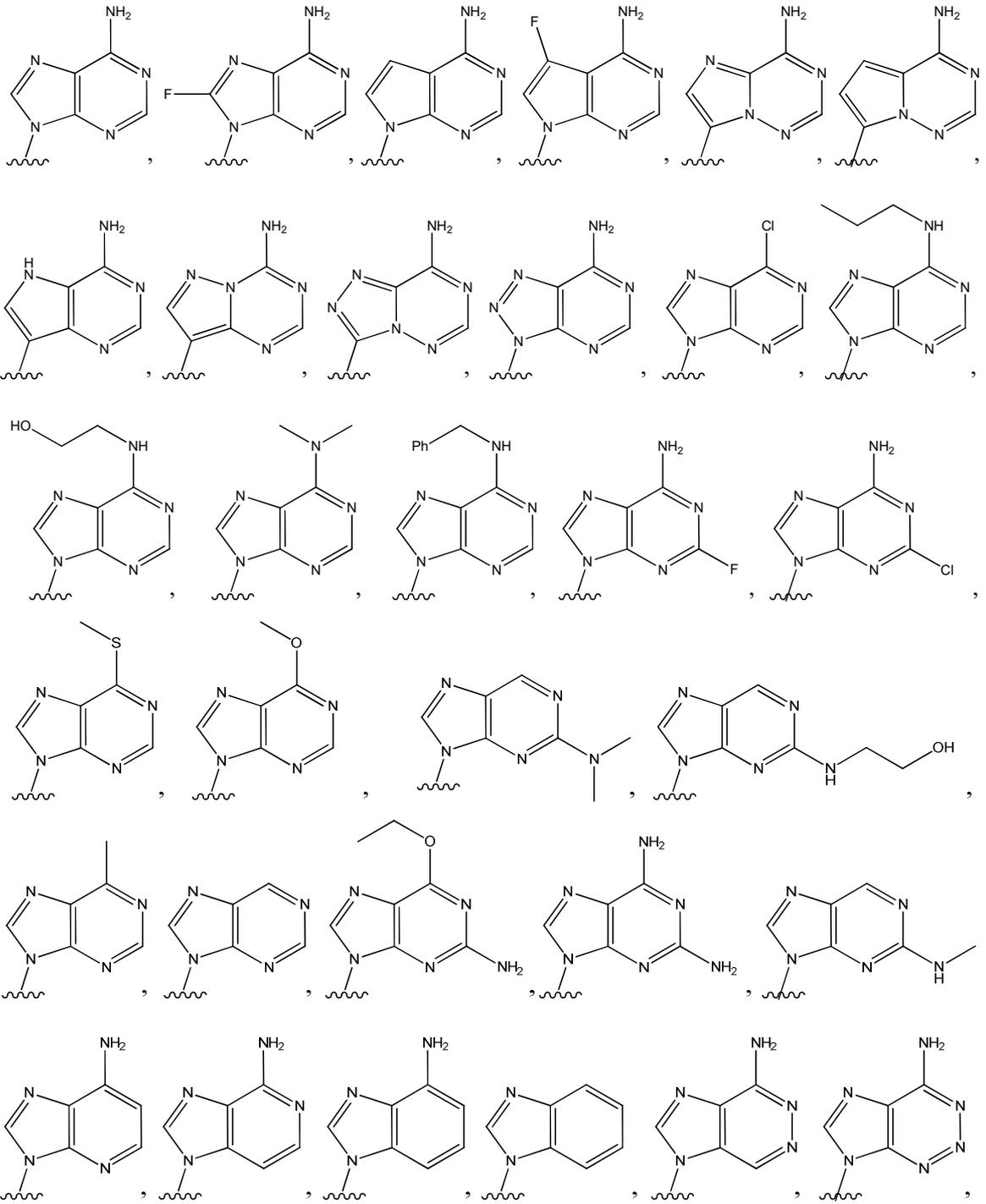
[00396] em que duas das ligações **a, b, c, d,** e **e** são ligações duplas e as três restantes são ligações únicas, desde que nenhum de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 ou A^6 tenha duas ligações duplas ligadas a ele;

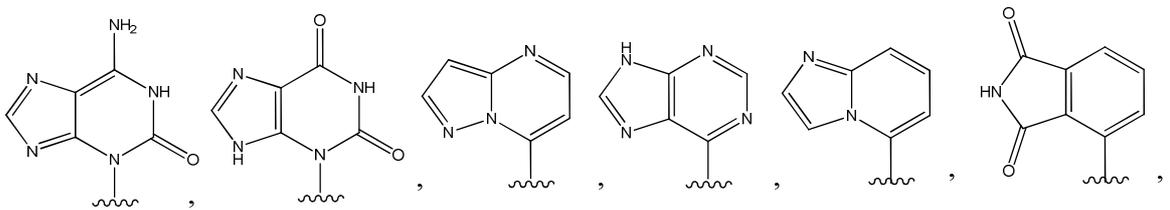
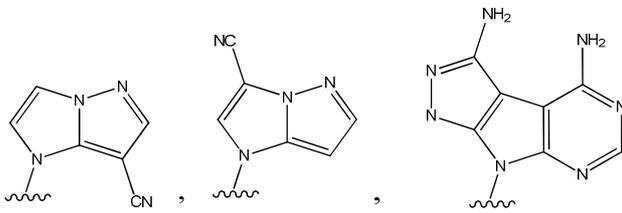
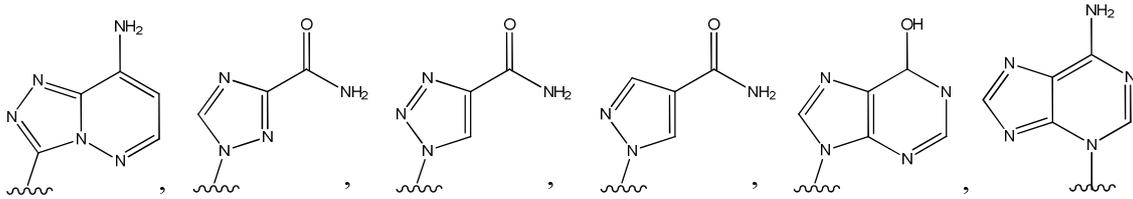
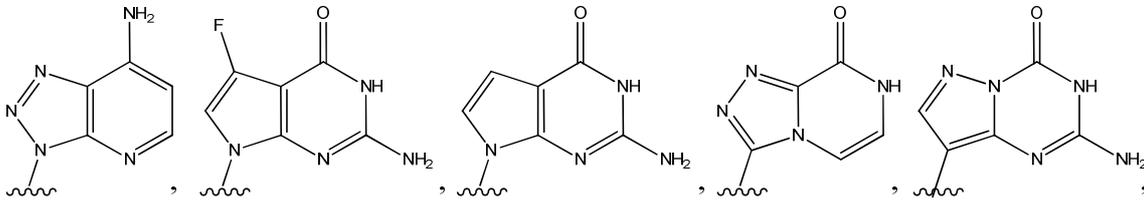
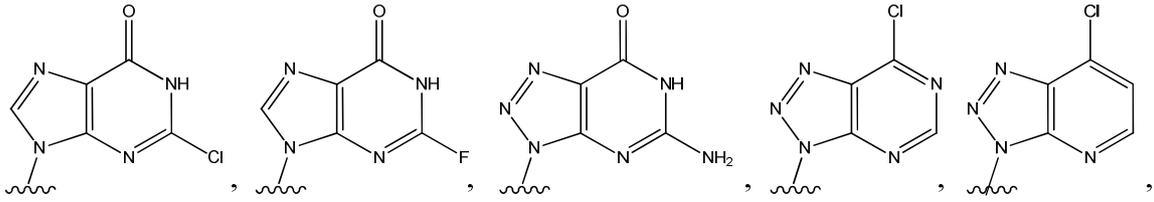
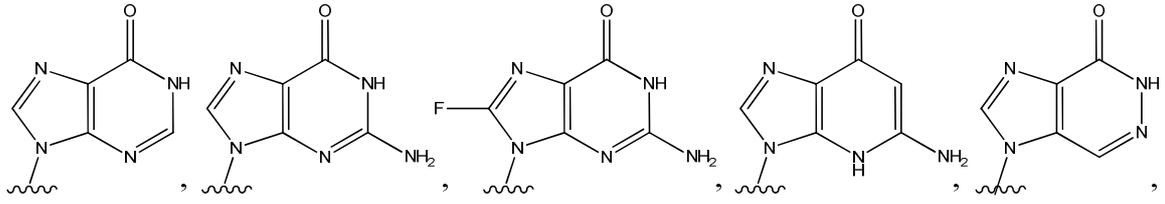
[00397] em que apenas uma das ligações **f** e **g** é uma ligação dupla ou ambas as ligações **f** e **g** são ligações simples; e

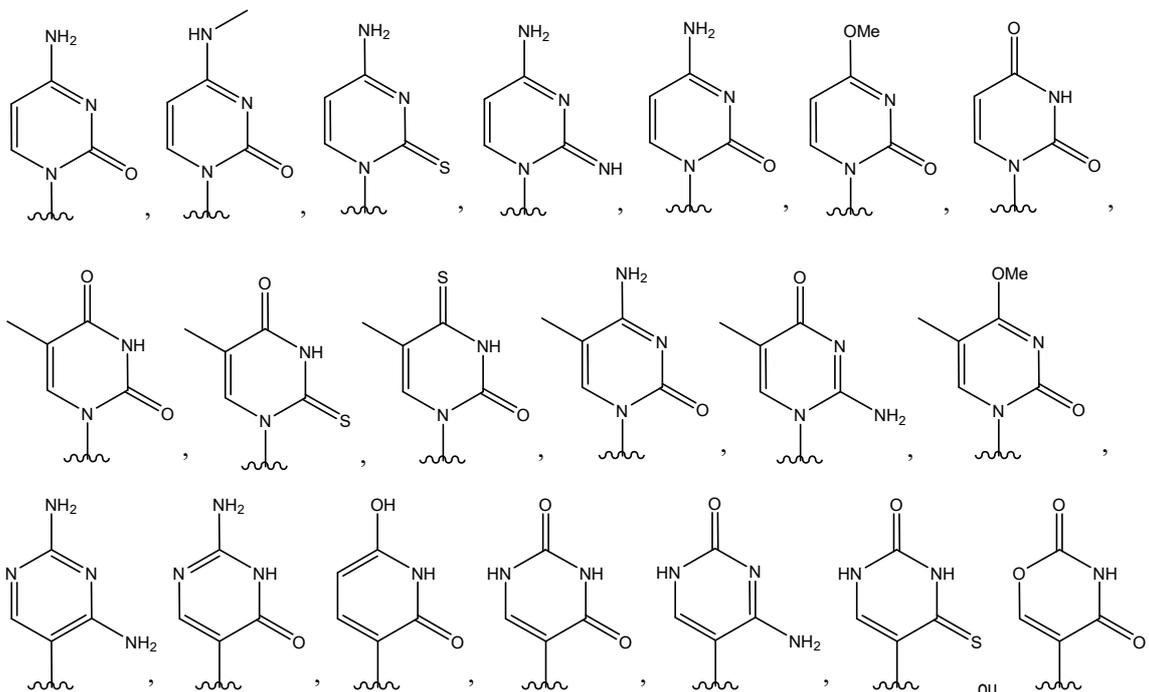
[00398] cada uma das ligações **h, i, j, k,** e **l** pode ser uma ligação simples ou dupla, desde que nenhum de $A^4, A^5, A^6, A^7, A^9, A^{11},$ ou $A^{12},$ tenha duas ligações duplas ligadas a ele.

[00399] Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos compreendem:

[00400] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:





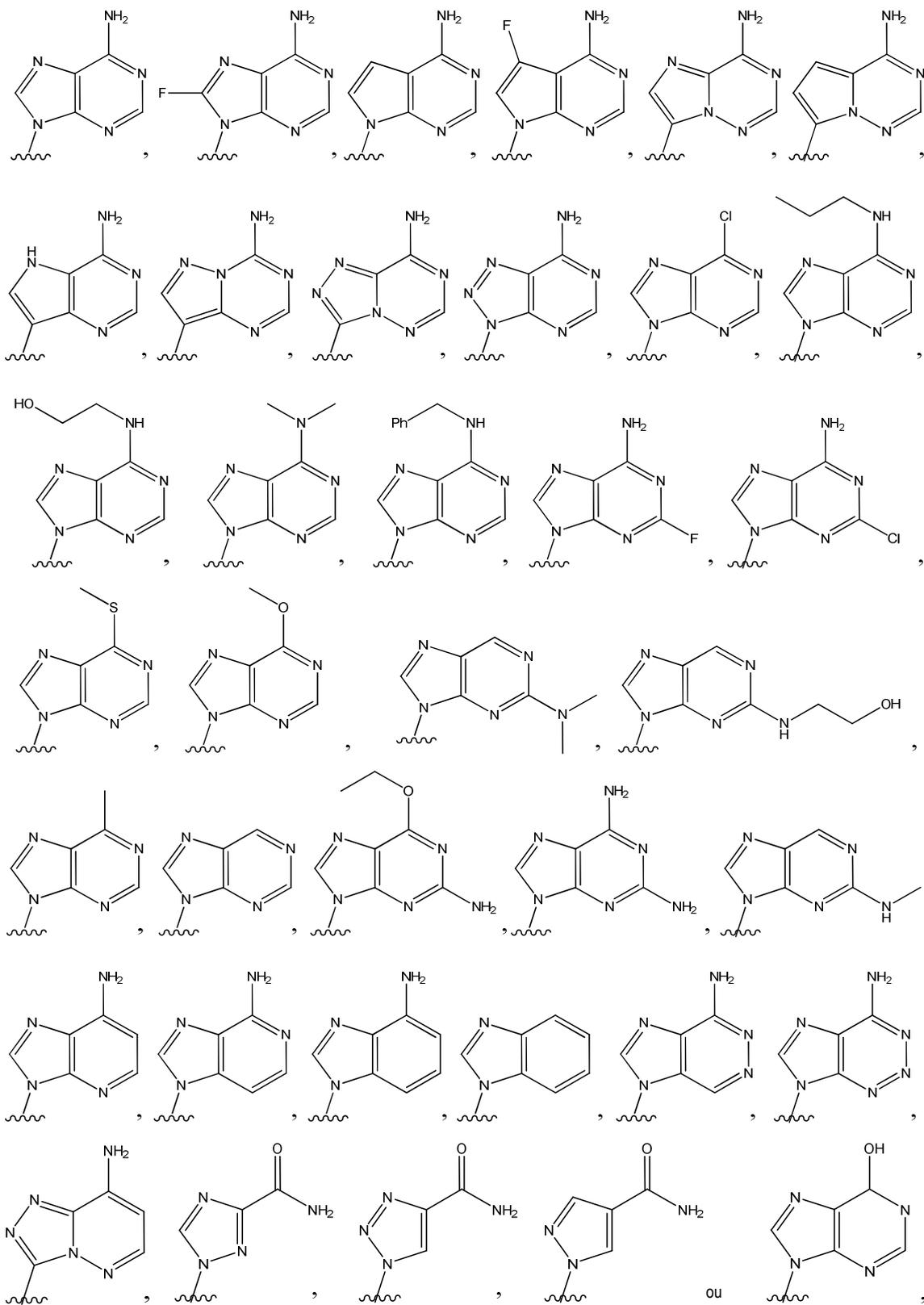


[00401] em que, Q^a e Q^b podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00402] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} .

[00403] Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos compreendem:

[00404] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:

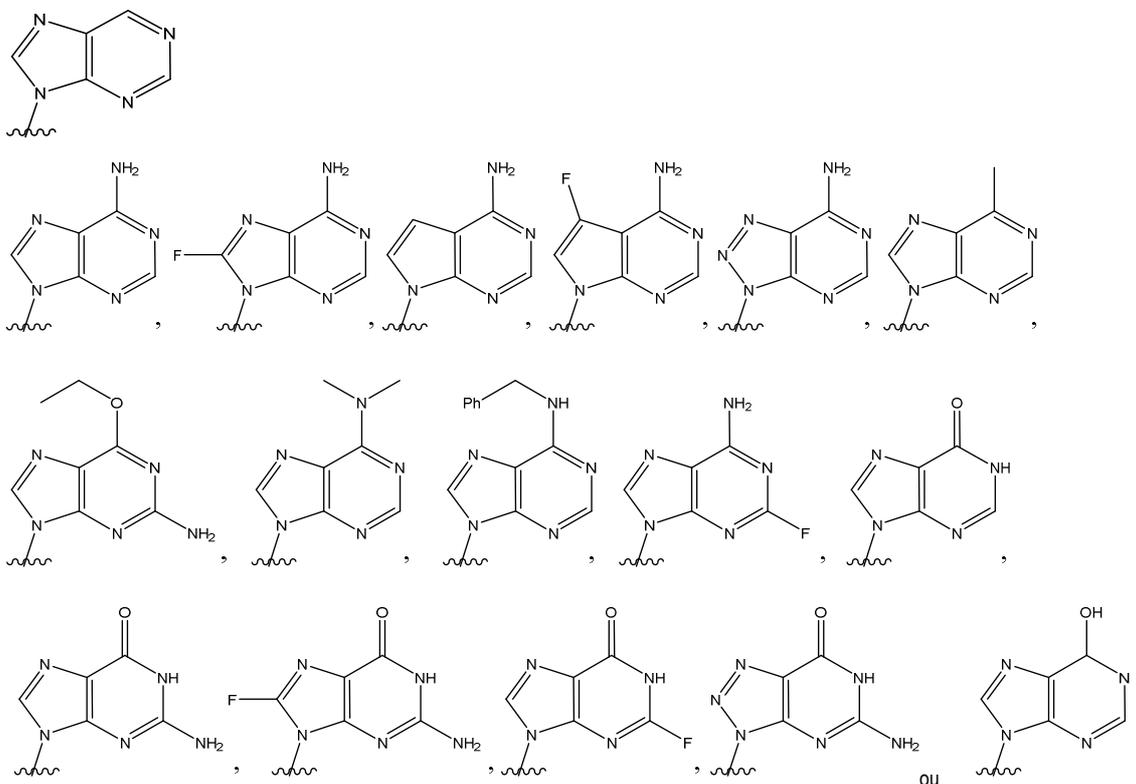


[00405] em que, Q^a e Q^b podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ; e

[00406] R^1 é cada um selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} .

[00407] Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos compreendem:

[00408] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:

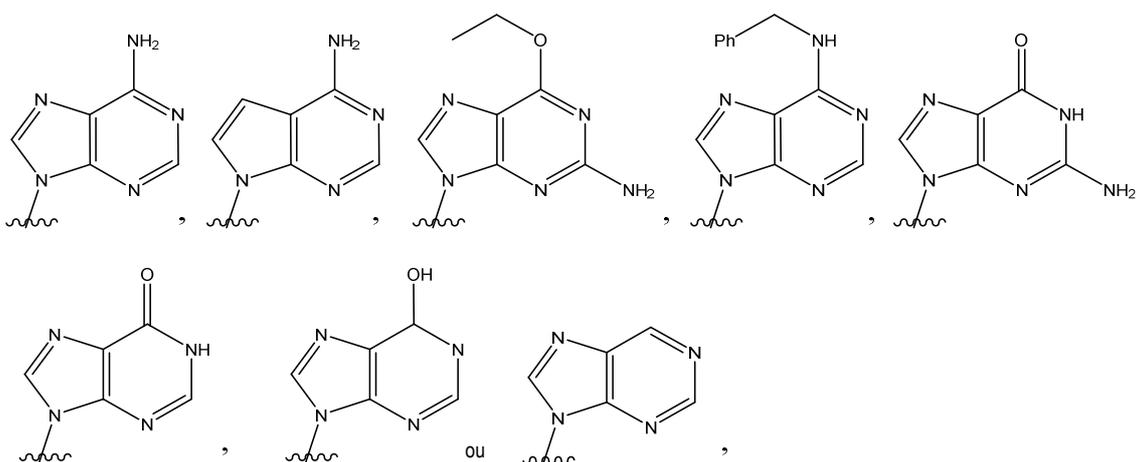


[00409] em que, Q^a e Q^b podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00410] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cs}$, $-SR^{cs}$, $-N(R^{cs})_2$, $-C(O)R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-C(O)C(O)R^{cs}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cs}$, $-C(O)N(R^{cs})_2$, $-C(=NR^{cs})N(R^{cs})_2$, $-C(=NOR^{cs})R^{cs}$, $-S(O)R^{cs}$, $-S(O)_2R^{cs}$, $-SO_2N(R^{cs})_2$, $-OC(O)R^{cs}$, $-N(R^{cs})C(O)R^{cs}$, $-NR^{cs}N(R^{cs})_2$, $-N(R^{cs})C(=NR^{cs})N(R^{cs})_2$, $-N(R^{cs})C(O)N(R^{cs})_2$, $-N(R^{cs})SO_2N(R^{cs})_2$, $-N(R^{cs})SO_2R^{cs}$, $-N(R^{cs})SO_2NR^{cs}C(=O)OR^{cs}$, $-OC(O)N(R^{cs})_2$, ou R^{cs} .

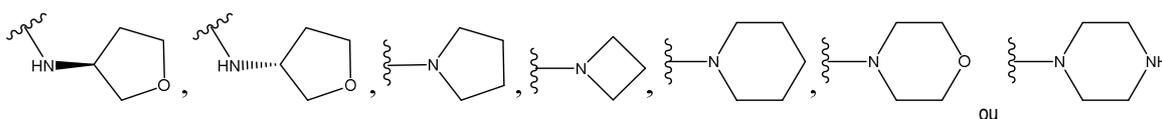
[00411] Em uma modalidade, os compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos compreendem:

[00412] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:

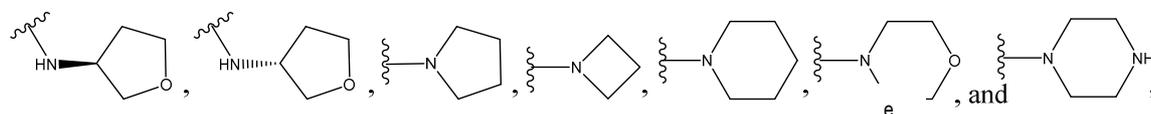


[00413] em que, Q^a e Q^b pode ser opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00414] R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{S}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ alquil), $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquil) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



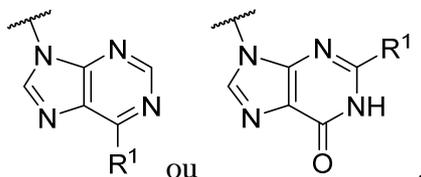
[00415] em que, o C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil,



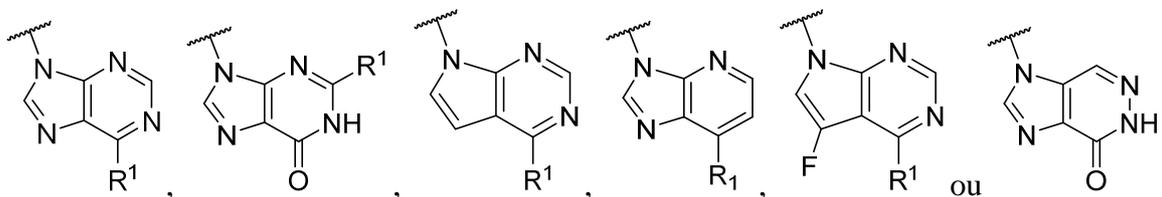
pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

[00416] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são, cada um, heterociclil bicíclico ou heteroaril bicíclico. Numa outra modalidade, Q^a e Q^b são, cada um, heterociclil bicíclico fundido ou heteroaril bicíclico fundido.

[00417] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são cada um



[00418] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[00419] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[00420] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00421] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, halogênio, -OH ou $-O(C_{1-3}$ alquil). Em uma modalidade, R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, F ou OH.

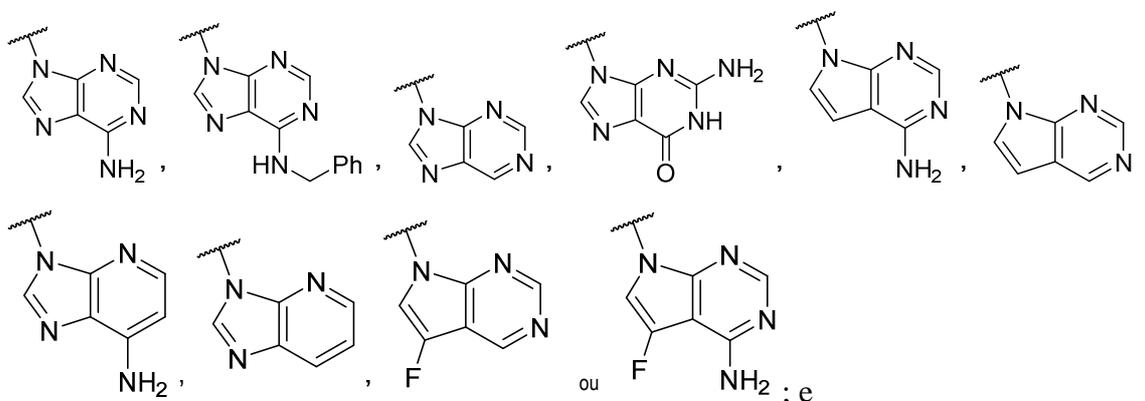
[00422] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^3 , X^4 , Y^3 , e Y^4 são, cada um, O.

[00433] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos, X^2 é BH_3^- , e Y^2 é SH ou OH. Em uma modalidade, X^2 é SH ou OH; e Y^2 é BH_3^- .

[00434] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos, exatamente um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

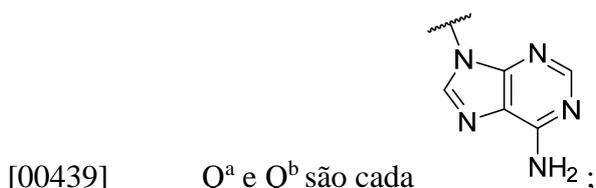
[00435] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou (II) ou subgêneros dos mesmos,

[00436] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de



[00437] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, F, ou OH.

[00438] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-X),

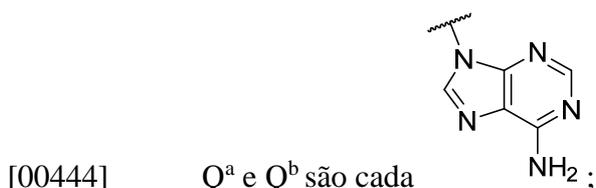


[00440] R^{a4} é H;

[00441] R^{a2a} e R^{b3a} são cada H; e

[00442] R^{a2b} e R^{b3b} são cada F.

[00443] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-X),

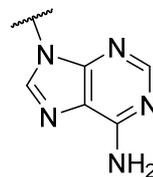


[00445] R^{a4} é H;

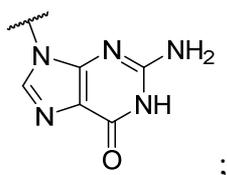
[00446] R^{a2a} e R^{b3b} são cada H; e

[00447] R^{a2b} e R^{b3a} são cada F.

[00448] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-X),



[00449] Q^a e Q^b são selecionados independentemente de



[00450] R^{a4} é H;

[00451] R^{a2a} e R^{3b2a} são, cada um, H;

[00452] R^{a2b} e R^{3b2b} são cada F.

[00453] Em uma modalidade, o composto tem a estrutura da fórmula (I) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00454] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroaril, de aril de 5-6 membros ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio, F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C_{1-3} alquil)-aril; ou $-N(C_{1-3}$ alquil) C_{1-3} alquil-aril. Em outras modalidades, R^1 é hidrogênio, F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C_{1-3} alquil-fenil); ou $-N(C_{1-3}$ alquil)(C_{1-3} alquil-fenil). Em uma modalidade, R^1 é hidrogênio, F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -NHCH₂-fenil; ou $-N(CH_3)CH_2$ -fenil.

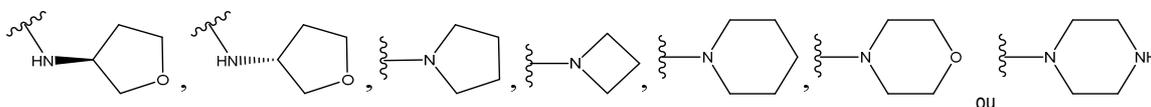
[00455] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são cada nucleobase opcionalmente substituída por um, dois ou três R^1 . Em algumas modalidades, Q^a e Q^b são cada nucleobase independentemente selecionada de adenina, guanina, timina, uracil ou citosina, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um, dois ou três R^1 . Em uma modalidade, Q^a e Q^b são cada nucleobase independentemente selecionada de adenina ou guanina, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um,

dois ou três R^1 . Em uma modalidade, Q^a e Q^b são cada nucleobase independentemente selecionada de adenina ou guanina, cada uma das quais opcionalmente é substituída por um ou dois R^1 no amino nitrogênio. Em uma modalidade, Q^a e Q^b são cada nucleobase independentemente selecionada de adenina ou guanina, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um, dois ou três R^1 , em que a nucleobase está ligada ao restante da molécula por um átomo de nitrogênio no anel imidazol da nucleobase.

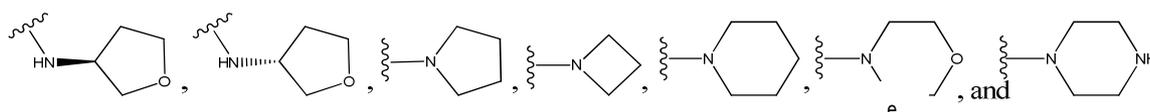
[00456] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos,

[00457] R^{a1} e R^{b1} são, cada um, independentemente H, CN, Me, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCl$, $-CH=CH_2$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-SMe$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, ou $-CH_2OCF_3$;

[00458] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , R^{3b2b} , R^{2a3a} e R^{2a3b} são cada independentemente H, F, Cl, OH, CN, N_3 , Me, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCl$, $-CH=CH_2$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OCF_3$, $-CO_2Me$, $-CH_2SH$, $-CH_2SMe$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-SMe$, $-NMe_2$, $-NHMe$, $-ciclopil$, $-CH_2-ciclopil$,



[00459] em que, o-ciclopil e o ciclopil em $-CH_2-ciclopil$,



podem ser cada um opcionalmente substituídos por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , $-NMe_2$, $-NO_2$, oxo, ou OMe;

[00460] R^{a4} e R^{b4} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H, F, Cl, OH, CN, N_3 , Me, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCl$, $-CH=CH_2$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OCF_3$, $-SMe$, $-CO_2Me$, $-CH_2SH$, $-CH_2SMe$, $-OMe$, $-OCF_3$; ou

[00461] alternativamente, R^{a2b} e R^{a4} , ou R^{3b2b} e R^{b4} , independentemente tomados em conjunto com o anel cíclico ao qual são ligados, forma um anel em ponte de 7 membros heterobícíclico, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, NH, NMe, $NC(O)Me$, ou NSO_2Me , em que o anel heterocíclico de 7 membros em ponte é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, oxo, NH_2 , NMe_2 , ciano ou F; ou

[00462] alternativamente, R^{a2a} e R^{a2b} , R^{b3a} e R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} , ou R^{2a3a} e R^{2a3b} , podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico de 4-5 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, NH, NMe, N-C(O)Me, ou NSO₂Me, em que o anel heterocíclico de 4-5 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, OMe, oxo, NH₂, NMe₂, ciano ou F;

[00463] R^{a3} , R^{b2} , R^{3b3} e R^{2a2} são, cada um, independentemente H, F, CN, N₃, Me, CF₃, -C≡CH, -C≡CCl, -CH=CH₂, -CH₂N₃, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CO₂Me, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OCF₃, -CH₂SH, ou -CH₂SMe;

[00464] R^{a5a} , R^{a5b} , R^{b5a} e R^{b5b} são, cada um, independentemente H, F, CH₃, ou CF₃;

[00465] X¹ e Y¹ são cada um independentemente O ou S;

[00466] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; ou

[00467] R^b é cada qual independentemente H, CN, carboxil, sais de carboxil, CH₃, ou CH₂CH₃; ou

[00468] alternativamente, dois R^b tomados em conjunto com o átomo de B ao qual ambos estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, NH, NMe, N-C(O)Me, ou NSO₂Me, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, OMe, oxo, ciano, ou F;

[00469] R⁴ é cada um independentemente H ou CH₃;

[00470] R⁷ é H ou CH₃; ou

[00471] alternativamente, dois R⁷ tomados em conjunto com o grupo -O-B(H)-O- ao qual ambos estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, NH, NMe, N-C(O)Me, ou NSO₂Me, e o anel heterocíclico é opcionalmente substituído por até três substituintes escolhidos de hidroxil, OMe, oxo, ciano, ou F;

[00472] X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são, cada um, independentemente O, S ou NR⁶;

[00473] R⁶ é H ou CH₃; e

[00474] Z¹ e Z² são, cada um, independentemente O ou S.

[00475] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável dos mesmos,

[00476] R^{a1} e R^{b1} são, cada um, independentemente H, CN, Me, $-C\equiv CH$, $-CH_2N_3$, $-CH_2OH$, ou $-CH_2OMe$;

[00477] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , R^{3b2b} , R^{2a3a} e R^{2a3b} são cada um independentemente H, F, OH, CN, N_3 , Me, $-C\equiv CH$, $-CH_2N_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-OMe$, $-NMe_2$, ou $-NHMe$;

[00478] R^{a3} , R^{b2} , R^{3b3} e R^{2a2} são, cada um, independentemente H, F, CN, N_3 , Me, $-C\equiv CH$, $-CH_2N_3$, $-CH_2OH$, ou $-CH_2OMe$;

[00479] R^{a4} e R^{b4} são, cada um, independentemente H, F, Cl, OH, CN, N_3 , Me, $-C\equiv CH$, $-CH_2N_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, ou $-OMe$;

[00480] R^{a5a} , R^{a5b} , R^{b5a} e R^{b5b} são, cada um, independentemente H ou F;

[00481] X^1 e Y^1 são cada um independentemente O ou S;

[00482] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SR^4 , OR^4 , NR^4R^4 , $BH(OR^7)_2^-$, ou $BH(R^b)_2^-$;

[00483] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O, S ou NR^6 ;

[00484] R^4 é cada um independentemente H ou CH_3 ;

[00485] R^6 é H ou CH_3 ;

[00486] R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ;

[00487] R^b é cada um independentemente H, CN ou CH_3 ; e

[00488] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S.

[00489] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável dos mesmos, X^2 é SR^4 , OR^4 , $BH(OR^7)_2^-$, ou $BH(R^b)_2^-$. Em outra modalidade, X^2 é $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$. Em algumas modalidades, X^2 é $BH(R^b)_2^-$.

[00490] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável dos mesmos, Y^2 é SR^4 , OR^4 , $BH(OR^7)_2^-$, ou $BH(R^b)_2^-$. Em outra modalidade, Y^2 é $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$. Em algumas modalidades, Y^2 é $BH(R^b)_2^-$.

[00491] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável dos mesmos, X^2 é $BH(R^b)_2^-$; e Y^2 é SR^4 ou OR^4 .

[00492] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^2 é SR^4 ou OR^4 ; e Y^2 é $BH(R^b)_2^-$.

[00493] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2 são, cada um, $BH(R^b)_2^-$.

[00494] Em outra modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- , ou pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$, $-SH$, ou $-NH_2$.

[00495] Em outra modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^2 é BH_3^- e Y^2 é $-SH$. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é $-SH$.

[00496] Em outra modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

[00497] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente $-SH$, $-OH$, $-NH_2$, BH_3^- , $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$; e

[00498] em que exatamente um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$;

[00499] desde que quando X^2 é BH_3^- , Y^2 não é OH e quando Y^2 é BH_3^- , X^2 não é OH .

[00500] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^3 é O . Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^3 e Y^3 são, cada um, O . Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^3 , X^4 , e Y^3 são, cada um, O . Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^3 , X^4 , Y^3 , e Y^4 são, cada um, O .

[00501] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, X^4 é $-NR^6$. Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal,

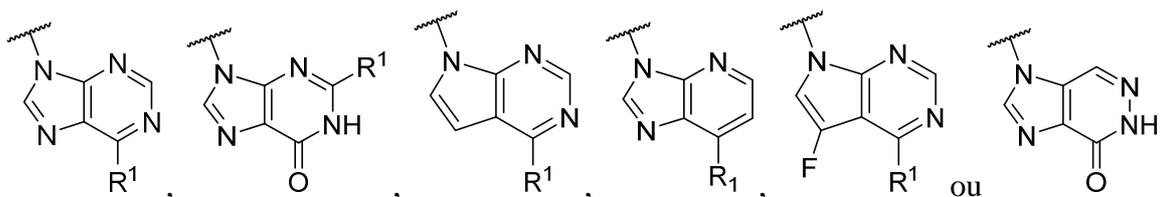
estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^4 e Y^4 são, cada um, $-NR^6$.

[00502] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 é O. Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 e Z^2 são, cada um, O.

[00503] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 é S. Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 é S; e Z^2 é O.

[00504] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^2 é S. Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I), (II) ou (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 é O; e Z^2 é S.

[00505] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[00506] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[00507] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2

são, cada um, independentemente SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

[00508] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, $\text{R}^{\text{a}2\text{a}}$, $\text{R}^{\text{a}2\text{b}}$, $\text{R}^{\text{b}3\text{a}}$, $\text{R}^{\text{b}3\text{b}}$, $\text{R}^{\text{3b}2\text{a}}$ e $\text{R}^{\text{3b}2\text{b}}$ são, cada um, independentemente selecionados de H, halogênio, -OH ou $-\text{O}(\text{C}_{1-3}$ alquil). Em uma modalidade, $\text{R}^{\text{a}2\text{a}}$, $\text{R}^{\text{a}2\text{b}}$, $\text{R}^{\text{b}3\text{a}}$, $\text{R}^{\text{b}3\text{b}}$, $\text{R}^{\text{3b}2\text{a}}$ e $\text{R}^{\text{3b}2\text{b}}$ são, cada um, independentemente selecionados de H, F ou OH.

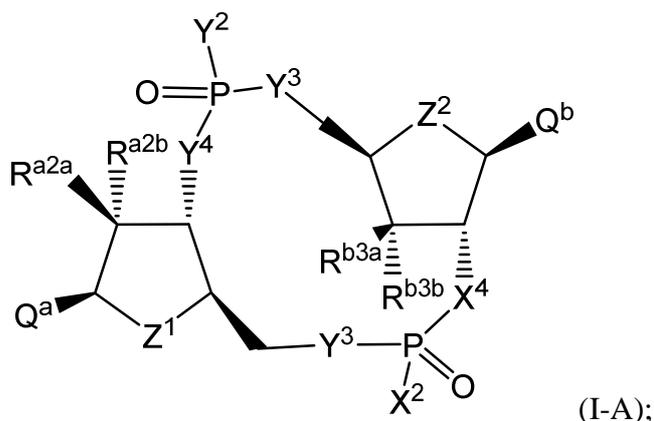
[00509] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, $\text{R}^{\text{a}4}$ é H.

[00510] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^3 , X^4 , Y^3 , e Y^4 são, cada um, O.

[00511] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I) ou (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Z^1 e Z^2 são, cada um, O.

[00512] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (I), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[00513] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-A):



[00514] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00515] $\text{R}^{\text{a}2\text{a}}$, $\text{R}^{\text{a}2\text{b}}$, $\text{R}^{\text{b}3\text{a}}$, e $\text{R}^{\text{b}3\text{b}}$ são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00516] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente -SH, -OH, - NH_2 , ou BH_3^- ;

[00517] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

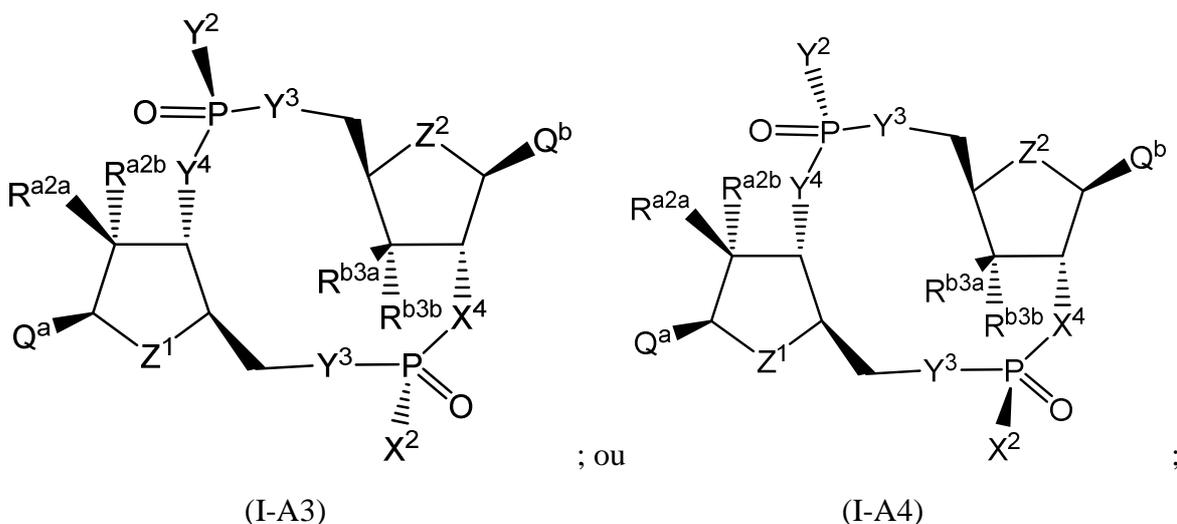
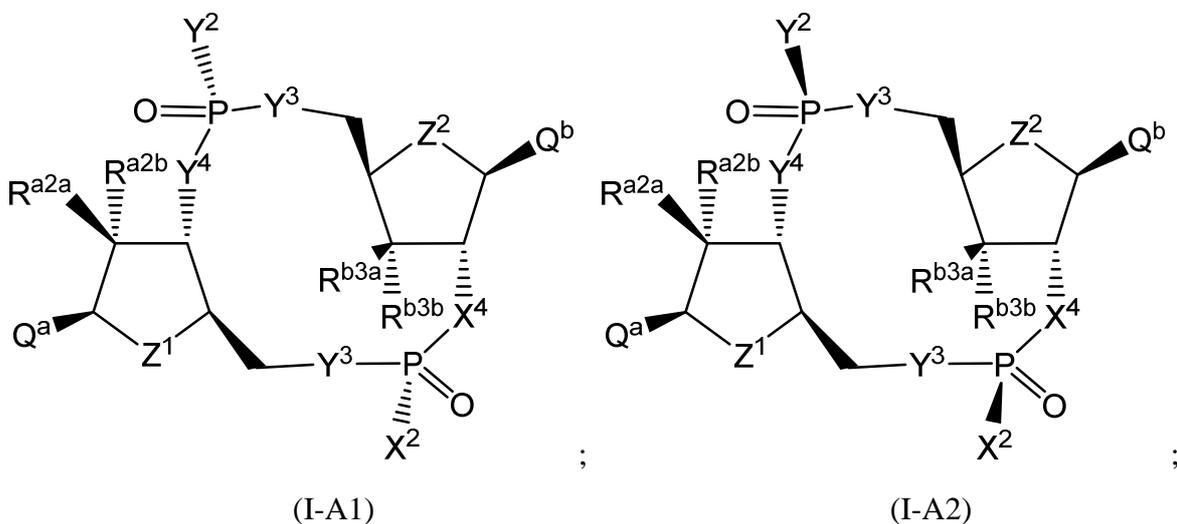
[00518] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S.

[00519] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente -SH, -OH ou BH_3^- .

[00520] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), Z^1 e Z^2 são, cada um, O.

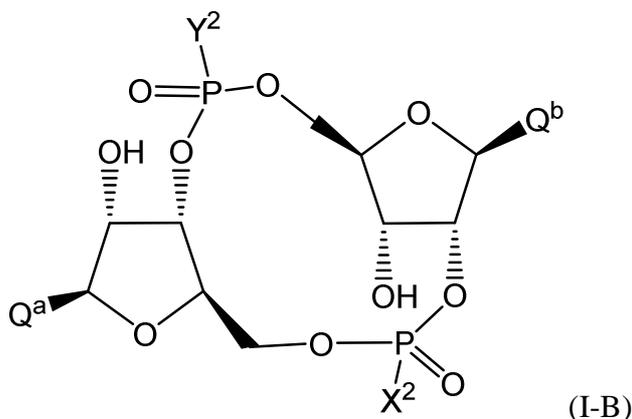
[00521] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), X^2 e Y^2 são, cada um, BH_3^- .

[00522] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-A), o composto tem a seguinte estrutura (estereoquímica):



[00523] ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00524] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-B):



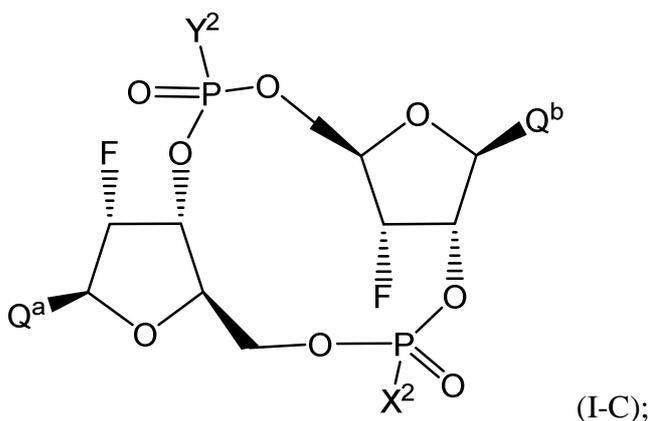
[00525] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00526] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00527] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$, $-SH$, ou $-NH_2$.

[00528] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-B), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH , OH , ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-B), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$ ou $-SH$.

[00529] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-C):



[00530] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

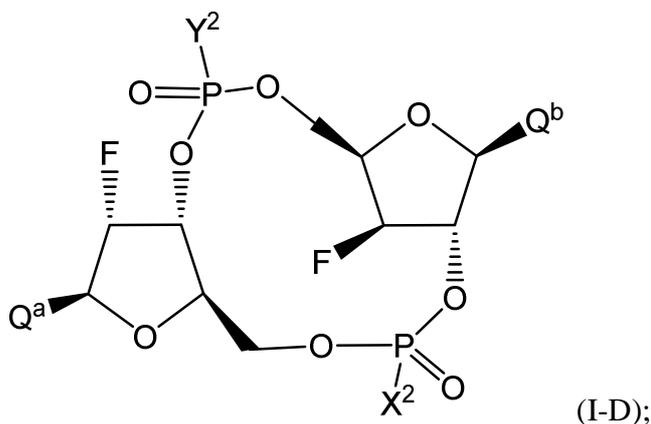
[00531] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00532] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$, $-SH$, ou $-NH_2$.

[00533] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-C), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH , OH , ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em

uma modalidade dos compostos de fórmula (I-C), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$ ou $-SH$.

[00534] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-D):



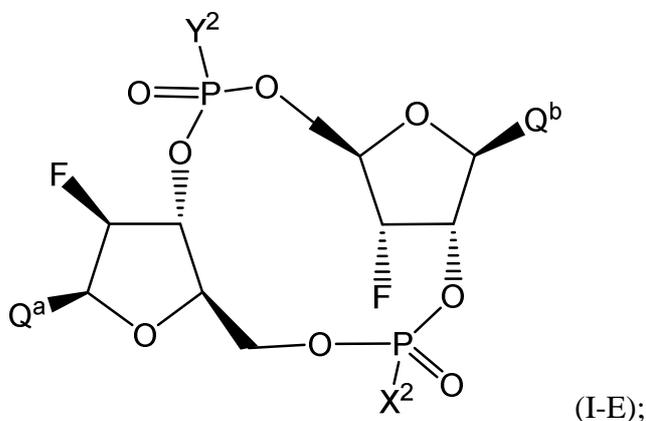
[00535] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00536] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00537] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$, $-SH$, ou $-NH_2$.

[00538] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-D), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH , OH , ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-D), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é $-OH$ ou $-SH$.

[00539] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-E):



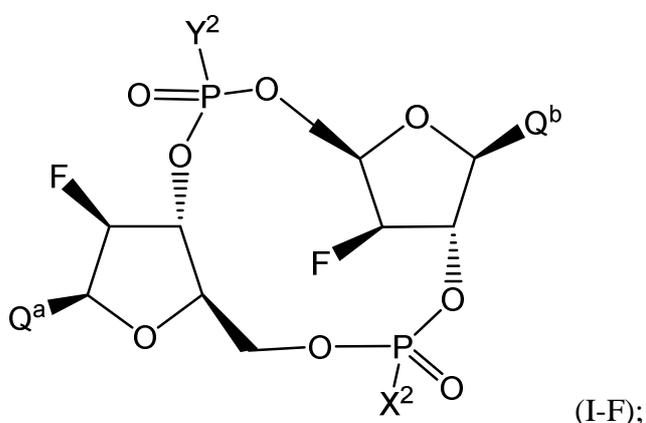
[00540] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00541] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00542] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00543] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-E), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-E), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

[00544] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (I), o composto tem a estrutura da fórmula (I-F):



[00545] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00546] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00547] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00548] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-F), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-F), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

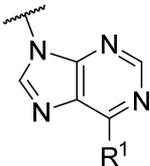
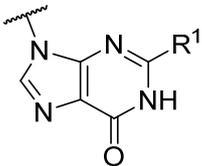
[00549] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH. Em uma modalidade, X^2 e Y^2 são, cada um, BH_3^- .

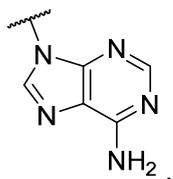
[00550] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é -OH, -SH, ou $-NH_2$. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

[00551] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é -OH, -SH, ou $-NH_2$. Numa outra modalidade, X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

[00552] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2 são, cada um, BH_3^- .

[00553] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgênero dos mesmos (incluindo fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F)) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e Q^b

são cada um  ou . Em uma modalidade, Q^a e Q^b são, cada um,

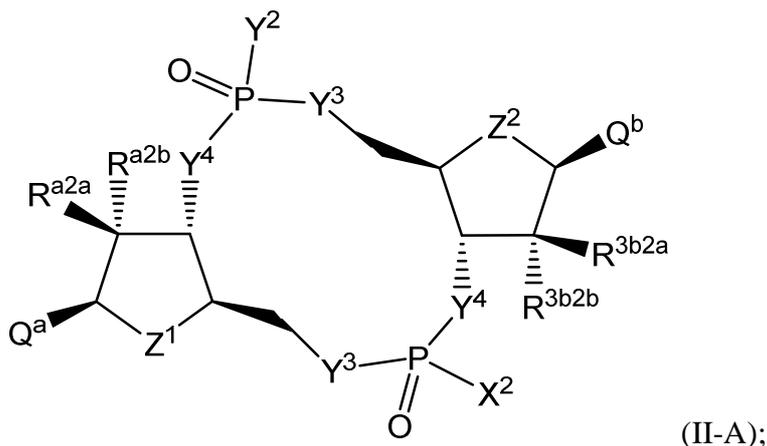


[00554] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I) ou qualquer subgênero (incluindo as fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) ou (I-F)), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[00555] Em uma modalidade, as fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), ou (I-F) são subgêneros da fórmula (I). Em algumas modalidades, várias modalidades divulgadas aqui para as fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), ou (I-F) podem ser aplicadas à fórmula (I). Em outra modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (I) podem ser aplicadas para as fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), ou (I-F), quando apropriado.

[00556] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (II), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[00557] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-A):



[00558] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00559] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou -OH;

[00560] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente -SH, -OH, -NH₂, ou BH₃⁻;

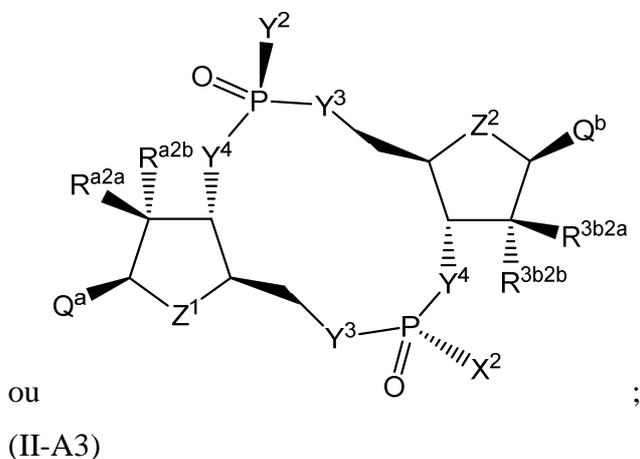
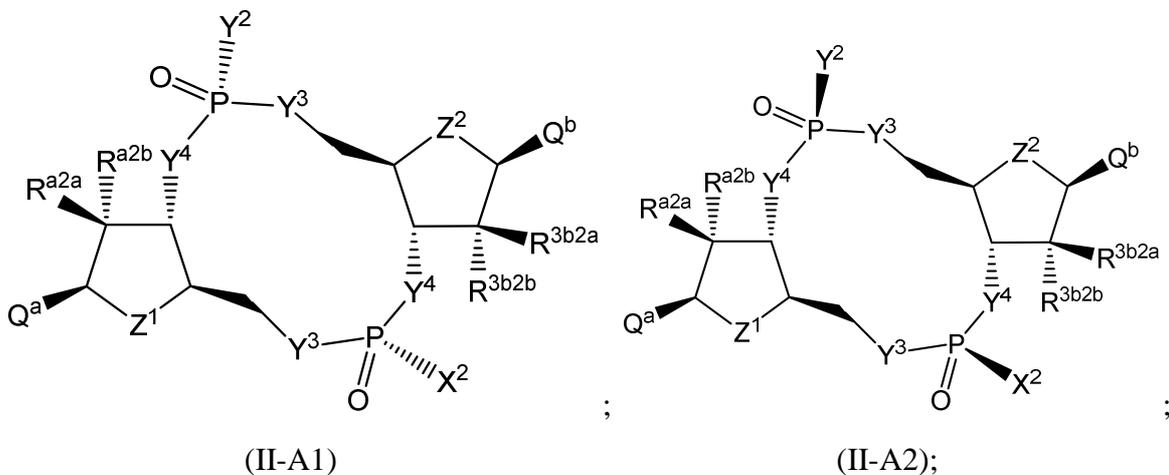
[00561] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

[00562] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S.

[00563] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), Z^1 e Z^2 são, cada um, O.

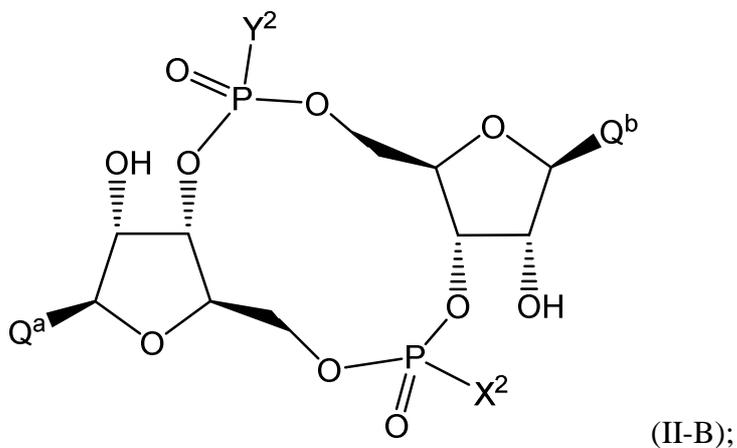
[00564] Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (II-A), X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente -SH, -OH ou BH₃⁻. Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), X^2 e Y^2 são, cada um, BH₃⁻.

[00565] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-A), o composto tem a seguinte estrutura (estereoquímica):



[00566] ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00567] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-B):



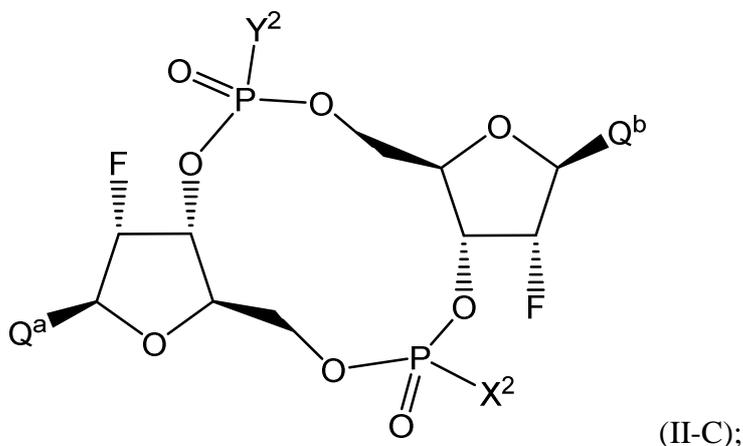
[00568] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00569] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00570] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00571] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-B), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (II-B), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

[00572] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-C):



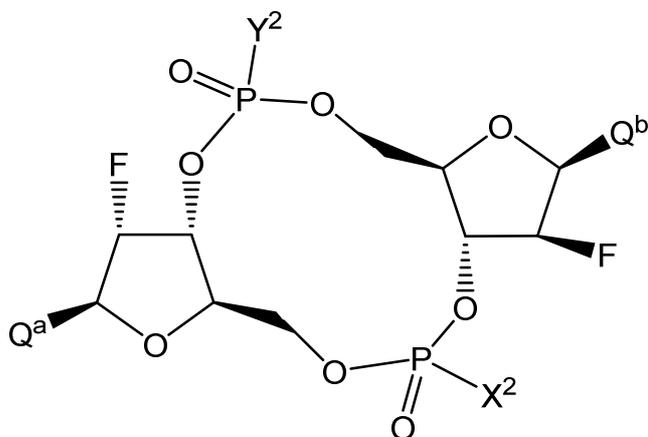
[00573] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00574] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00575] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00576] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-C), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (II-C), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

[00577] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-D):



(II-D);

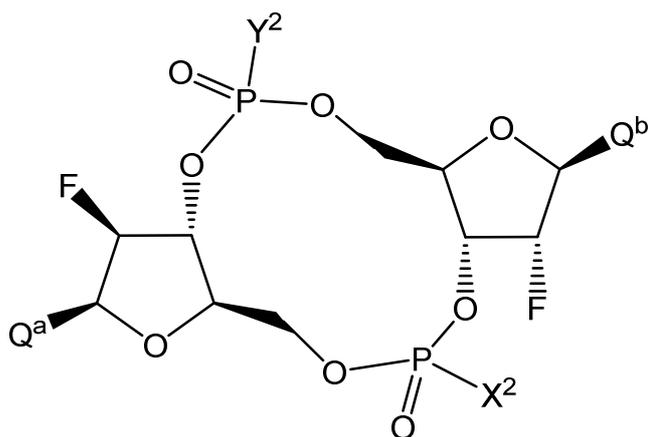
[00578] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00579] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00580] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00581] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-D), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (II-D), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

[00582] Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-E):



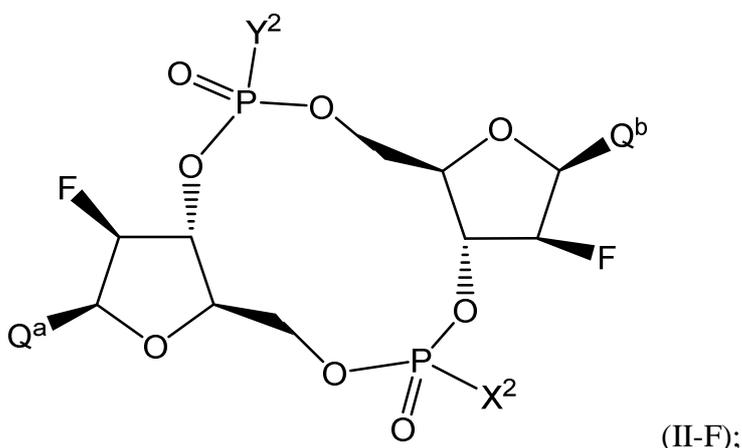
(II-E);

[00583] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00584] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00585] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$.

[00586] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-E), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade dos compostos da fórmula (II), o composto tem a estrutura da fórmula (II-F):



[00587] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00588] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00589] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou -NH₂.

[00590] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II-F), X^2 e Y^2 são, cada um, selecionados de SH, OH, ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- . Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (II-F), pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH.

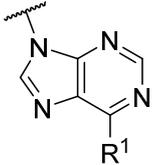
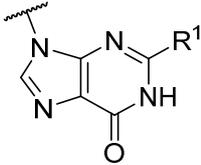
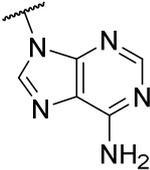
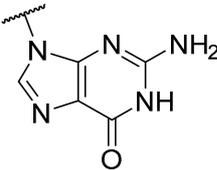
[00591] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 é BH_3^- e Y^2 é -SH ou -OH. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- e X^2 é -SH ou -OH. Em uma modalidade, X^2 e Y^2 são, cada um, BH_3^- .

[00592] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é -OH, -SH, ou -NH₂. Em uma outra modalidade, Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

[00593] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é -OH, -SH, ou -NH₂. Numa outra modalidade, X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

[00594] Em uma modalidade dos compostos das fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), ou (II-F), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, X^2 e Y^2 são, cada um, BH_3^- .

[00595] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II) ou qualquer subgênero dos mesmos (incluindo fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F)) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, Q^a e

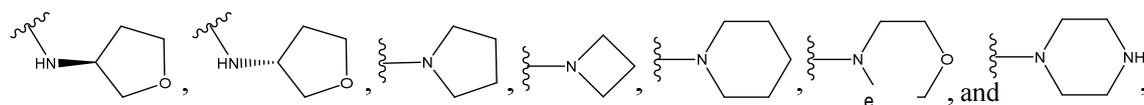
Q^b são cada um  ou . Em uma modalidade, Q^a e Q^b são selecionados independentemente de  ou .

[00596] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (II) ou qualquer subgênero (incluindo as fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), ou (II-F)), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos, R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclilde 3-6 membros, (heterociclilde 3-6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroarilde 5-6 membros, ou (heteroarilde de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-.

[00597] Em uma modalidade, as fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F) são subgêneros da fórmula (II). Em algumas modalidades, várias modalidades aqui divulgadas para as fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F) podem ser aplicadas à fórmula (II). Em outra modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (II) podem ser aplicadas para as fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) ou (II-F), quando apropriado.

[00598] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (III), ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[00599] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (I-A') ou (II-A'):



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos seleccionados de F, OH, CN, NH₂, ou OMe;

[00605] R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2b}, e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00606] X² e Y² são, cada um, independentemente -SH, -OH, -NH₂, BH₃⁻, BH(OR⁷)₂⁻ ou BH(R^b)₂⁻;

[00607] X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são, cada um, independentemente O ou NH; e

[00608] Z¹ e Z² são, cada um, independentemente O ou S;

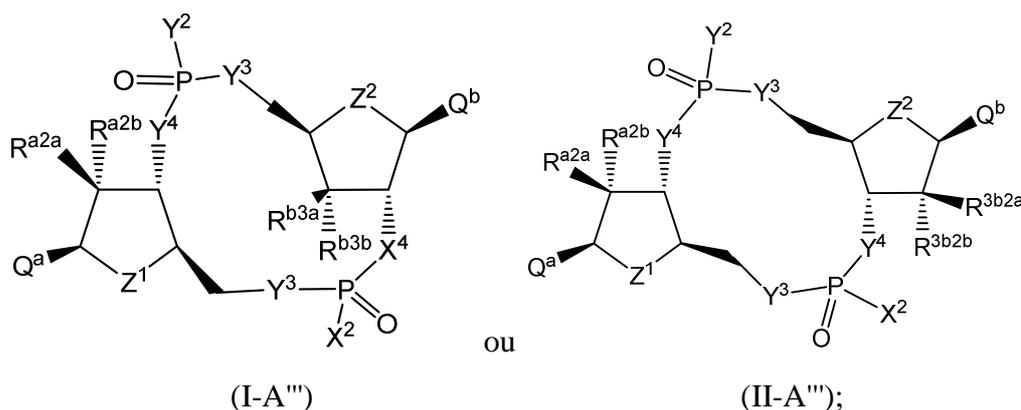
[00609] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH₃, ou CH₂CH₃;

[00610] R⁷ é cada um independentemente H ou CH₃; e

[00611] em que exatamente um de X² e Y² é BH₃⁻, BH(OR⁷)₂⁻ ou BH(R^b)₂⁻;

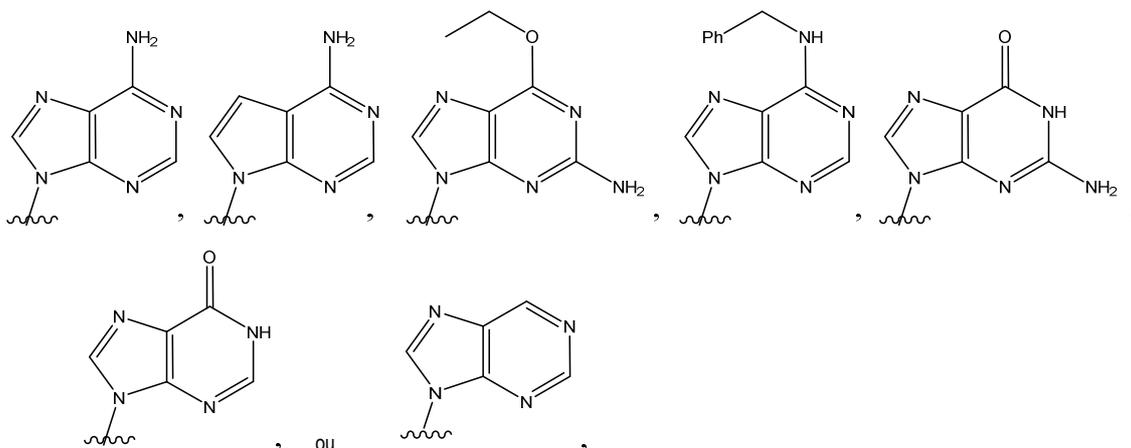
[00612] desde que quando X² é BH₃⁻, Y² não é OH e quando Y² é BH₃⁻, X² não é OH.

[00613] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere aos compostos de fórmula (I-A''') ou (II-A'''):



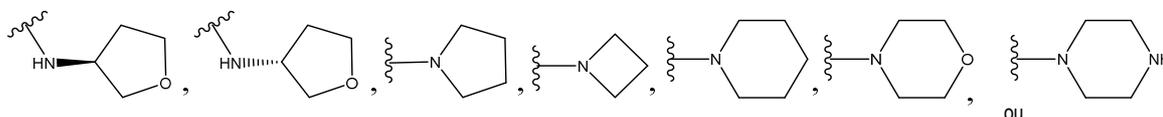
[00614] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00615] Q^a e Q^b são, cada um, seleccionados independentemente de:

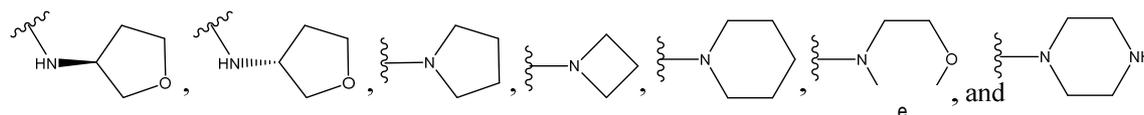


[00616] em que, Q^a e Q^b pode ser opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00617] R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ alquil, $-\text{S}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ alquil), $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquil) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



[00618] em que, o C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

[00619] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00620] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, BH_3^- , $\text{BH}(\text{OR}^7)_2^-$ ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2^-$;

[00621] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

[00622] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S;

[00623] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH_3 , ou CH_2CH_3 ;

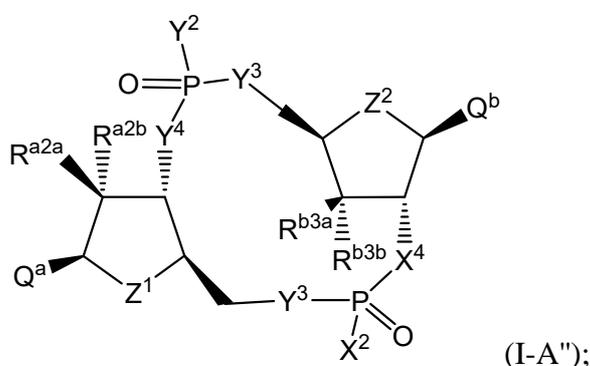
[00624] R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ; e

[00625] em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$;

[00626] desde que quando R^{a2b} , R^{b3b} , e R^{3b2b} são, cada um, OH; R^{a2a} , R^{b3a} , e R^{3b2a} são, cada um, H; X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, O; Z^1 e Z^2 são, cada um, O; e X^2 é BH_3^- , então Y^2 não é OH ou BH_3^- ; e

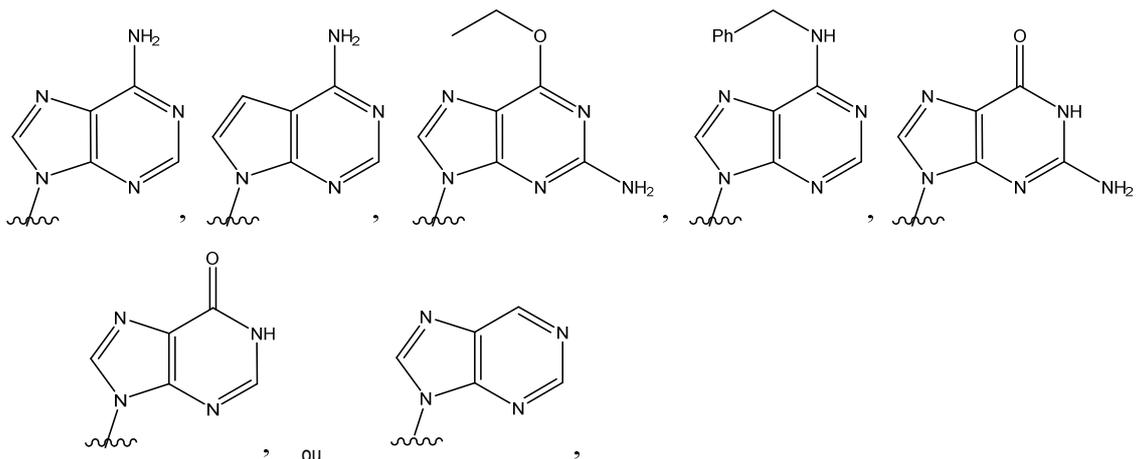
[00627] desde que, quando R^{a2b} , R^{b3b} , e R^{3b2b} são, cada um, OH; R^{a2a} , R^{b3a} , e R^{3b2a} são, cada um, H; X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, O; Z^1 e Z^2 são, cada um, O; e Y^2 é BH_3^- , então X^2 não é OH ou BH_3^- .

[00628] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se aos compostos de fórmula (I-A''):



[00629] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

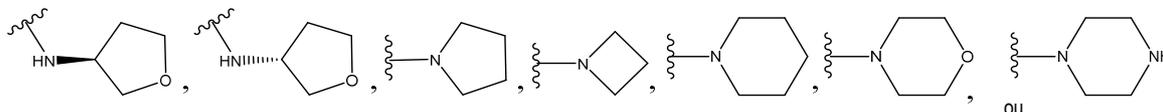
[00630] Q^a e Q^b são, cada um, selecionados independentemente de:



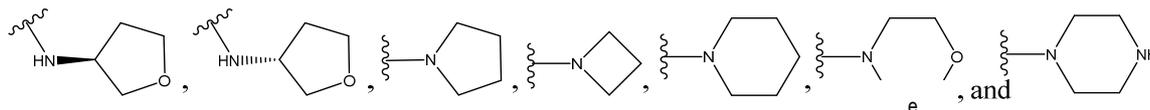
[00631] em que, Q^a e Q^b pode ser opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

[00632] R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O-C_{1-3}$ alquil, $-O-C_{3-6}$ cicloalquil, $-O-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, $-S-C_{1-3}$ alquil, $-S-C_{3-6}$ cicloalquil, $-S-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, $-NH(C_{1-3}$ alquil), $-N(C_{1-3}$ alquil)₂, $-NH(C_{3-6}$

cicloalquil), $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{C}_{3-6}$ cicloalquil), $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil, $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



[00633] em que, o C_{1-3} alquil, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos seleccionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

[00634] R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

[00635] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, BH_3^- , $\text{BH}(\text{OR}^7)_2^-$ ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2^-$;

[00636] X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são, cada um, independentemente O ou NH; e

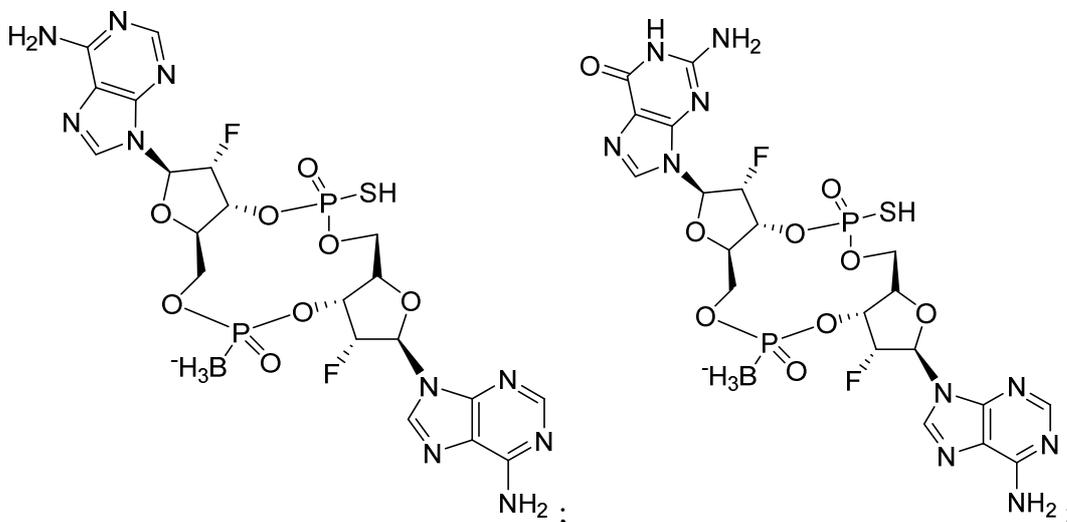
[00637] Z^1 e Z^2 são, cada um, independentemente O ou S;

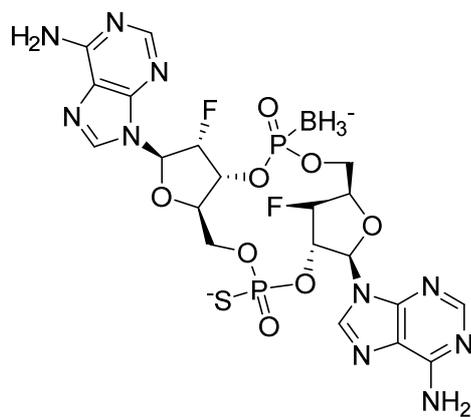
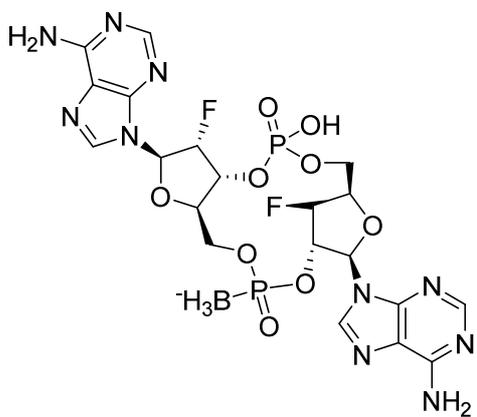
[00638] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH_3 , ou CH_2CH_3 ; e

[00639] R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ;

[00640] em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , $\text{BH}(\text{OR}^7)_2^-$ ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2^-$.

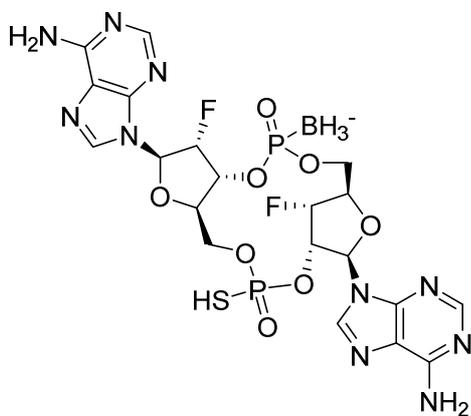
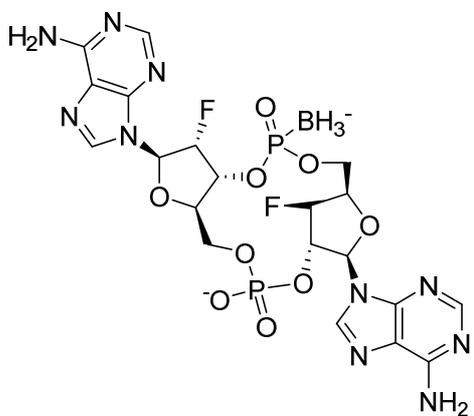
[00641] Em uma modalidade, o composto da presente divulgação é seleccionado de:





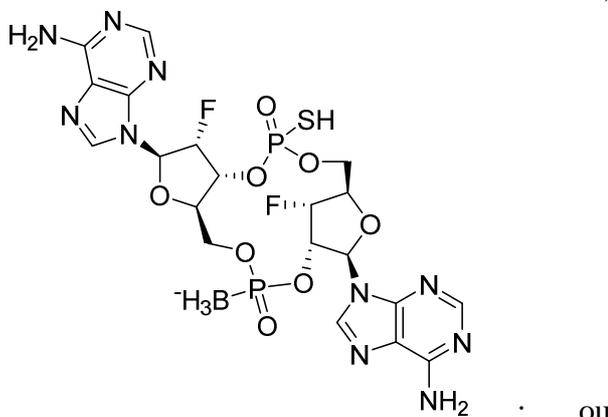
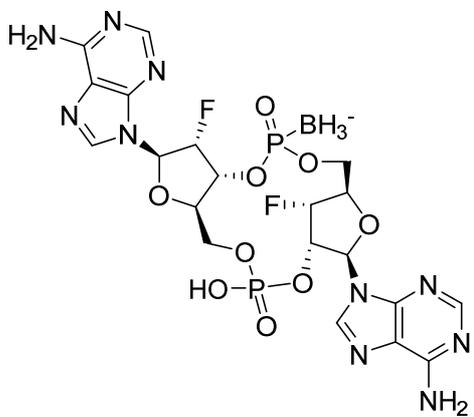
;

;



;

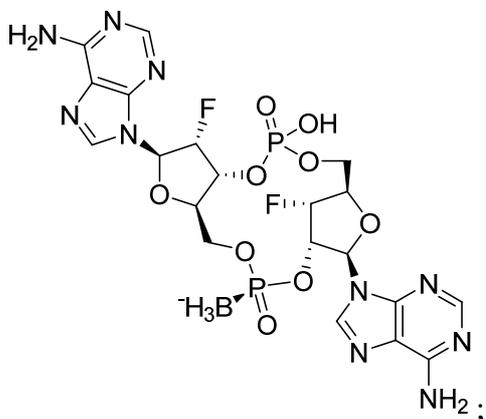
;



;

;

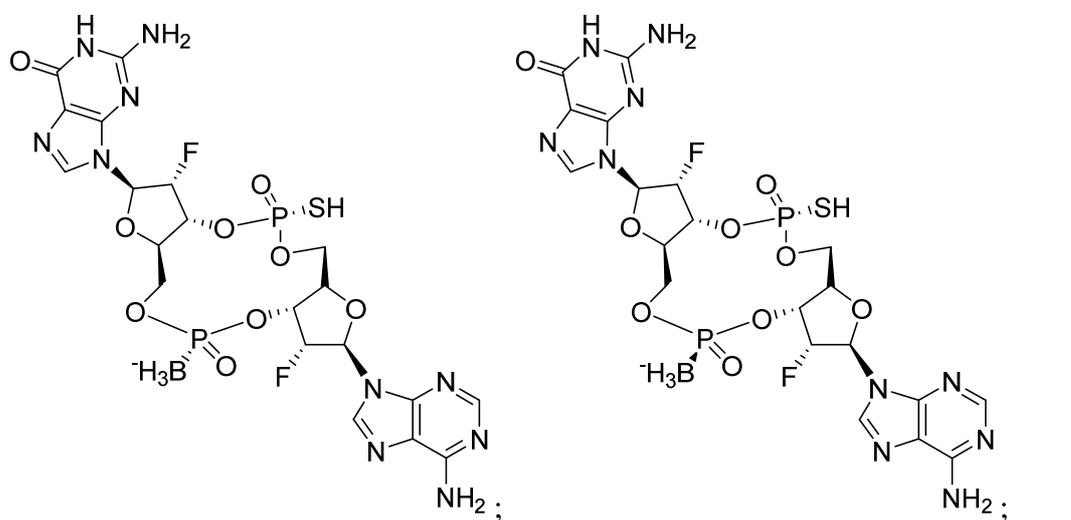
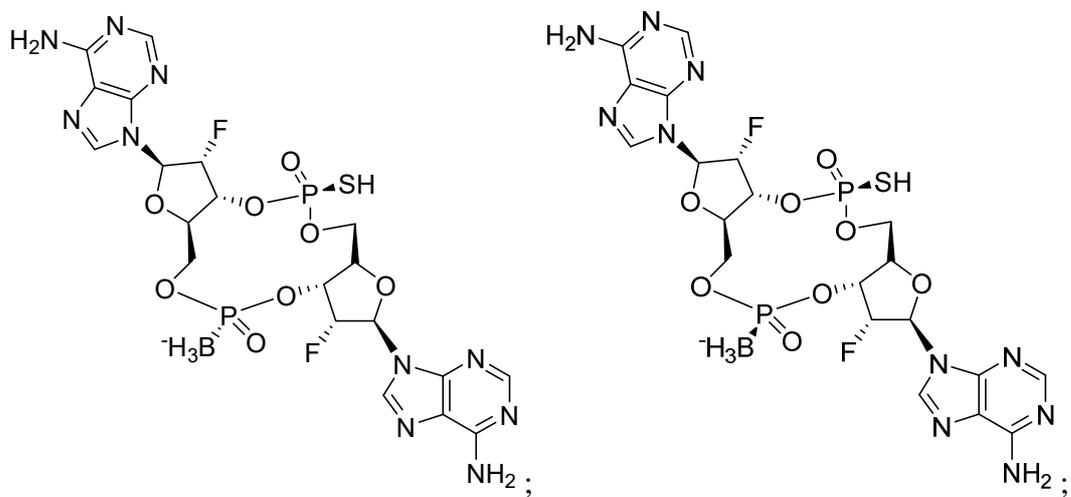
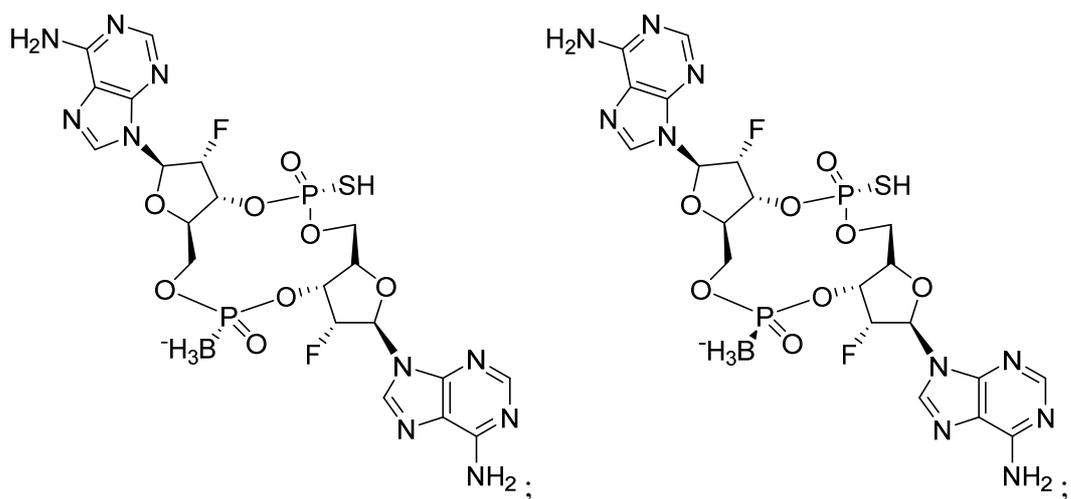
ou

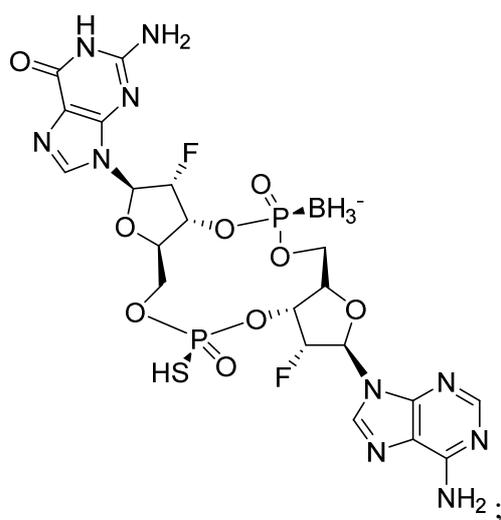
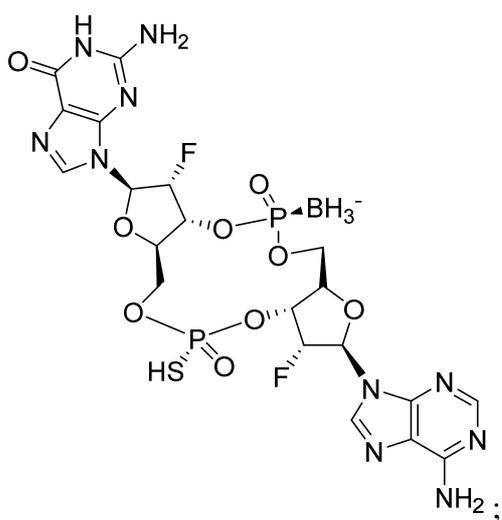
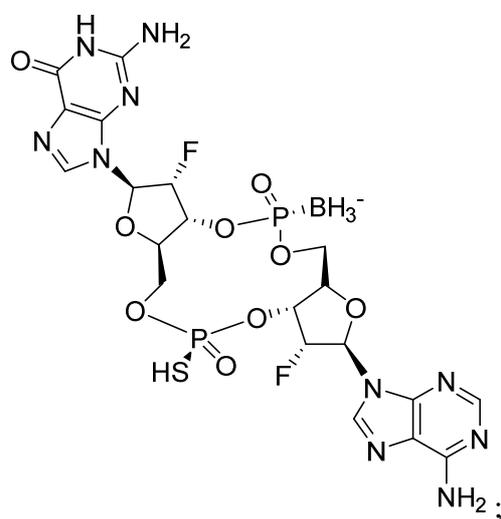
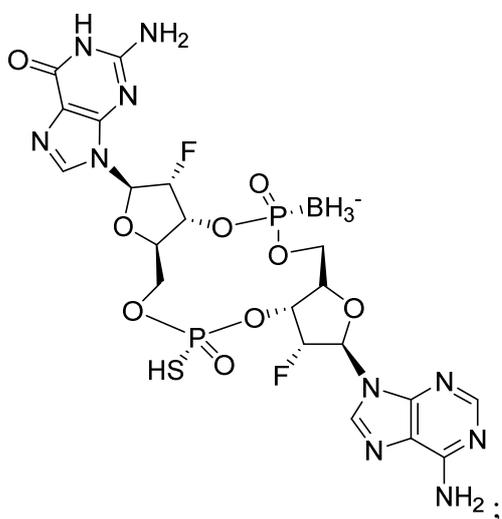
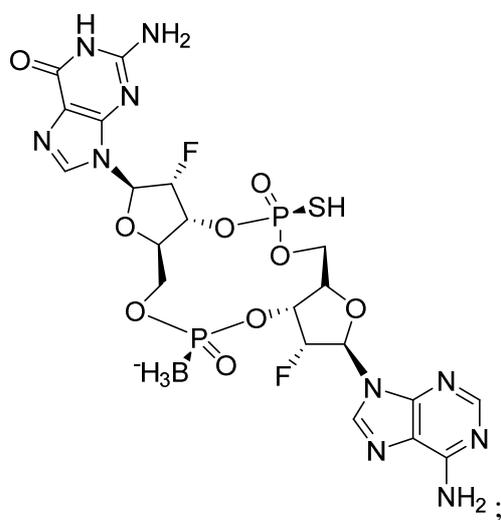
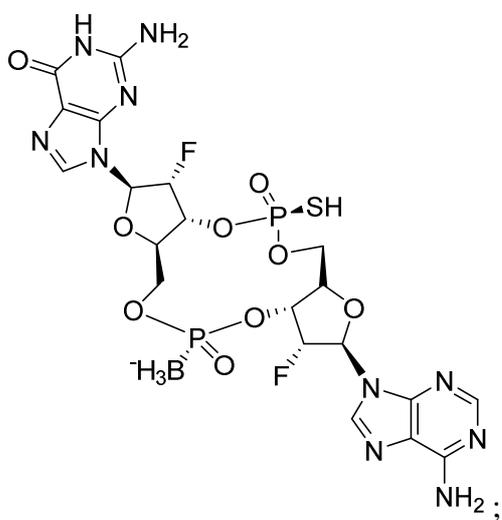


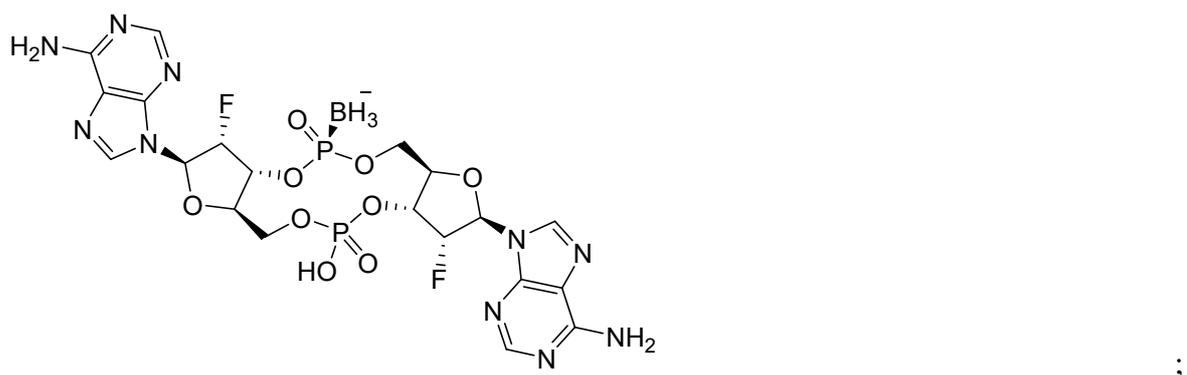
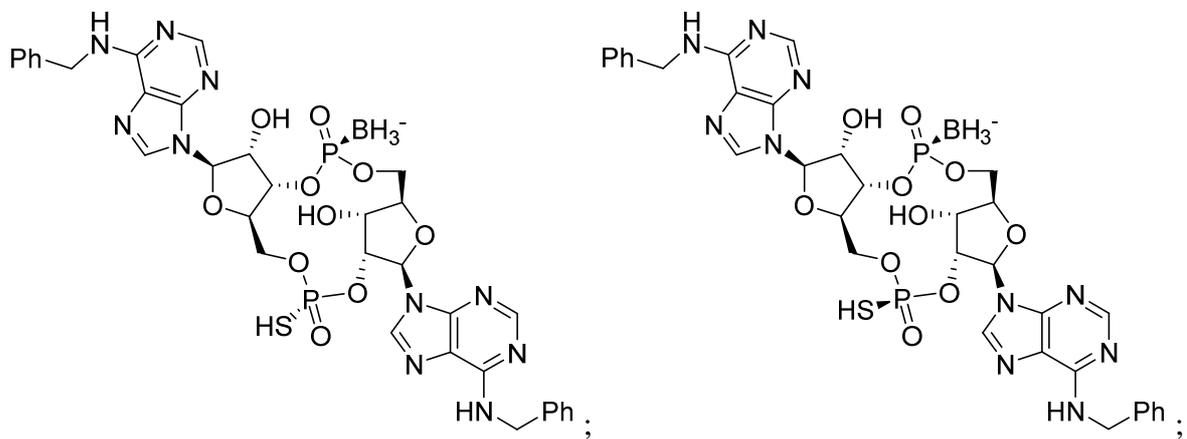
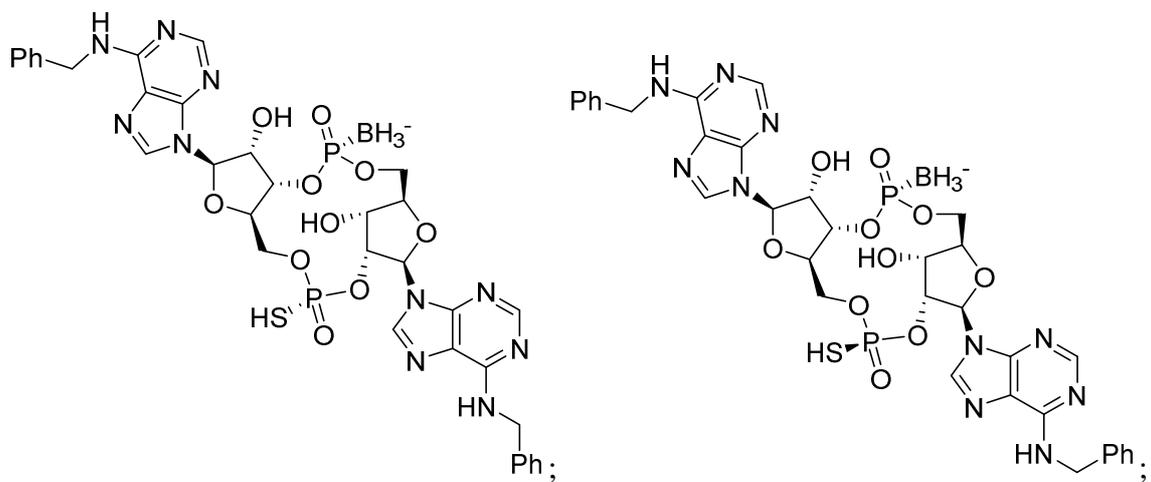
;

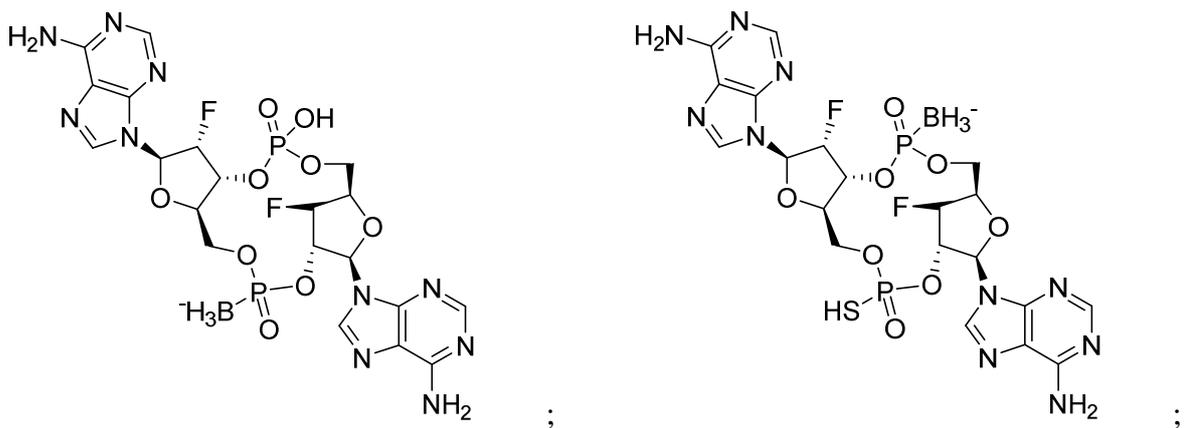
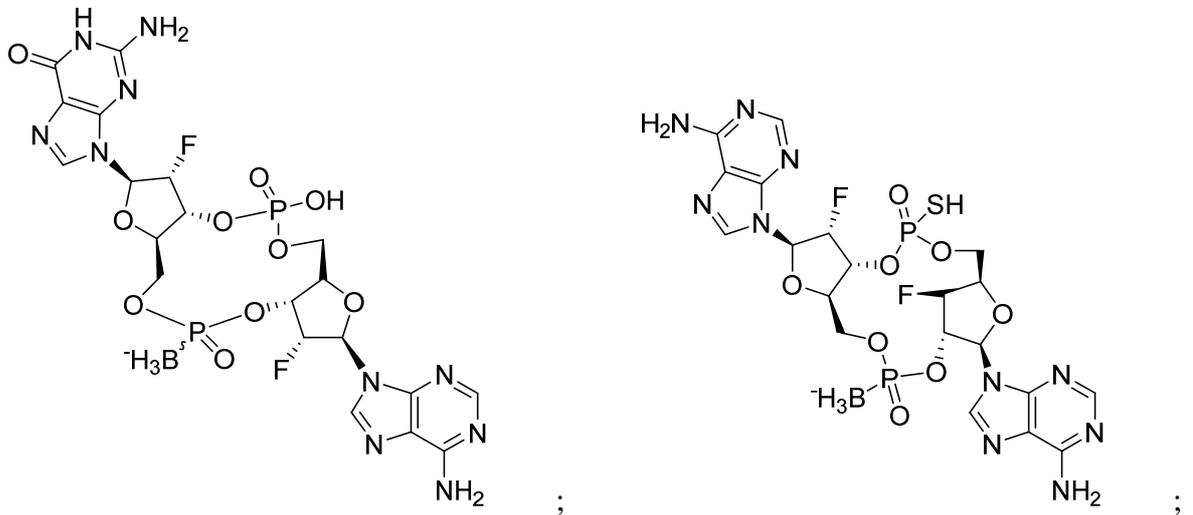
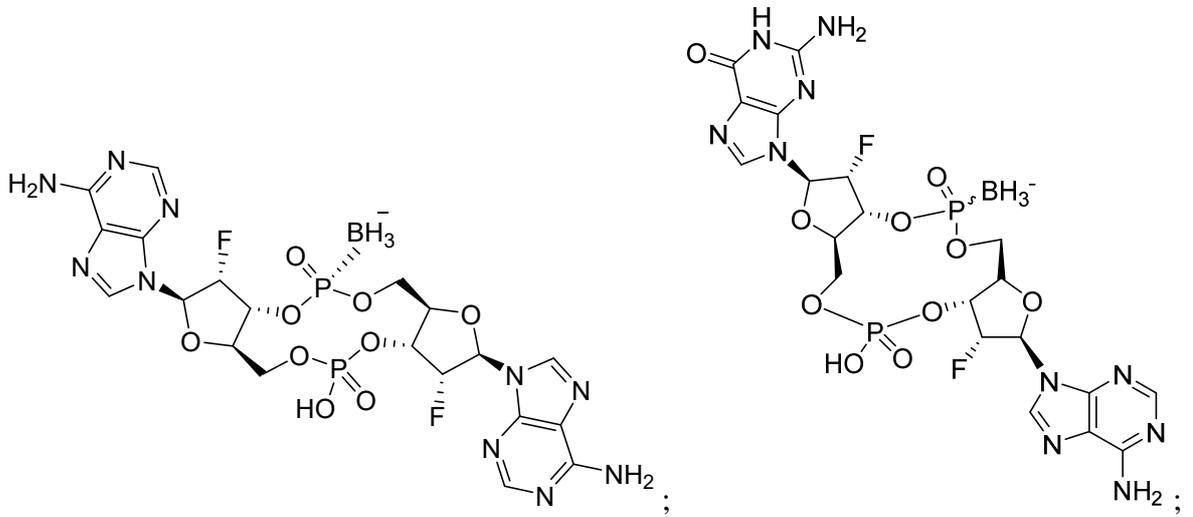
[00642] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

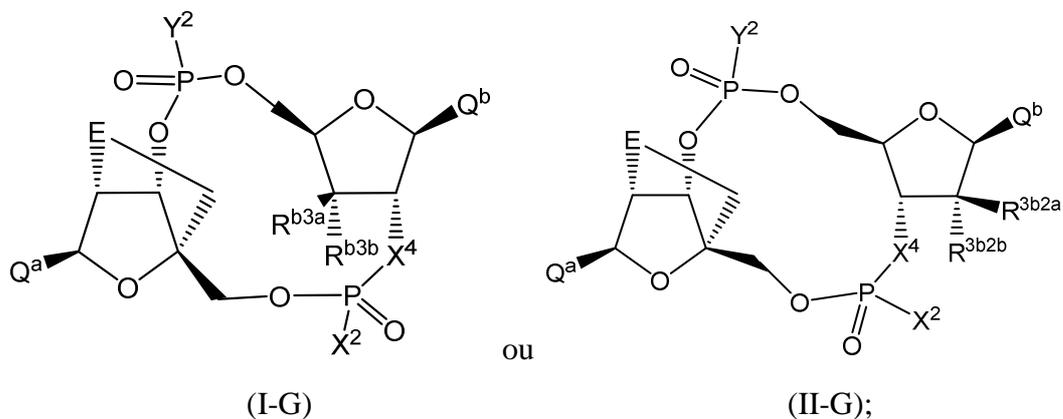
[00643] Em uma modalidade, o composto da presente divulgação é selecionado de:











[00646] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo; em que:

[00647] E é O ou S;

[00648] R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} , e R^{3b2b} são cada independentemente H, F, ou OH;

[00649] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH, NH_2 , ou BH_3^- ; e

[00650] X^4 é O ou NH.

[00651] Em uma modalidade, dos compostos de fórmula (I-G) ou (II-G), X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SH, OH ou BH_3^- .

[00652] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-G) ou (II-G),

[00653] ambos X^2 e Y^2 são BH_3^- ; ou

[00654] pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH, -SH, ou $-NH_2$;

[00655] R^{b3a} e R^{3b2a} são, cada um, H; e

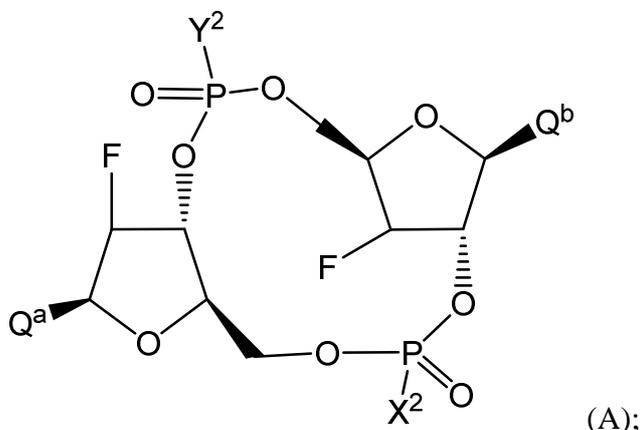
[00656] R^{b3b} e R^{3b2b} são cada um independentemente F ou OH.

[00657] Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-G) ou (II-G), um de X^2 e Y^2 é BH_3^- , e o outro é -OH ou -SH. Em uma modalidade dos compostos de fórmula (I-G) ou (II-G), X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é -OH ou -SH.

[00658] Em uma modalidade, a fórmula (I-G) é um subgênero da fórmula (I). Em algumas modalidades, várias modalidades aqui divulgadas para a fórmula (I-G) podem ser aplicadas à fórmula (I). Em outra modalidade, várias modalidades aqui divulgadas para a fórmula (I) podem ser aplicadas para a fórmula (I-G), quando apropriado.

[00659] Em uma modalidade, a fórmula (II-G) é um subgênero da fórmula (II). Em algumas modalidades, várias modalidades aqui divulgadas para a fórmula (II-G) podem ser aplicadas à fórmula (II). Em outra modalidade, várias modalidades aqui divulgadas para a fórmula (II) podem ser aplicadas para a fórmula (II-G), quando apropriado.

[00660] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um composto de fórmula (A),



[00661] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00662] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00663] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} ;

[00664] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

[00665] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

[00666] R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

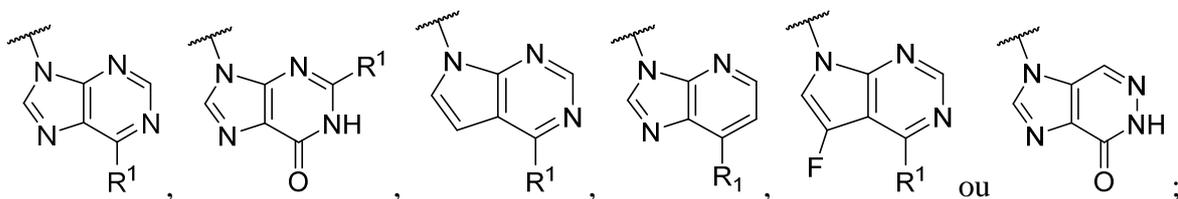
[00667] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

[00668] X² e Y² são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻; e

[00669] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcocarboxil ou alquilaminocarboxil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcocarboxil e alquilaminocarboxil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

[00670] Em uma modalidade do composto de fórmula (A), X² e Y² são BH₃⁻; ou pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻, e o outro é -OH ou -SH.

[00671] Em uma modalidade do composto de fórmula (A), Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



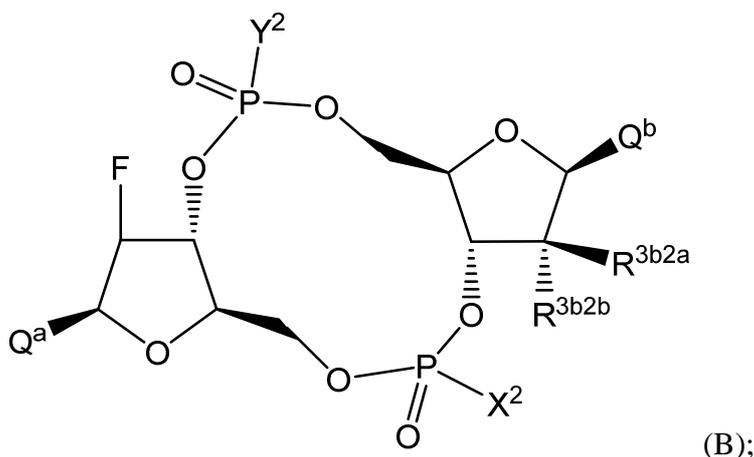
e

[00672] R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

[00673] Em uma modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-X), (I-A'), (I-A''), (I-A'''), (I-A1), (I-A2), (I-A3), ou (I-A4), podem ser aplicadas à fórmula (A). Em outra modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (I) ou qualquer subgênero do mesmo podem ser aplicadas para a fórmula (A), quando apropriado. Em uma modalidade, as fórmulas (I-A),

(I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-X), (I-A'), (I-A''), (I-A'''), (I-A1), (I-A2), (I-A3), ou (I-A4), são, cada um, subgênero da fórmula (I).

[00674] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um composto de fórmula (B),



[00675] ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00676] Q^a e Q^b são, cada um, independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

[00677] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{SR}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, ou R^{cl} ;

[00678] R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{ns}}\text{R}^{\text{ns}}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, ou COOR^{cs} ; ou

[00679] R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $\text{R}^{\text{cs}}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{\text{cs}}-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, ou $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{NS}(\text{O})_2-$;

[00680] R^{cs} é cada um independentemente H, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ haloalquenil, ou C₂-C₆ haloalquinil; ou

[00681] alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

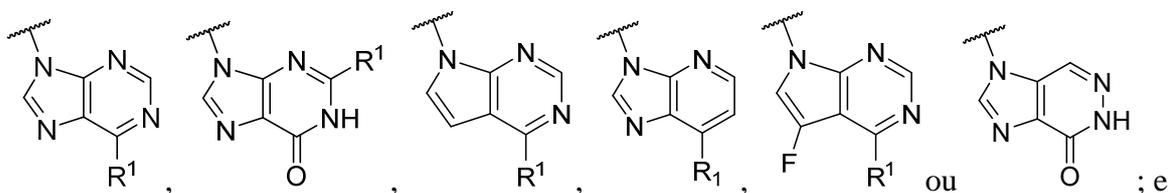
[00682] R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente H, halogênio, -OH, ou -O(C₁₋₃ alquil);

[00683] X^2 e Y^2 são, cada um, independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH(R^b)₂⁻; e

[00684] R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

[00685] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), X^2 e Y^2 são BH₃⁻; ou pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH₃⁻, e o outro é -OH ou -SH.

[00686] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), Q^a e Q^b são selecionados independentemente de:



[00687] R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

[00688] Em uma modalidade do composto de fórmula (B), R^{3b2a} and R^{3b2b} são, cada um, independentemente selecionados de H, F ou OH.

[00689] Em uma modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), (II-X), (II-A'), (II-A''), (II-A'''), (II-A1), (II-A2), ou (II-A3), pode aplicar-se à fórmula (B). Em outra modalidade, várias modalidades divulgadas aqui para a fórmula (II) ou qualquer subgênero do mesmo podem ser aplicadas para a fórmula (B), quando apropriado. Em algumas modalidades, as fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), (II-X), (II-A'), (II-A''), (II-A'''), (II-A1), (II-A2), ou (II-A3), são, cada um, subgênero de fórmula (II).

[00690] Em uma modalidade da presente divulgação, é fornecido um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou um sal, estereoisômero, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, exclui:

[00691] Ácido 2H,7H-Difuro[3,2-d:3',2'-j] [1,3,7,9,2,8] tetraoxadiborano-fosfaciclododecin 3'-N²-isopentil-guanílico;

[00692] Ácido 2H,7H-Difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9,2,8] tetraoxa diborano-monofosforotioato ciclododecina 3'-N²-isopentil-guanílico;

[00693] Ácido 2H,7H-Difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9,2,8]tetraoxadiborano-fosforo ditioato-ciclododecina 3'-N²-isopentil-guanílico acid; e

[00694] compostos listados nas Tabelas A e B.

[00695] *Composições e Formulações farmacêuticas*

[00696] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[00697] Os excipientes e adjuvantes farmacologicamente aceitáveis são adicionados à composição ou formulação para uma variedade de finalidades. Em outra modalidade, uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos das fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um sal, estereoisômero, solvato ou solvente farmacologicamente aceitável hidrato do mesmo, compreende ainda um transportador farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, um transportador farmacologicamente aceitável inclui um excipiente, aglutinante e/ou diluente farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, mas não estão limitados a, água, soluções salinas, álcool,

polietileno glicóis, gelatina, lactose, amilase, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

[00698] Em uma modalidade, os excipientes podem ser usados para servir na distribuição de um produto farmacêutico seguro, estável e funcional, servindo não apenas como parte do veículo geral para distribuição, mas também como um meio para alcançar uma absorção efetiva pelo receptor do ingrediente ativo. Um excipiente pode desempenhar um papel tão simples e direto como sendo um material de enchimento inerte, ou um excipiente como usado aqui pode fazer parte de um sistema ou revestimento estabilizador de pH para garantir a distribuição dos ingredientes com segurança ao estômago. O formulador também pode tirar vantagem do fato de os compostos da presente invenção terem potência celular melhorada, propriedades farmacocinéticas, bem como biodisponibilidade oral melhorada.

[00699] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas da presente divulgação podem conter adicionalmente outros componentes auxiliares encontrados convencionalmente em composições farmacêuticas, em seus níveis de uso estabelecidos na técnica. Assim, por exemplo, as composições farmacêuticas podem conter materiais adicionais farmacêuticamente ativos compatíveis, tais como, por exemplo, antipruriginosos, adstringentes, anestésicos locais ou agentes anti-inflamatórios, ou podem conter materiais adicionais úteis na formulação física de várias formas de dosagem das composições da presente invenção, tais como corantes, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, agentes espessantes e estabilizadores. No entanto, esses materiais, quando adicionados, não devem interferir indevidamente com as atividades biológicas dos componentes das composições da presente invenção. As formulações podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, conservantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, corantes, aromas e/ou substâncias aromáticas e semelhantes que não interagem deletivamente com o(s) oligonucleotídeo(s) da formulação.

[00700] As formulações adequadas para administração oral incluem formulações sólidas, como comprimidos, cápsulas contendo particulados, líquidos ou pós, pastilhas (incluindo líquidos), mastigações, partículas múltiplas e nanopartículas, géis, solução sólida, lipossomo, filmes (incluindo muco- adesivo), óvulos, sprays e formulações líquidas.

[00701] As formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser usadas como cargas em cápsulas moles ou duras e tipicamente incluem um veículo, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose ou um óleo adequado e um ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes de suspensão.

[00702] As formulações líquidas também podem ser preparadas pela reconstituição de um sólido.

[00703] Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em formas de dosagem de dissolução rápida e desintegração rápida, como as descritas em Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981986 by Liang and Chen (2001), cuja divulgação é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00704] Para formas de dosagem de comprimidos, dependendo da dose, a droga pode constituir de 1% em peso a 80% em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de 5% em peso a 60% em peso da forma de dosagem. Além do medicamento, os comprimidos geralmente contêm um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem amido glicolato de sódio, carboximetil celulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose inferior substituída por alquil, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá de 1% em peso a 25% em peso, de preferência de 5% em peso a 20% em peso da forma de dosagem.

[00705] Os aglutinantes são geralmente usados para conferir qualidades coesivas a uma formulação de comprimido. Aglutinantes adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietilenoglicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, hidroxipropil celulose e hidroxipropilmetilcelulose. Os comprimidos também podem conter diluentes, como lactose (mono-hidrato, mono-hidrato seco por pulverização, anidro e semelhantes), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico.

[00706] Os comprimidos também podem opcionalmente compreender agentes ativos de superfície, como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80, e agentes deslizantes como dióxido de silício e talco. Quando presentes, os agentes ativos de superfície podem

compreender de 0,2% em peso a 5% em peso do comprimido e os deslizantes podem compreender de 0,2% em peso a 1% em peso do comprimido.

[00707] Os comprimidos também geralmente contêm lubrificantes como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio e misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Os lubrificantes compreendem geralmente de 0,25% em peso a 10% em peso, preferencialmente de 0,5% em peso a 3% em peso do comprimido.

[00708] Outros ingredientes possíveis incluem antioxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes mascaradores de sabor.

[00709] As misturas de comprimidos podem ser comprimidas diretamente ou por rolo para formar comprimidos. As misturas de comprimidos ou porções de misturas podem, alternativamente, ser granuladas por via úmida, secas ou por fusão, congeladas por fusão ou extrudadas antes da formação de comprimidos. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não revestida; pode até ser encapsulada.

[00710] A formulação dos comprimidos é discutida em "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

[00711] As formulações anteriores para os vários tipos de administração discutidos neste documento podem estar em uma formulação de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, direcionada e programada. Formulações de liberação modificada adequadas para os fins da invenção são descritas na Patente U.S. 6.106.864. Detalhes de outras tecnologias de liberação adequadas, tais como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e revestidas, podem ser encontrados em Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). O uso de goma de mascar para obter liberação controlada é descrito em WO 00/35298.

[00712] As formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas isotônicas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas

em recipientes vedados de dose unitária ou de múltiplas doses, tais como ampolas e frascos, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes da utilização. As soluções e suspensões injetáveis podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e tabletes do tipo previamente descrito.

[00713] A solubilidade dos compostos da presente divulgação usados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, como a incorporação de agentes intensificadores de solubilidade.

[00714] As formulações para administração parenteral podem estar em uma formulação de liberação imediata e/ou modificada. Assim, os compostos da invenção podem ser formulados como um líquido sólido, semissólido ou tixotrópico para administração como depósito implantado, proporcionando liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem stents revestidos com droga e microesferas de poli (glicolideco-dl-lactídeo) ou PGLA.

[00715] Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, como ciclodextrina e derivados dos mesmos adequados ou polímeros contendo polietileno glicol, a fim de melhorar sua solubilidade, taxa de dissolução, mascaramento de sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para uso em qualquer dos modos de administração acima mencionados. Os complexos de droga-ciclodextrina, por exemplo, são geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Podem ser utilizados complexos de inclusão e não inclusão. Como alternativa à complexação direta com a droga, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, isto é, como um transportador, diluente ou solubilizador. Mais comumente usadas para esses fins são alfa-, beta e gama-ciclododtrtrinas, exemplos dos quais podem ser encontrados nos Pedidos de Patente Internacional WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

[00716] Devido ao seu potencial uso em medicina, os sais dos compostos desta invenção são de preferência farmacologicamente aceitáveis. Em uma modalidade, o sal dos compostos da presente divulgação em uma formulação farmacêutica ou uma composição farmacêutica é um sal farmacologicamente aceitável. Os sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, mas não se limitam aos descritos por P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth in Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd ed.

(Wiley-VCH: 2011)e também Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)e também Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995). Sal abrangido pelo termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais não tóxicos dos compostos nesta invenção.

[00717] Os sais dos compostos desta invenção contendo uma amina básica ou outro grupo funcional básico podem ser preparados por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento das bases livres com um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, ou com um ácido orgânico, como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido fórmico, ácido algínico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranossildil, como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, ácido alfa-hidroxi, como ácido cítrico ou ácido tartárico, aminoácido, como ácido aspártico ou ácido glutâmico, ácido aromático, como ácido benzoico ou ácido cinâmico, ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico ou semelhantes. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, malonatos succinatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, glicolato, resinato, lactatos, camsilatos, tartaratos, mandelatos e sulfonatos, tais como xilenossulfonatos, metanossulfonatos, propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos e naftaleno-2- sulfonatos.

[00718] Os sais dos compostos desta invenção podem ser preparados fazendo reagir com uma base adequada. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a: sais de metais alcalinos (especialmente sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (especialmente cálcio e magnésio), sais de alumínio e sais de amônio, zinco, bem como sais feitos de bases orgânicas fisiologicamente aceitáveis tais como dietilamina, isopropilamina, olamina, benzatina, benetamina, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol), morfolina, epolamina, piperidina, piperazina, picolina, diciclo-hexilamina, N, N'-dibenzil-etilenodiamina, 2-hidroxi-etilamina, tri-(2-

hidroxietil)amina, cloroprocaína, colina, deanol, imidazol, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), procaína, dibenzilpiperidina, desidroabietilamina, glucamina, colidina, quinina e quinolona, erbumina e aminoaminoácidos básicos, como lisina e arginina. Sais farmacologicamente aceitáveis adicionais são conhecidos dos versados na técnica.

[00719] *Uso Terapêutico*

[00720] Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a métodos terapêuticos no tratamento de doenças e condições nas quais a modulação de STING (Estimulador de Genes de Interferon) é benéfica. Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica em um sujeito, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo. Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou a um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica em um sujeito.

[00721] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um método que modula STING, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um farmacologicamente sal aceitável, estereoisômero, solvato ou hidrato, ao sujeito em necessidade dos mesmos. Em uma modalidade, a presente divulgação se refere ao composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável, para uso em modulação de STING.

[00722] Em certa modalidade, a presente invenção refere-se a um método para induzir, modificar ou estimular uma resposta imune apropriada em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, a presente divulgação se refere ao composto de fórmulas (I), (II), (A) ou (B),

ou qualquer subgênero dos mesmos, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável, para uso em induzir, modificar ou estimular uma resposta imune apropriada em um mamífero. A resposta imune pode compreender, sem limitação, resposta imune específica, resposta imune inespecífica, resposta específica e inespecífica, resposta inata, resposta imune primária, imunidade adaptativa, resposta imune secundária, resposta imune de memória, ativação de célula imune, proliferação celular imune, diferenciação celular imune e expressão de citocinas.

[00723] Em certas modalidades, os compostos da presente divulgação induzem a produção de interferon tipo I dependente de STING em um sujeito (por exemplo, um humano).

[00724] Em algumas modalidades, as doenças ou condições nas quais a modulação de STING é benéfica é o câncer.

[00725] Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento de câncer. Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de câncer, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo. Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero dos mesmos, ou a um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável, para uso no tratamento de câncer. Exemplos não limitativos de câncer incluem câncer colorretal, câncer escamoso aero-digestivo, câncer de pulmão, câncer cerebral, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de tireoide, câncer adrenal, câncer gastrointestinal, um câncer de orofaringe, um câncer de esôfago, um câncer de cabeça e pescoço, um câncer de ovário, um câncer uterino, um câncer de colo do útero, um câncer de endométrio, um câncer de mama, um melanoma, um câncer de próstata, um carcinoma pancreático, um carcinoma renal, um sarcoma, leucemia, linfoma e mieloma múltiplo.

[00726] Em uma modalidade, a presente divulgação se refere a um método de tratamento de uma doença, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (I), (II), (III), (A), ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, para o sujeito em necessidade do mesmo, em que a doença é selecionada de câncer,

artrite reumatoide, psoríase, rejeição aguda de um transplante de órgão, asma alérgica ou doença de Crohn. Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se a um composto das fórmulas (I), (II), (A) ou (B), ou qualquer subgênero do mesmo, ou a um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença, em que a doença é selecionada de câncer, artrite reumatoide, psoríase, rejeição aguda de um transplante de órgão, asma alérgica ou doença de Crohn.

[00727] Em uma modalidade, as doenças ou condições nas quais a modulação de STING é benéfica são distúrbios neurológicos. Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento de um distúrbio neurológico, que inclui, mas não está limitado a, distúrbios que envolvem o sistema nervoso central (cérebro, tronco cerebral e cerebelo), o sistema nervoso periférico (incluindo nervos cranianos) e o sistema nervoso autônomo (partes das quais estão localizadas no sistema nervoso central e periférico). Exemplos não limitativos de câncer incluem afasia epileptiforme adquirida; encefalomielite disseminada aguda; adrenoleucodistrofia; degeneração macular relacionada à idade; agenesia do corpo caloso; agnosia; Síndrome de Aicardi; Doença de Alexander; Doença de Alpers; hemiplegia alternada; Doença de Alzheimer; Demência vascular; esclerose lateral amiotrófica; anencefalia; Síndrome de Angelman; angiomatose; anoxia; afasia; apraxia; cistos aracnoides; aracnoidite; Malformação Anronl-Chiari; malformação arteriovenosa; Síndrome de Asperger; ataxia telegiectasia; transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; autismo; disfunção autonômica; dor nas costas; Doença de sarrafo; Doença de Behçet; Paralisia de Bell; blefaroespasmos essenciais benignos; focal benigno; amiotrofia; hipertensão intracraniana benigna; Doença de Binswanger; blefaroespasmos; Síndrome de Bloch Sulzberger; lesão do plexo braquial; abscesso cerebral; lesão cerebral; tumores cerebrais (incluindo glioblastoma multiforme); tumor espinhal; Síndrome de Brown-Sequard; Doença de Canavan; síndrome do túnel carpal; causalgia; síndrome da dor central; mielínólise pontina central; distúrbio cefálico; aneurisma cerebral; arteriosclerose cerebral; atrofia cerebral; gigantismo cerebral; paralisia cerebral; Doença de Charcot-Marie-Tooth; neuropatia induzida por quimioterapia e dor neuropática; Malformação de Chiari; coreia; polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; dor crônica; síndrome de dor regional crônica; Síndrome de Coffin Lowry; coma, incluindo estado vegetativo persistente; diplegia facial congênita; degeneração corticobasal; arterite craniana; craniossinostose; Doença de Creutzfeldt-Jakob; distúrbios cumulativos de trauma; Síndrome de Cushing; doença corporal

por inclusão citomegálica; infecção por citomegalovírus; síndrome dos pés inquietos olhos inquietos; Síndrome de Dandy-Walker; Doença de Dawson; Síndrome de De Morsier; Paralisia de Dejerine-Klumke; demência; dermatomiosite; neuropatia diabética; esclerose difusa; disautonomia; disgrafia; dislexia; distonias; encefalopatia epiléptica infantil precoce; síndrome de sella vazia; encefalite; encefaloceles; angiomatose encefalotrigeminal; epilepsia; Paralisia de Erb; tremor essencial; Doença de Fabry; Síndrome de Fahr; desmaio; paralisia espástica familiar; convulsões febris; Síndrome de Fisher; Ataxia de Friedreich; demência fronto-temporal e outras "tauopatias"; Doença de Gaucher; Síndrome de Gerstmann; arterite de células gigantes; doença de inclusão de células gigantes; leucodistrofia de células globoides; Síndrome de Guillain-Barré; Mielopatia associada ao HTLV-1; Doença de Hallervorden-Spatz; ferimento na cabeça; dor de cabeça; espasmo hemifacial; paraplegia espástica hereditária; heredopatia atática polineurítica; herpes zoster oticus; herpes zoster; Síndrome de Hirayama; Demência e neuropatia associadas ao HIV (também manifestações neurológicas da AIDS); holoprosencefalia; Doença de Huntington e outras doenças repetidas por poliglutamina; hidranencefalia; hidrocefalia; hipercortisolismo; hipóxia; encefalomielite imunomediada; miosite do corpo de inclusão; incontinência pigmentar; doença de armazenamento de ácido fitânico infantil; doença de referência infantil; espasmos infantis; miopatia inflamatória; cisto intracraniano; hipertensão intracraniana; Síndrome de Joubert; Síndrome de Kearns-Sayre; Doença de Kennedy, síndrome de Kinsbourne; Síndrome de Klippel Feil; Doença de Krabbe; Doença de Kugelberg-Welander; kuru; Doença de Lafora; Síndrome miastênica de Lambert-Eaton; Síndrome de Landau-Kleffner; síndrome medular lateral (Wallenberg); dificuldades de aprendizagem; Doença de Leigh; Síndrome de Lennox-Gustaut; Síndrome de Lesch-Nyhan; leucodistrofia; Demência corporal de Lewy; Lisencefalia; síndrome de bloqueio; Doença de Lou Gehrig (isto é, doença dos neurônios motores ou esclerose lateral amiotrófica); doença do disco lombar; Doença de Lyme - sequelas neurológicas; Doença de Machado-Joseph; macroencefalia; megalencefalia; Síndrome de Melkersson-Rosenthal; Doença de Menieres; meningite; Doença de Menkes; leucodistrofia metacromática; microcefalia; enxaqueca; Síndrome de Miller Fisher; mini-infartos; miopatias mitocondriais; Síndrome de Mobius; amiotrofia monomérica; doença do neurônio motor; Doença de Moyamoya; mucopolissacaridoses; demência por multi-infarto; neuropatia motora multifocal; esclerose múltipla e outros distúrbios desmielinizantes; atrofia de múltiplos sistemas com hipotensão

postural; distrofia muscular p; miastenia grave; esclerose difusa mielinoclástica; encefalopatia mioclônica de lactentes; mioclonia; miopatia; miotonia congênita; narcolepsia; neurofibromatose; Síndrome maligna neuroléptica; manifestações neurológicas da AIDS; sequelas neurológicas do lúpus; neuromiotonia; lipofuscinose ceróide neuronal; distúrbios da migração neuronal; Doença de Niemann-Pick; Síndrome de O'Sullivan-McLeod; neuralgia occipital; sequência de disrafismo espinhal oculto; Síndrome de Ohtahara; atrofia olivopontocerebelar; opsoclonus myoclonus; neurite óptica; hipotensão ortostática; síndrome de uso excessivo; parestesia; Mal de Parkinson; paramiotonia congênita; doenças paraneoplásicas; ataques paroxísticos; Síndrome de Parry Romberg; Doença de Pelizaeus-Merzbacher; paralisia periódica; neuropatia periférica; neuropatia dolorosa e dor neuropática; Estado vegetativo persistente; Transtornos invasivos do desenvolvimento; reflexo fotográfico do espirro; doença de armazenamento de ácido fitânico; Doença de Pick; nervo comprimido; tumores da hipófise; polimiosite; porencefalia; síndrome pós-poliomielite; neuralgia pós-herpética; encefalomielite pós-infecciosa; hipotensão postural; Síndrome de Prader-Willi; esclerose lateral primária; doenças de príons; atrofia hemifacial progressiva; leucoencefalopatia multifocal progressiva; poliosteo esclerosante progressiva; paralisia supranuclear progressiva; pseudotumor cerebral; Síndrome de Ramsay-Hunt (tipos I e II); Encefalite de Rasmussen; síndrome de distrofia simpática reflexa; Doença de Refsum; distúrbios do movimento repetitivo; lesões por esforço repetitivo; síndrome das pernas inquietas; mielopatia associada a retrovírus; Síndrome de Rett; Síndrome de Reye; Dança de São Vito; Doença de Sandhoff; Doença de Schilder; esquizencefalia; displasia septo-óptica; síndrome de bebê sacudido; herpes-zóster; Síndrome de Shy-Drager; Síndrome de Sjogren; apneia do sono; Síndrome de Soto; espasticidade; espinha bífida; lesão da medula espinhal; tumores da medula espinhal; atrofia muscular espinhal; Síndrome da pessoa rígida; acidente vascular encefálico; Síndrome de Sturge-Weber; panencefalite esclerosante subaguda; encefalopatia arteriosclerótica subcortical; Coreia de Sydenham; síncope; siringomielia; discinesia tardia; Doença de Tay-Sachs; arterite temporal; síndrome da medula espinhal amarrada; Doença de Thomsen; Síndrome de compressão torácica; Tic Douloureux; Paralisia de Todd; Síndrome de Tourette; ataque isquêmico transitório; encefalopatias espongiiformes transmissíveis; mielite transversal; traumatismo crâniano; tremor; neuralgia trigeminal; paraparesia espástica tropical; esclerose tuberosa; demência vascular (demência multi-infarto); vasculite incluindo arterite temporal;

Doença de Von Hippel-Lindau; Síndrome de Wallenberg; Doença de Werdnig-Hoffman; Síndrome de West; chicotada; Síndrome de Williams; Doença de Wildon; e síndrome de Zellweger.

[00728] Em uma modalidade, as doenças ou condições nas quais a modulação de STING é benéfica são doenças e distúrbios autoimunes. Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento de uma doença autoimune. Exemplos não limitativos incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais (IBDs) compreendendo doença de Crohn (CD) e colite ulcerativa (UC), que são condições inflamatórias crônicas com suscetibilidade poligênica. Em certas modalidades, a condição é uma doença inflamatória intestinal. Em certas modalidades, a condição é doença de Crohn, colite autoimune, colite autoimune iatrogênica, colite ulcerativa, colite induzida por um ou mais agentes quimioterapêuticos, colite induzida pelo tratamento com terapia celular adotiva, colite associada a uma ou mais doenças aloimunes (como doença enxerto -vs- do hospedeiro, por exemplo, doença aguda do enxerto vs. hospedeiro e doença crônica do enxerto vs. hospedeiro), enterite por radiação, colite colágena, colite linfocítica, colite microscópica e enterite por radiação. Em algumas dessas modalidades, a condição é doença aloimune (como doença do enxerto contra hospedeiro, por exemplo, doença aguda do enxerto vs. hospedeiro e doença crônica do enxerto vs. hospedeiro), doença celíaca, síndrome do intestino irritável, artrite reumatoide, lúpus, esclerodermia, psoríase, linfoma cutâneo de células T, uveíte e mucosite (por exemplo, mucosite oral, mucosite esofágica ou mucosite intestinal).

[00729] Em uma modalidade, a presente divulgação refere-se à modulação do sistema imunológico por STING compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente divulgação. Em algumas modalidades, a modulação do sistema imunológico por STING fornece o tratamento de doenças, como doenças causadas por agentes estranhos. Exemplos de infecções por agentes estranhos que podem ser tratados e/ou prevenidos pelo método da presente invenção incluem uma infecção por uma bactéria (por exemplo, uma bactéria Gram-positiva ou Gram-negativa), uma infecção por um fungo, uma infecção por uma parasita e uma infecção por um vírus. Em uma modalidade da presente invenção, a infecção é uma infecção bacteriana (por exemplo, infecção por E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp., Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., ou vancomycin-resistant enterococcus). Em

outra modalidade, a infecção é uma infecção fúngica (por exemplo, infecção por mofo, levedura ou fungo superior). Em ainda outra modalidade, a infecção é uma infecção parasitária (por exemplo, infecção por um parasita unicelular ou multicelular, incluindo *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* e *Toxoplasma gondii*). Em ainda outra modalidade, a infecção é uma infecção viral (por exemplo, infecção por um vírus associado à AIDS, gripe aviária, varicela, herpes labial, resfriado comum, gastroenterite, febre glandular, gripe, sarampo, caxumba, faringite, pneumonia, rubéola, SARS e infecção do trato respiratório inferior ou superior (por exemplo, vírus respiratório sincicial).

[00730] Em uma modalidade, a doença ou condição na qual a modulação de STING é benéfica é a hepatite B. Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento da hepatite B (ver, por exemplo, WO 2015/061294).

[00731] Em uma modalidade, a doença ou condição na qual a modulação de STING é benéfica é a mucosite. Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento de mucosite, também conhecida como estomatites, que podem ocorrer como resultado de quimioterapia ou radioterapia, isoladamente ou em combinação, bem como danos causados pela exposição à radiação fora do contexto da radioterapia.

[00732] Em uma modalidade, a doença ou condição na qual a modulação de STING é benéfica é a uveíte. Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser úteis no tratamento de uveíte, que é a inflamação da úvea (por exemplo, uveíte anterior, por exemplo, iridociclite ou irite; uveíte intermediária (também conhecida como pars planitis); uveíte posterior; ou coriorretinite, por exemplo, pan-uveíte).

[00733] Terapia de Combinação

[00734] Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos podem ainda compreender administrar uma ou mais terapias adicionais (por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos adicionais e/ou um ou mais regimes terapêuticos) em combinação com a administração dos compostos da presente divulgação.

[00735] Os compostos ou composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser coadministrados com um ou mais agentes terapêuticamente ativos. O termo "co-administração" ou "coadministração" refere-se à administração de (a) composto de fórmula

(I), (II), (III), (A) ou (B), ou qualquer subgênero, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos e (b) pelo menos um agente terapêuticamente ativo adicional, juntos de uma maneira coordenada. Por exemplo, a coadministração pode ser administração simultânea, administração sequencial, administração sobreposta, administração intervalada, administração contínua ou uma combinação das mesmas. Em uma modalidade, o composto da presente divulgação e pelo menos um agente terapêuticamente ativo adicional são formulados em uma forma de dosagem única. Em outra modalidade, o composto da presente divulgação e pelo menos um agente terapêuticamente ativo adicional são fornecidos em formas de dosagem separadas.

[00736] Em certa modalidade, os um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados do grupo que consiste em um inibidor do ponto de verificação imune (por exemplo, antagonistas das vias CTLA-4, PD-1, Tim-3, VISTA, BTLA, LAG-3 e TIGIT; agentes bloqueadores da via de PD-1; inibidores de PD-L1; incluindo, sem limitação, anticorpos anti-PD-1 nivolumabe, pembrolizumabe ou pidilizumabe; inibidor de PD-1 AMP-224; anticorpo anti-CTLA-4 ipilimumabe; e anticorpos anti-PD-L1 BMS- 936559, MPDL3280A, MEDI4736 ou avelumabe); um agonista de TLR (por exemplo, CpG ou monofosforil lipídeo A); uma bactéria inativada ou atenuada que induz imunidade inata (por exemplo, *Listeria monocytogenes* inativada ou atenuada); uma composição que medeia a ativação imune inata por meio de receptores do tipo Toll (TLRs), via receptores do tipo (NOD)(NLRs), via receptores tipo baseados em gene induzíveis pelo ácido retinoico (RIG)-I (RLRs), receptores de lectina do tipo C (CLR), ou via padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs); e um agente quimioterapêutico.

[00737] Em certa modalidade, o composto da presente invenção pode ser utilizado em combinação com um agonista de receptores do tipo Toll. O termo "receptor de tipo Toll" (ou "TLR"), conforme usado aqui, refere-se a um membro da família de proteínas do tipo Toll ou a um fragmento do mesmo que detecta um produto microbiano e/ou inicia uma resposta imune adaptativa. Em uma modalidade, um TLR ativa uma célula dendrítica (DC). Os receptores de pedágio (TLRs) são uma família de receptores de reconhecimento de padrões que foram inicialmente identificados como sensores do sistema imunológico inato que reconhecem patógenos microbianos. Os TLRs compreendem uma família de moléculas abrangendo membranas conservadas contendo um ectodomínio de repetições ricas em leucina, um domínio transmembranar e um domínio TIR (Toll/IL-1R) intracelular. Os TLRs

reconhecem estruturas distintas nos micróbios, geralmente chamados de "PAMPs" (padrões moleculares associados a patógenos). A ligação do ligando aos TLRs invoca uma cascata de vias de sinalização intracelular que induzem a produção de fatores envolvidos na inflamação e imunidade. Os agonistas de TLR conhecidos na técnica e que encontram uso na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, o seguinte: Pam3Cys, um agonista de TLR-1/2; CFA, um agonista de TLR-2; MALP2, um agonista de TLR-2; Pam2Cys, um agonista de TLR-2; FSL-1, um agonista de TLR-2; Hib-OMPC, um agonista de TLR-2; polirribossínico: ácido polirribocitídico (Poli I:C), um agonista de TLR-3; ácido poliadenosina-poliuridílico (poli AU), um agonista de TLR-3; Ácido polinossinico-policitidílico estabilizado com poli-L-lisina e carboximetilcelulose (Hiltonol®), um agonista de TLR-3; monofosforil lipido A (MPL), um agonista de TLR-4; LPS, um agonista de TLR-4; flagelina bacteriana, um agonista de TLR-5; sialil-Tn (STn), um carboidrato associado à mucina MUC1 em várias células cancerígenas humanas e um agonista de TLR-4; imiquimod, um agonista de TLR-7; resiquimod, um agonista de TLR-7/8; loxoribina, um agonista de TLR-7/8; e dinucleotídeo CpG não metilado (CpG-ODN), um agonista de TLR-9.

[00738] Em certa modalidade, o composto da presente invenção pode ser usado em combinação com anticorpos terapêuticos. Em algumas modalidades, o mecanismo de ação do anticorpo terapêutico é a Citotoxicidade Mediada por Células Dependente de Anticorpos (ADCC). O ADCC é um mecanismo de defesa imunológica mediada por células, pelo qual uma célula efetora do sistema imunológico lisa ativamente uma célula-alvo, cujos antígenos da superfície da membrana foram ligados por anticorpos específicos. É um dos mecanismos pelos quais os anticorpos, como parte da resposta imune humoral, podem atuar para limitar e conter a infecção. O ADCC clássico é mediado por células assassinas naturais (NK); macrófagos, neutrófilos e eosinófilos também podem mediar o ADCC. O ADCC é um importante mecanismo de ação de anticorpos monoclonais terapêuticos, incluindo trastuzumabe e rituximabe, contra tumores. Os compostos da presente invenção podem atuar para potencializar o ADCC. A seguir, é apresentada uma lista exemplificativa de anticorpos que podem ser utilizados em conjunto com os compostos da presente invenção. Muromonabe-CD3 é usado para prevenir a rejeição aguda de órgãos, por exemplo, transplantes de rim. As versões humanizadas mostram-se promissoras na inibição da destruição autoimune de células beta no diabetes mellitus tipo 1; Infliximabe (Remicade®) e

Adalimumabe (Humira®), que se ligam ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), são utilizados em algumas doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn; Omalizumabe (Xolair®), que se liga à IgE, impedindo a ligação da IgE aos mastócitos e é usado contra a asma alérgica; Daclizumabe (Zenapax®), que se liga a parte do receptor de IL-2 exposto na superfície das células T ativadas e é usado para impedir a rejeição aguda de rins transplantados; Rituximabe (nome comercial = Rituxan®), que se liga à molécula CD20 encontrada na maioria das células B e é usado no tratamento de linfomas de células B; Ibritumomabe (nome comercial = Zevalin®) é um anticorpo monoclonal contra a molécula CD20 nas células B (e linfomas) conjugado com isótopos e é administrado ao paciente com linfoma suplementado com Rituxano; Tositumomabe (Bexxar®), que é um conjugado de um anticorpo monoclonal contra CD20 e o isótopo radioativo iodo-131 (131I); Cetuximabe (Erbix®), que bloqueia o HER1, um receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) encontrado em algumas células tumorais (alguns tipos de câncer de mama, linfomas); Trastuzumabe (Herceptin®), que bloqueia o HER2, um receptor de fator de crescimento super-expresso em cerca de 20% dos cânceres de mama; Adcetris®, que é um conjugado de um anticorpo monoclonal que se liga ao CD30, uma molécula de superfície celular expressa pelas células de alguns linfomas, mas não encontrada nas células-tronco normais necessárias para repovoar a medula óssea; Alemtuzumabe (Campath-1H®), que se liga ao CD52, uma molécula encontrada nos linfócitos e esgota as células T e as células B, produziu remissão completa da leucemia linfocítica crônica e mostra-se promissor na prevenção da rejeição de transplantes renais; Lym-1 (Oncolym®), que se liga ao antígeno de histocompatibilidade codificado por HLA-DR que pode ser expresso em altos níveis nas células do linfoma; Ipilimumabe (Yervoy®), que atua para melhorar a resposta imune do próprio corpo a tumores; Vitaxina Liga-se a uma integrina vascular (alfa-v/beta-3) encontrada nos vasos sanguíneos dos tumores, mas não nos vasos sanguíneos que fornecem tecidos normais; Bevacizumabe (Avastin®), que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), impedindo a ligação ao seu receptor e é usado no tratamento de cânceres colorretais; Abciximabe (ReoPro®), que inibe a aglomeração de plaquetas, ligando os receptores em sua superfície que normalmente estão ligados pelo fibrinogênio.

[00739] Anticorpos terapêuticos adicionais que podem ser utilizados em combinação com os compostos da presente invenção, como aqui descrito, incluem um inibidor do receptor de prolactina (PRLR), por exemplo, conforme divulgado na Patente U.S.

7.867.493, um inibidor de HER3, por exemplo, conforme divulgado na Publicação PCT No. WO2012/022814, um inibidor de EGFR2 e/ou EGFR4, por exemplo, conforme divulgado na Publicação PCT WO2014/160160, um inibidor de M-CSF, por exemplo, conforme divulgado na Publicação PCT WO2004/045532, um anticorpo anti-APRIL, por exemplo, como divulgado na Patente US 8.895.705, ou um anticorpo anti-SIRP α ou anti-CD47, por exemplo, como divulgado em Patente U.S. 8.728.476 e Patente U.S. 8.562.997.

[00740] Em certa modalidade, os compostos da presente invenção, conforme descrito aqui, podem ser usados em combinação com um inibidor de ponto de verificação imune, como um inibidor de ponto de verificação imune selecionado do grupo que consiste em um antagonista da via CTLA-4, um antagonista da via PD-1, um antagonista da via Tim-3, um antagonista da via Vista, um antagonista da via BTLA, um antagonista da via LAG-3 e um antagonista da via TIGIT.

[00741] Em certa modalidade, os compostos da presente invenção são usados em combinação com agentes quimioterapêuticos (por exemplo, compostos farmacêuticos de pequenas moléculas). Assim, os métodos da presente divulgação envolvem ainda administrar ao sujeito uma quantidade eficaz de um ou mais agentes quimioterapêuticos como um tratamento adicional ou um tratamento combinado. Em certas modalidades, um ou mais agentes quimioterapêuticos são selecionados do grupo que consiste em sotrastaurina, nilotinibe, 5-(2,4-di-hidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida, dactolisib, 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-di-hidro-imidazo[4,5-c] quinolin-2-ona, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilureia, buparlisibe, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina -5-carboxamida, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-di-hidroisoquinolin-3 (4H)-ona, deferasirox, letrozol, (4S, 5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin] -6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-di-hidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona, 4-((2-(((1R,2R))-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d] tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida, mesilato de imatinibe, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-

ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida, ruxolitnibe, panobinostat, osilodrostat, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida, fosfato de sonidegibe, ceritinibe, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carboxamida, N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acet amida, encorafenib, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2-((5-((1R, 6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1] nonan-3-ilo)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carboxamida, binimetinibe, midostaurina, everolimus, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H)-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina, diaspartato de pasireotídeo, dovitinibe, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida, N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-4,6-diamina, 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)1,1-dióxido-1-il,5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilo)pirimidina-2,4-diamina, valsopodar e succinato de vatalanibe.

[00742] Em certa modalidade, os compostos da presente invenção são administrados em conjunto com uma ou mais vacinas destinadas a estimular uma resposta imune a um ou mais antígenos predeterminados. Exemplos de antígenos alvo que podem ser úteis na invenção incluem, mas não estão limitados a, antígenos tumorais: mesotelina, proteína associada ao tumor-1 de Wilms, incluindo a isoforma A; isoforma B, isoforma C; isoforma D, enzima quimiotróptica do estrato córneo e variantes et al., proteína A relacionada à cadeia MHC classe I e proteína B relacionada à cadeia MHC classe I, CCK-B, glipican-3, proteína semelhante à coactosina, antígeno de células-tronco da próstata, PAP, PSA, PSM, PSMA, STEAP, PCTA-1, PTI-1, prostase, proteinase 3, antígenos de testículos de câncer etc. Esta lista não pretende ser limitativa.

[00743] Administração e Dosagens

[00744] A administração dos compostos da presente invenção pode ser efetuada por qualquer método que permita a distribuição dos compostos no local da ação. Estes métodos incluem uma variedade de meios, incluindo, mas não se limitando a, não parenteralmente, parenteralmente, spray de inalação, topicamente ou retalmente em formulações contendo veículos, adjuvantes e veículos farmacologicamente aceitáveis. A "administração não parenteral" abrange as vias oral, bucal, sublingual, tópica, transdérmica, oftalmológica, ótica, nasal, retal, cervical, pulmonar, mucosa e vaginal. O termo parenteral, como utilizado neste documento, inclui, mas não se limita a, injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-arterial, intradérmica, intratecal e peridural com uma variedade de técnicas de infusão. A injeção intra-arterial e intravenosa como aqui utilizada inclui administração através de cateteres. A administração via stents intracoronários e reservatórios intracoronários também é contemplada. A administração intra-tumoral (diretamente na massa tumoral) ou peri-tumoral (em torno da massa tumoral) dos compostos da presente invenção pode ativar diretamente a DC infiltradas localmente, promover diretamente a apoptose das células tumorais ou sensibilizar as células tumorais a agentes citotóxicos.

[00745] Em uma modalidade, os compostos da presente invenção podem ser administrados por via oral. A administração oral pode envolver deglutição, de modo que o composto entre no trato gastrointestinal, ou administração bucal ou sublingual pode ser empregada pela qual o composto entra na corrente sanguínea diretamente da boca.

[00746] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo, em um órgão interno ou em um tumor. Os meios adequados para administração parenteral incluem intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intramuscular, intra-tumoral (diretamente na massa tumoral), peri-tumoral (ao redor da massa tumoral) e subcutânea. Os dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo microagulhas), injetores sem agulha e técnicas de infusão.

[00747] As dosagens podem variar dependendo da necessidade do paciente, da gravidade da condição que está sendo tratada e do composto específico que está sendo empregado. A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular pode ser

determinada por um versado na técnica médica. A dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções ao longo do dia ou por meio de fornecimento contínuo.

[00748] Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos são administrados em uma dosagem de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 500 mg/kg (por exemplo, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 200 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 150 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 5 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 0,5 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 0,1 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 150 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 5 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1 mg/kg; de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 0,5 mg/kg).

[00749] As dosagens anteriores podem ser administradas diariamente (por exemplo, em dose única ou em duas ou mais doses divididas) ou diariamente (por exemplo, a cada dois dias, a cada dois dias, a cada três dias, uma vez por semana, duas vezes por semana), uma vez a cada duas semanas, uma vez por mês).

[00750] Em algumas modalidades, o período de administração de um composto aqui descrito é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses ou mais. Em uma modalidade adicional, um período durante o qual a administração é interrompida é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses ou mais. Em uma modalidade, um composto terapêutico é administrado a um indivíduo por um período de tempo seguido por um período de tempo separado. Em outra modalidade, um composto terapêutico é administrado por um primeiro período e um segundo período após o primeiro período, com a administração interrompida durante o segundo período, seguido por um terceiro período em que a administração do composto terapêutico é iniciada e, em seguida, um quarto período após o terceiro período

em que a administração é interrompida. Num aspecto desta modalidade, o período de administração de um composto terapêutico seguido por um período em que a administração é interrompida é repetido por um período de tempo determinado ou indeterminado. Em uma modalidade adicional, um período de administração é por 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses ou mais. Em uma modalidade adicional, um período durante o qual a administração é interrompida é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses ou mais.

[00751] *Método de Fabricação*

[00752] Os compostos da invenção e seus intermediários podem ser preparados de várias maneiras conhecidas pelos versados na técnica da síntese orgânica. Exemplos não limitativos específicos estão ilustrados abaixo. É entendido por um versado na técnica que estes métodos são representativos e não são limitativos. Alguns dos compostos aqui descritos podem ser sintetizados por métodos descritos em US2015/0056224, WO2017/027645 ou WO2017/027646, cujo conteúdo de cada um deles é aqui incorporado por referência em sua totalidade. Os materiais de partida e os intermediários podem ser adquiridos de fontes comerciais ou podem ser feitos a partir de procedimentos conhecidos. O versado na técnica também reconhecerá que as condições e reagentes aqui descritos podem ser trocados com equivalentes reconhecidos na técnica alternativos.

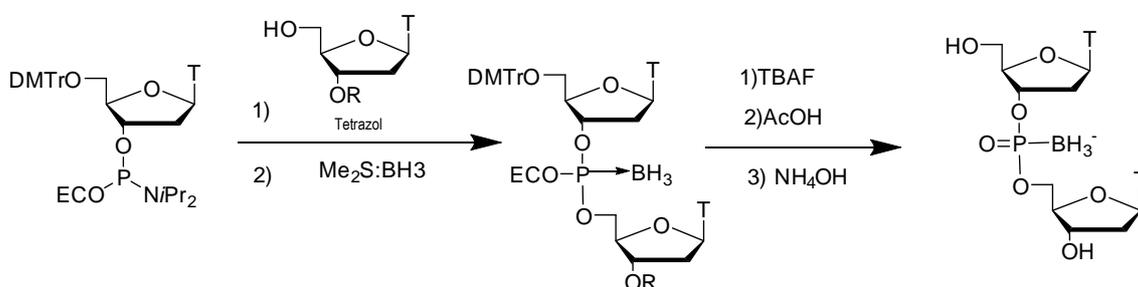
[00753] As variações dos exemplos fornecidos abaixo dentro do alcance de um versado na técnica e são consideradas como se encaixando dentro do âmbito da invenção como descrito e reivindicado aqui. O leitor reconhecerá que o versado na técnica, fornecido com a presente divulgação, será capaz de preparar e usar a invenção sem exemplos exaustivos.

[00754] Síntese geral de boranofosfatos

[00755] Os métodos sintéticos gerais para boranofosfatos podem ser encontrados em Chem. Rev. **2007**, *107*, 4746-4796, que é aqui incorporado por referência. A síntese do boranofosfato através da fosforamidita está bem documentada. Um exemplo é descrito como Esquema 1.

[00756] A reação do fosforamidito do 5'-DMTr-nucleosídeo com um nucleosídeo 5'-OH livre na presença de 1*H*-tetrazole pode resultar na formação de um triéster de fosfito intermediário, que pode ser convertido no boranofosfato de dinucleosídeo (boranofosfotriéster) por oxidação com dimetil sulfeto borano.

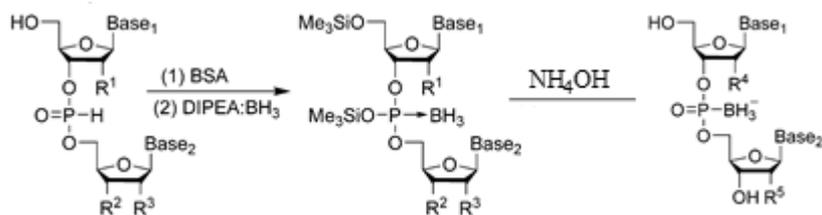
[00757] **Esquema 1. Síntese de Boranofosfato de Dinucleosídeo**



[00758] Jin, Y.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6429 (Esquema 1).

[00759] Os boranofosfatos também podem ser sintetizados através do H-fosfonato. Como ilustrado nos Esquemas 2A e 2B, a conversão do diéster de H-fosfonato em um triéster de fosfito ativado pode ser alcançada por sililação com BSA, boronação *in situ* com excesso de DIPEA: BH₃ ou BH₃.SMe₂ pode resultar na formação de boranofosfotriéster. O diéster de boranofosfato de dinucleosídeo desejado pode ser obtido após a remoção dos grupos de proteção por NH₄OH.

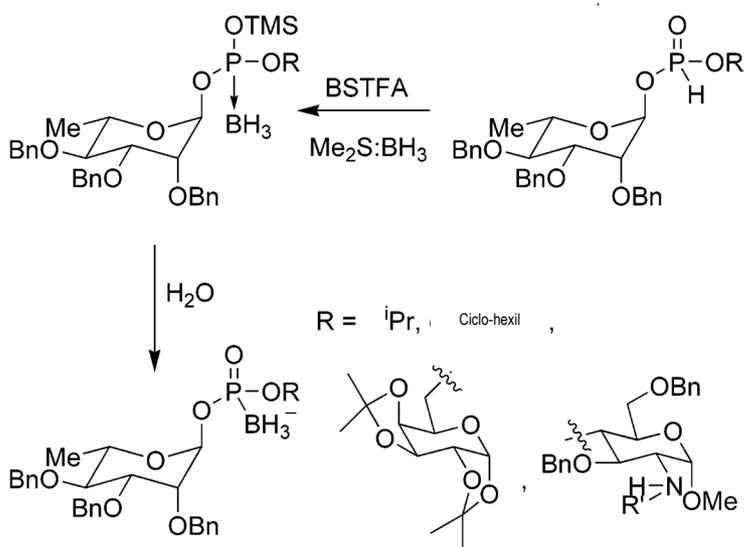
[00760] **Esquema 2A. Síntese de Boranofosfato e Dinucleosídeo via H-fosfonato**



Dímero	Base ₁	Base ₂	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a: T ^b _p T	T	T	H	OAc	H	H	H
b: U ^b _p U	U	U	OTBDMS	OBz	OBz	OH	OH
c: U ^b _p A	U	A	OTBDMS	OAc	OAc	OH	OH

[00761] He, K. Z.; Sergueev, D. S.; Sergueeva, Z. A.; Shaw, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4601. (Esquema 2A)

[00762] **Esquema 2B.** Síntese de Boranofosfato e Dinucleosídeo via H-fosfonato



[00763] Prosperi, D.; Panza, L.; Poletti, L.; Lay, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4811. (Esquema 2B).

[00764] Com base na literatura como mencionado acima, as rotas sintéticas gerais para boranofosfatos contendo ligação internucleotídica fosfodiéster (2'-5')(3'-5') (denotada como 2',3') são mostradas abaixo (Esquemas 3-8). Se a ligação 2'-5' 'do dinucleotídeo de 2',3'-cíclico for boranofosfato, a rota sintética proposta é mostrada no Esquema 3 ou no Esquema 4, enquanto que no caso do boranofosfato como ligação 3'-5' de dinucleotídeo de 2',3'-cíclico, a rota sintética proposta é mostrada no Esquema 5 ou Esquema 6, cada rota sintética pode fornecer quatro isômeros. Os nucleotídeos cíclicos com duas ligações internucleotídicas de boranofosfatos também podem ser alcançados conforme descrito nos Esquemas 7 e 8.

[00765] As vias sintéticas gerais para os boranofosfatos de dinucleotídeos 3',3'-cíclicos são mostrados nos Esquemas 9-12. Os nucleotídeos cíclicos que contêm uma ligação internucleotídica de boranofosfato são obtidos através das rotas sintéticas, como ilustrado no Esquema 9 ou Esquema 10, no caso de dois boranofosfatos, o método sintético é detalhado no Esquema 11 e Esquema 12. Os boranofosfatos de dinucleotídeos cíclicos que incluem uma ligação amino ligada à posição 3' ou 5' da fração ribose são sintetizados como representado nos Esquemas 13, 14 e 15, respectivamente.

[00766] As rotas sintéticas gerais para os boranofosfatos de dinucleotídeos 2',2'-cíclicos são mostrados nos Esquemas 16 e 17.

[00767] Os métodos sintéticos dos tiofosfatos ou fosfatos de dinucleotídeos cíclicos são mostrados nos Esquemas 18, 19 e 20.

[00768] Nos Esquemas 3-20, quando apropriado, as seguintes definições se aplicam:

[00769] Z_1 e Z_2 são selecionados independentemente de O, S e C;

[00770] CE é $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

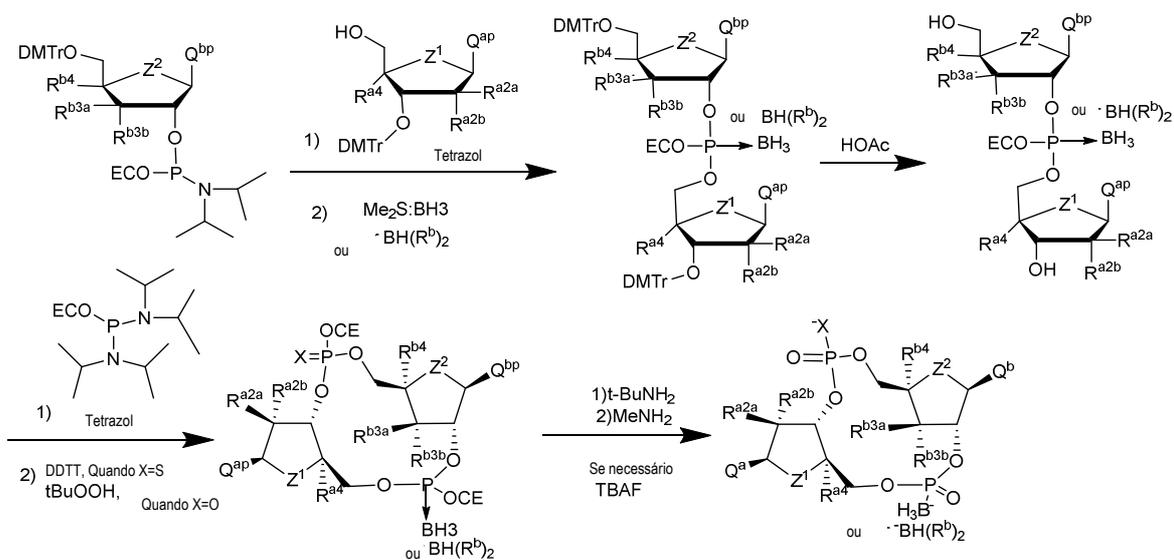
[00771] Q^a , Q^b = nucleobases; e

[00772] Q^{ap} significa nucleobase protegida Q^a e Q^{bp} significa nucleobase protegida Q^b .

[00773] **Método 1**

[00774] Um método para a preparação dos compostos da presente divulgação é descrito no Esquema 3. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino (se disponível) é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamídita na posição 2'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 2-fosforamídito pode ser reagido com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo modificado ou tio-nucleosídeo para dar um triéster de fosfito, que pode ser convertido ao boranofosfato de dinucleosídeo (boranofosfotriéster) por oxidação com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser imediatamente oxidado por DDTT ou peróxido de *terc*-butil. O tratamento com *terc*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00775] **Esquema 3. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



[00776]

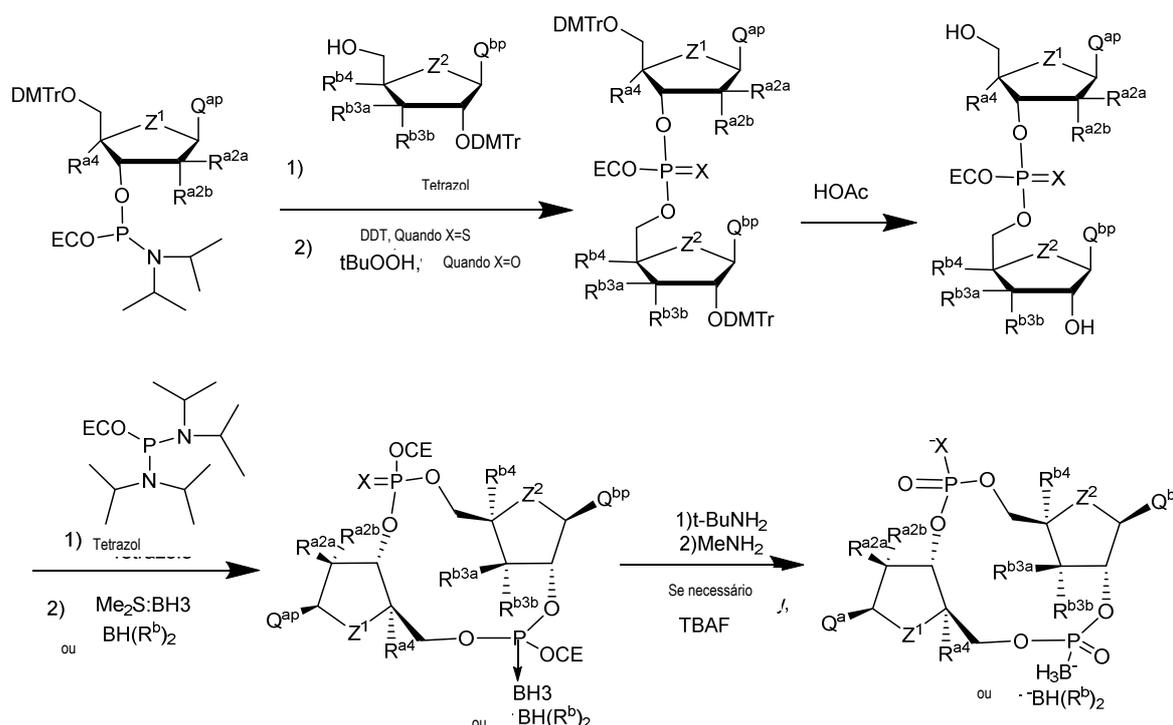
Método 2

[00777]

Outra maneira de preparar o composto acima é detalhada no Esquema 4. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode ser oxidado com DDTT ou *terc*-butil peróxido. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. O tratamento com *terc*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00778]

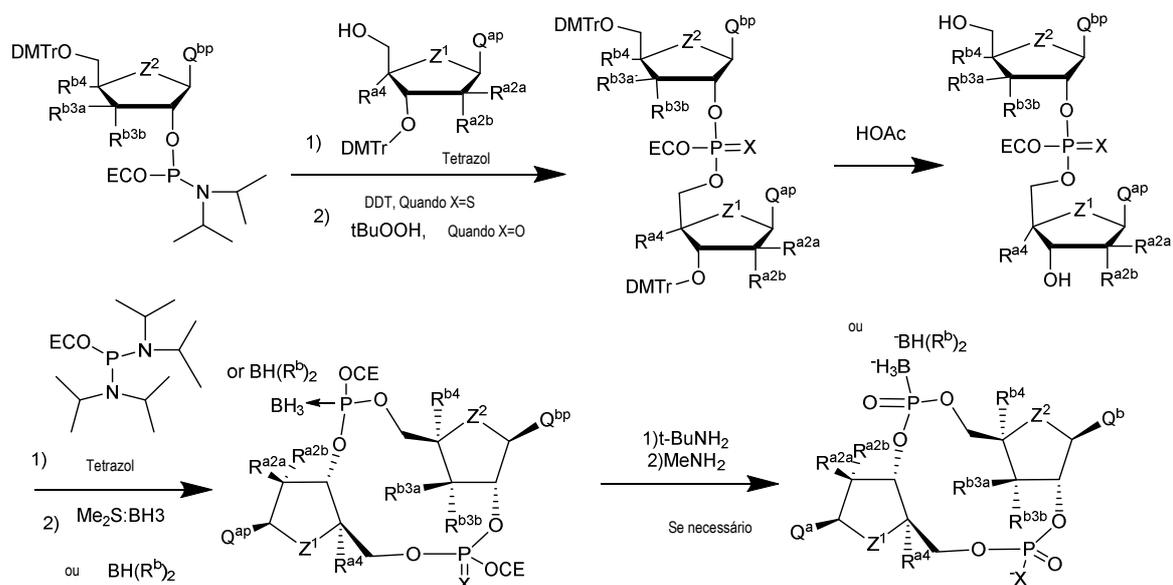
Esquema 4. Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00779] **Método 3**

[00780] Um exemplo para a preparação de compostos da divulgação é detalhado no Esquema 5. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino (se disponível) é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 2'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 2-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode ser oxidado com DDTT ou terc-butil peróxido. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou BH(R^b)₂. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00781] **Esquema 5. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



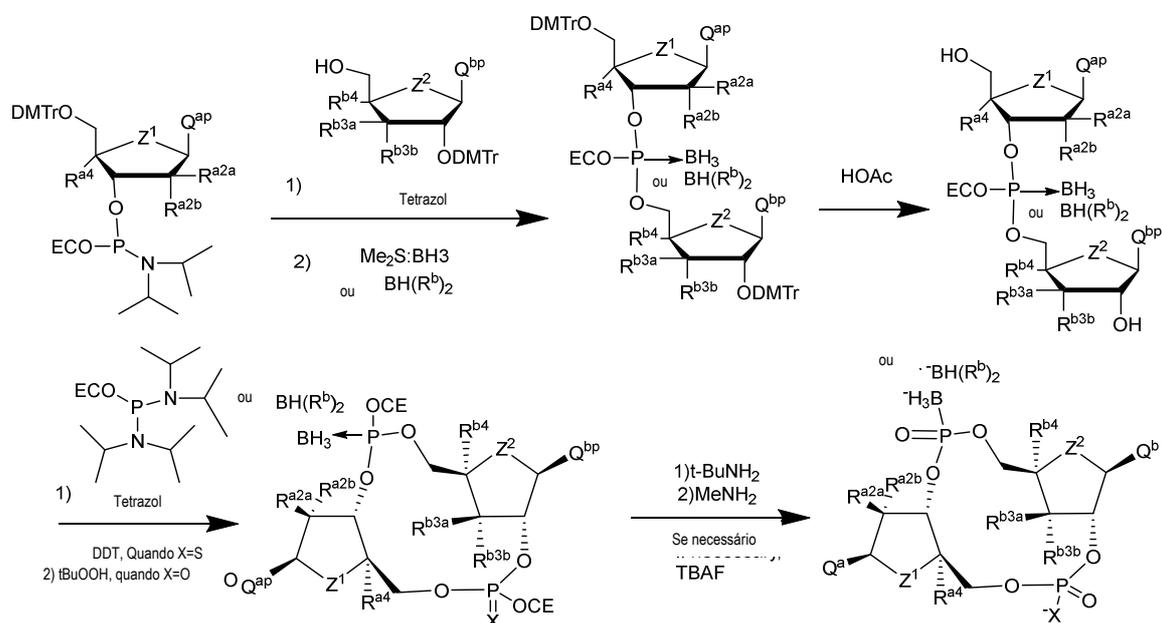
[00782]

Método 4

[00783]

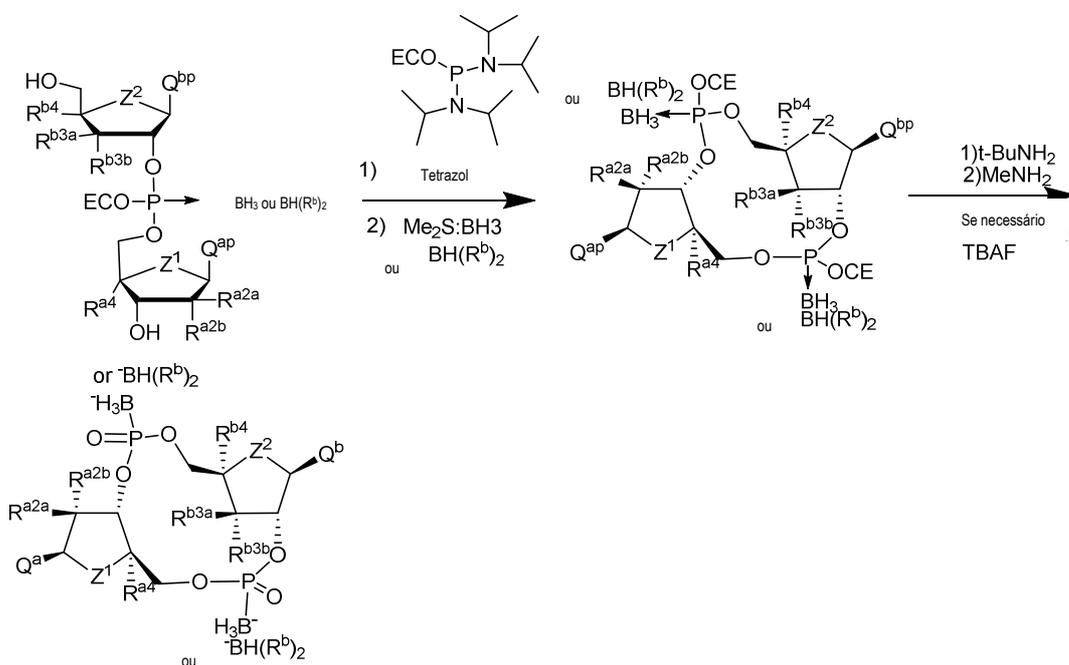
Outra maneira de preparar o composto acima é detalhada no Esquema 6. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode então ser oxidado com dimetilssulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. Após a remoção do DMTr sob condição ácida, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado é então reagido com DDTT ou peróxido de terc-butil. O tratamento com *terc*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00784]

Esquema 6. Síntese de dinucleotídeos cíclicos

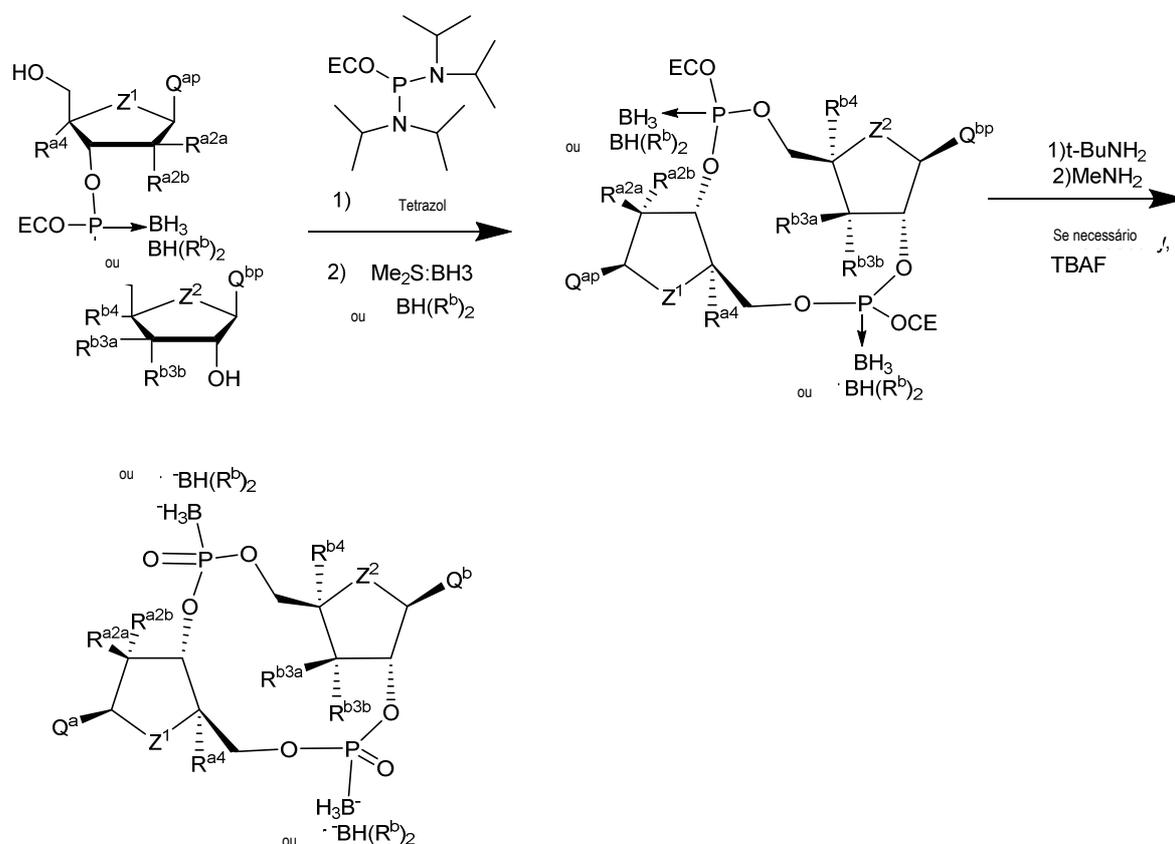
[00785] **Método 5**

[00786] Um exemplo para a preparação dos compostos da divulgação é detalhado no Esquema 7. O intermediário dinucleotídeo, que pode ser sintetizado como mostrado no Esquema 3, pode ser ciclizado na presença de 3-((bis(diisopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00787] **Esquema 7. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**[00788] **Método 6**

[00789] Outra maneira de preparar o composto acima é detalhada no Esquema 8. O dinucleotídeo, que pode ser sintetizado como mostrado no Esquema 6, pode seguir o mesmo esquema sintético como mostrado no Esquema 7 para preparar os dinucleotídeos cíclicos.

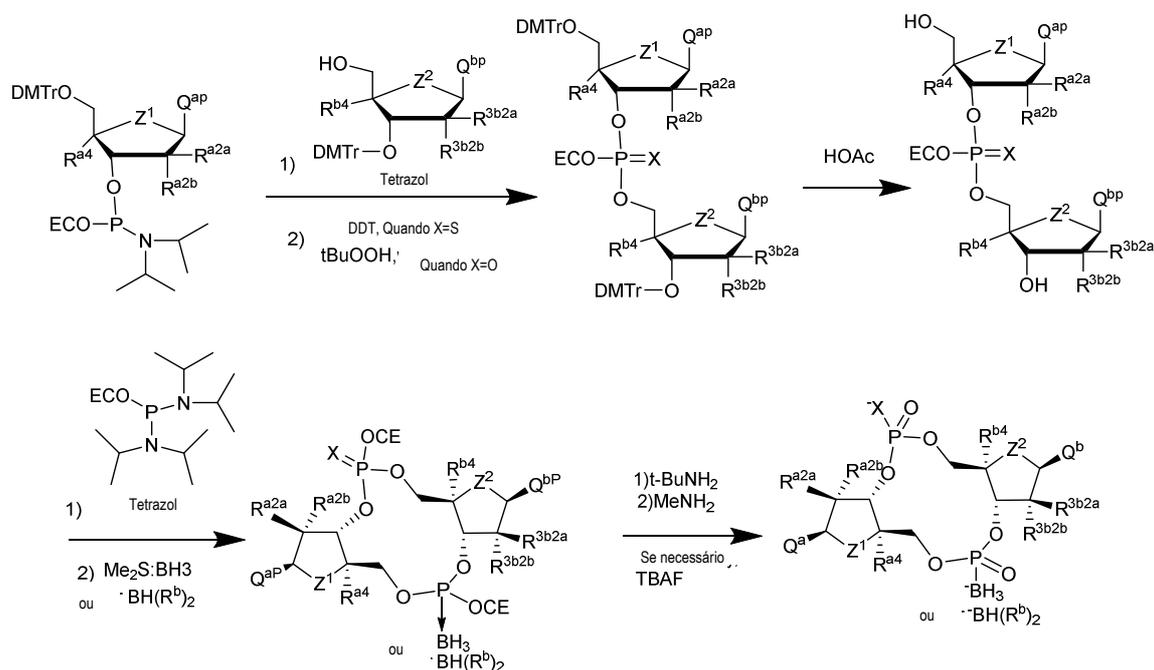
[00790] **Esquema 8. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



[00791] **Método 7**

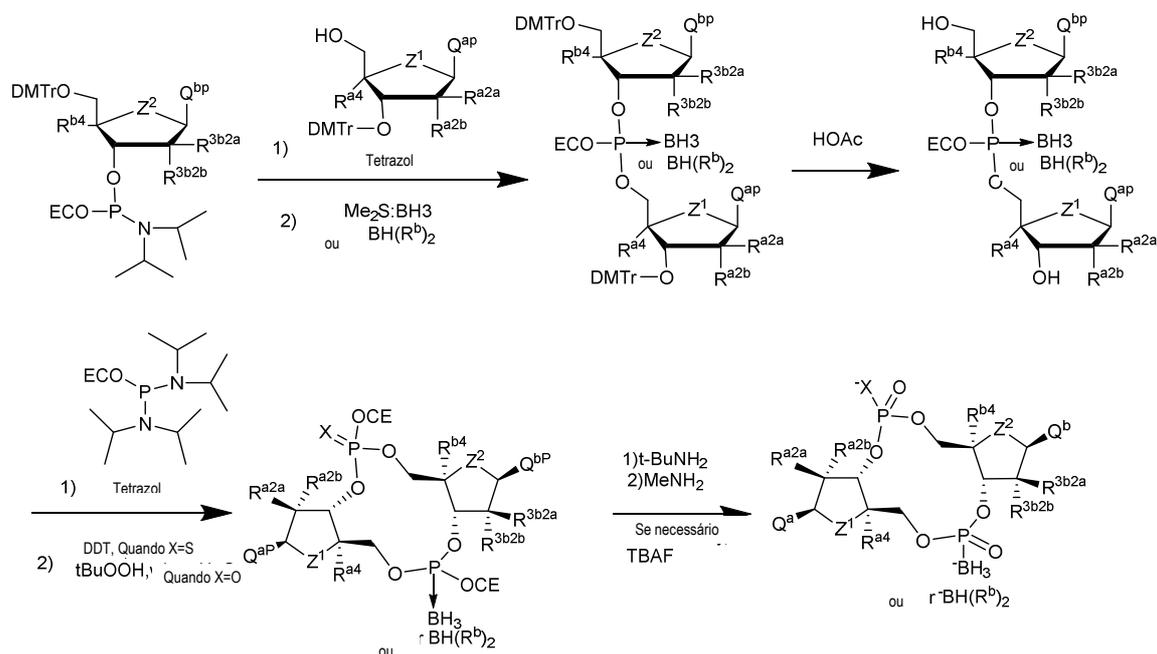
[00792] Um exemplo para a preparação dos compostos da divulgação é detalhado no Esquema 9. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino (se disponível) é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 3'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode ser oxidado com DDTT ou *tert*-butil peróxido. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00793] **Esquema 9. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**

[00794] **Método 8**

[00795] Outra maneira de preparar o composto acima é detalhada no Esquema 10. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que é então oxidado com dimetilssulfeto-borano ou BH(R^b)₂. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com DDTT ou peróxido de *tert*-butil. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

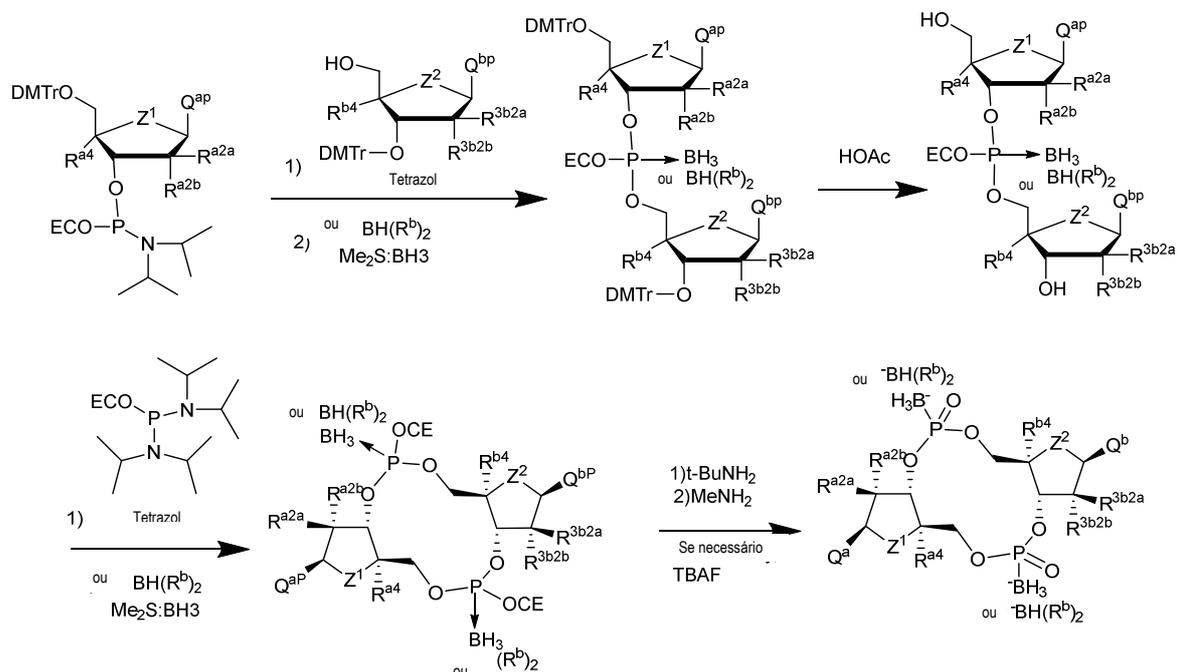
[00796] **Esquema 10.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00797] **Método 9**

[00798] Um exemplo para a preparação de compostos da divulgação é detalhado no Esquema 11. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 3'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode então ser oxidado com dimetilssulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. O tratamento com *terc*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

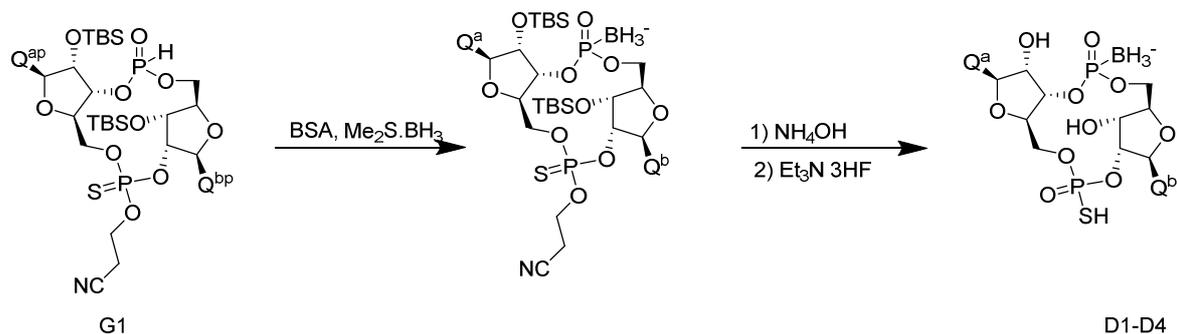
[00799] **Esquema 11.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00800] **Método 10**

[00801] Outra maneira de produzir 2',3'-boranofosfatos é ilustrada como no Esquema 12. G1 foi preparado como relatado em WO2014/189805A1. O diéster do H-fosfonato pode ser convertido em um triéster de fosfito ativado por sililação com BSA. Boronação *in situ* com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ pode resultar na formação de boranofosfotriéster e tratamento com NH_4OH seguido pelo ânion flúor pode fornecer diésteres de boranofosfato de dinucleotídeo.

[00802] **Esquema 12. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



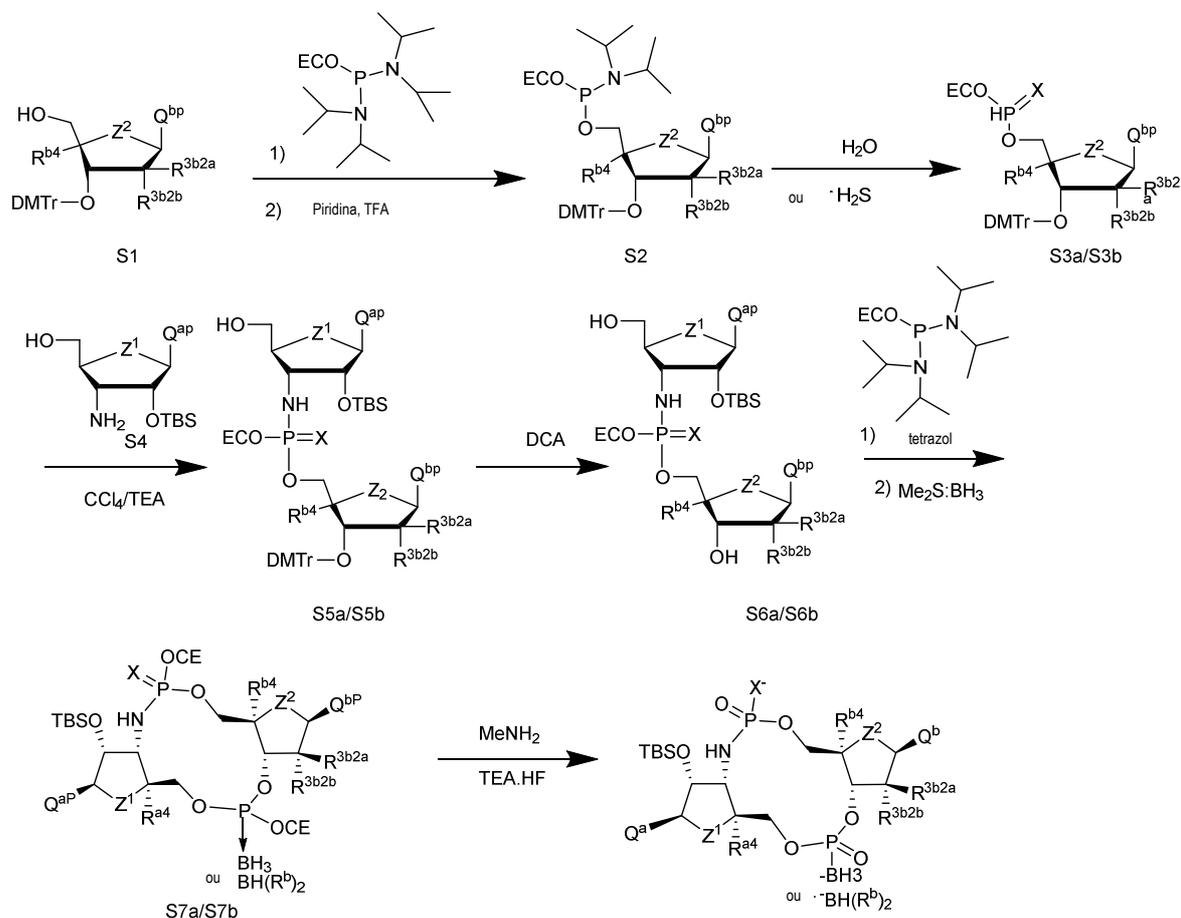
[00803] Q^{ap} , Q^{bp} = nucleobases protegidas, das quais o grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil.

[00804] Q^{a} , Q^{b} = nucleobases cujo grupo amino é substituído por alquil ou benzil.

[00805] **Método 11**

[00806] O Esquema 13 representa um exemplo de sintetização de boranofosfatos de dinucleotídeo cíclicos, como aqui divulgado, que inclui uma ligação amino ligada à posição 3' da porção ribose. A sequência pode ser iniciada com o tratamento do composto S1 com 3-((bis(di-isopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila na presença de trifluoroacetato de piridina para fornecer fosforamidito S2. O tratamento subsequente com água ou sulfeto de hidrogênio pode resultar em fosfonato S3a ou fosfonotioato S3b, respectivamente. O composto S4 pode então ser combinado com qualquer um dos compostos S3a ou S3b na presença de trietilamina em tetracloreto de carbono para gerar fosforamidato S5a ou fosforamidotioato S5b, respectivamente. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode então reagir com dimetil sulfeto-borano. O tratamento com o complexo metilamina e trietilamina-fluoreto de hidrogênio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

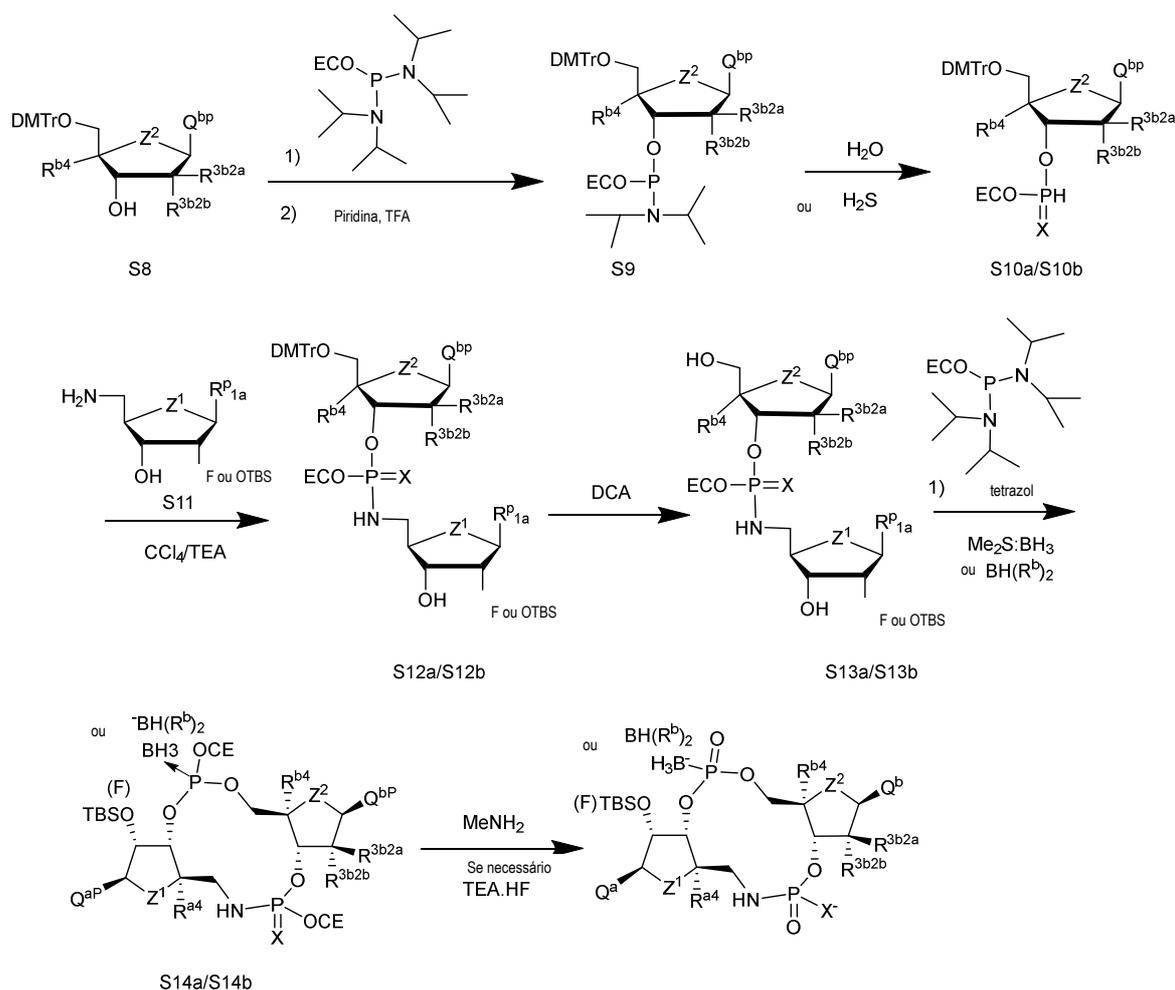
[00807] **Esquema 13.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00808] **Método 12**

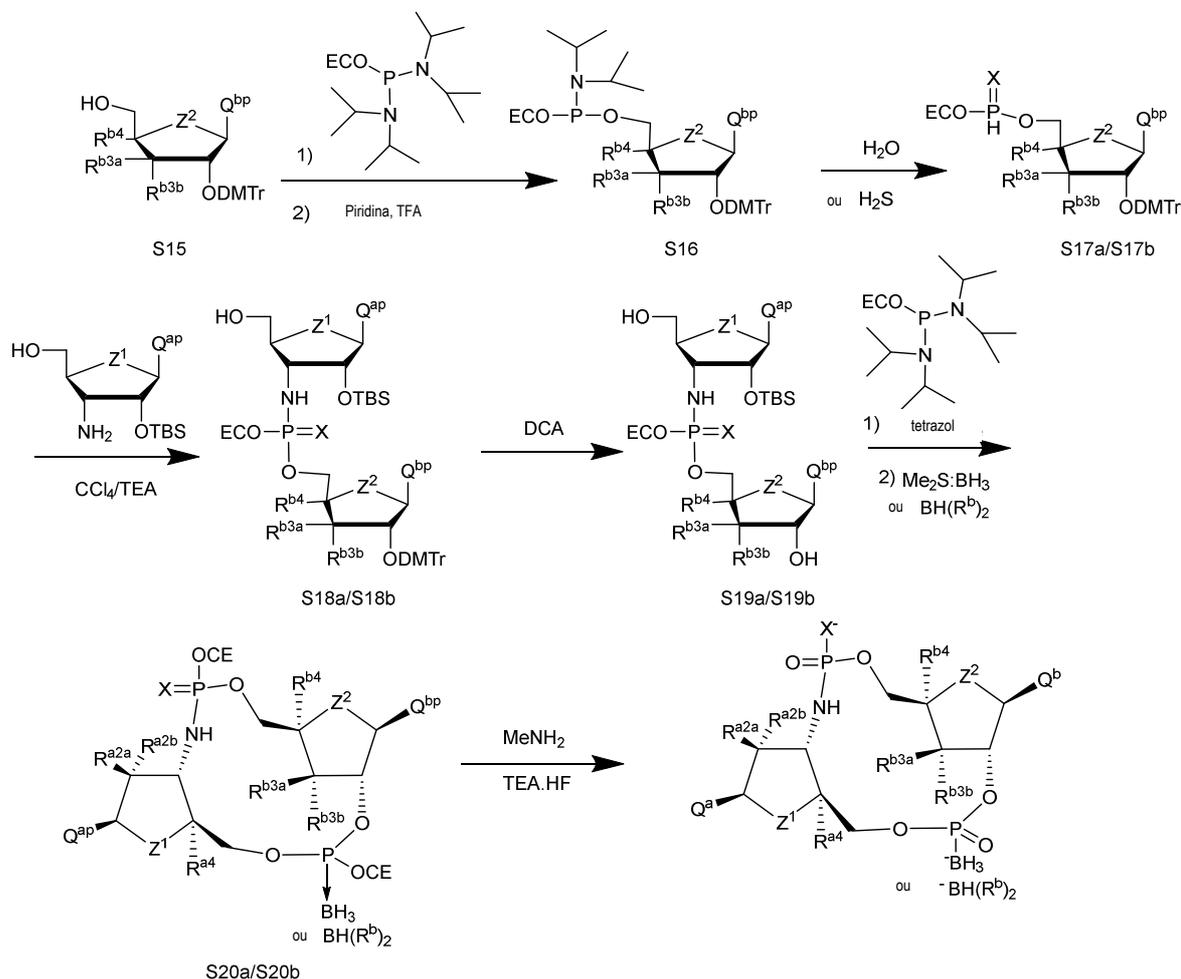
[00809] O Esquema 14 representa um exemplo para sintetização de boranofosfatos de dinucleotídeo cíclicos, como aqui divulgado, que inclui uma ligação amino ligada à posição 5' da porção ribose. A sequência pode ser iniciada com o tratamento do composto S8 com 3-((bis(di-isopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila na presença de trifluoroacetato de piridina para fornecer fosforamidito S9. O tratamento subsequente com água ou sulfeto de hidrogênio pode resultar em fosfonato S10a ou fosfonotioato S10b, respectivamente. O composto S11, que pode ser sintetizado como relatado em WO2017/123669, pode então ser combinado com qualquer um dos compostos S10a ou S10b na presença de trietilamina no tetracloreto de carbono para gerar fosforamidato S12a ou fosforamidotioato S12b, respectivamente. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode então reagir com dimetil sulfeto-borano. O tratamento com o complexo metilamina e trietilamina-fluoreto de hidrogênio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00810] **Esquema 14.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



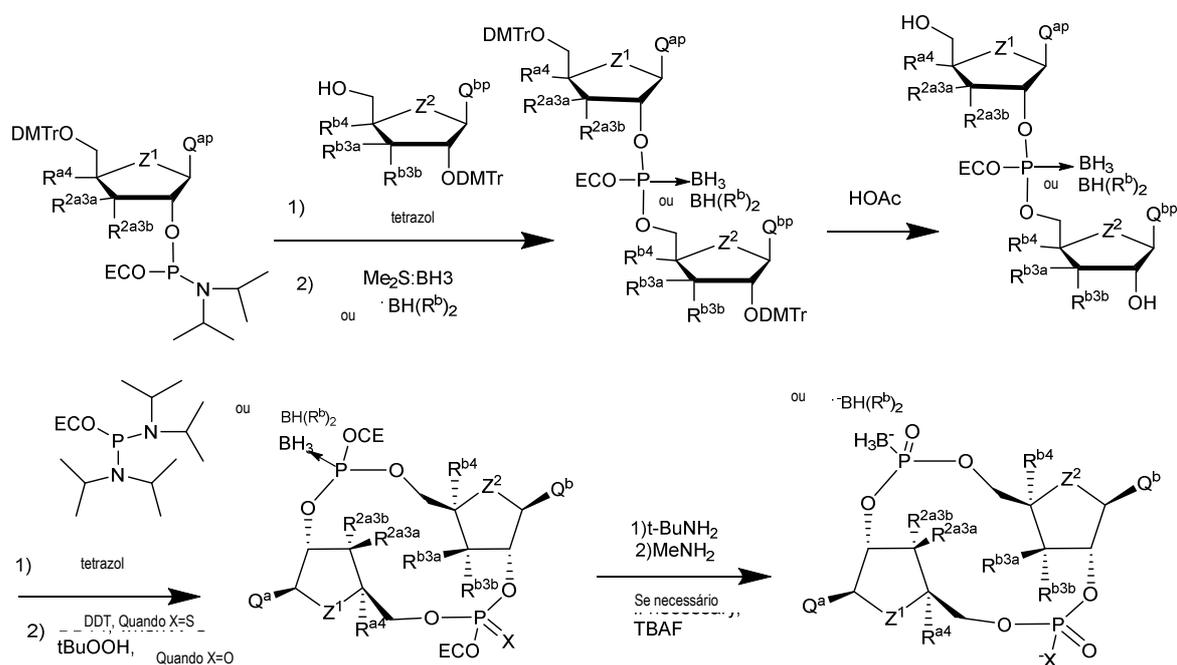
[00811] **Método 13**

[00812] O Esquema 15 representa um exemplo de sintetização de boranofosfatos de dinucleotídeo cíclicos, como aqui divulgado, que inclui uma ligação amino ligada à posição 3' da porção ribose. A sequência pode ser iniciada com o tratamento do composto S15 com 3-((bis(di-isopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila na presença de trifluoroacetato de piridina para fornecer fosforamidito S16. O tratamento subsequente com água ou sulfeto de hidrogênio pode resultar em fosfonato S17a ou fosfonotioato S17b, respectivamente. O composto S4 pode então ser combinado com qualquer um dos compostos S17a ou S17b na presença de trietilamina em tetracloreto de carbono para gerar fosforamidato S18a ou fosforamidotioato S18b, respectivamente. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode então reagir com dimetil sulfeto-borano. O tratamento com o complexo metilamina e trietilamina-fluoreto de hidrogênio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

[00813] **Esquema 15. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**[00814] **Método 14**

[00815] Um exemplo para a preparação de compostos da divulgação é detalhado no Esquema 16. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 2'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 2-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode então ser oxidado com dimetilssulfeto-borano ou $BH(R^b)_2$. Após a remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com DDTT ou peróxido de *tert*-butil. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

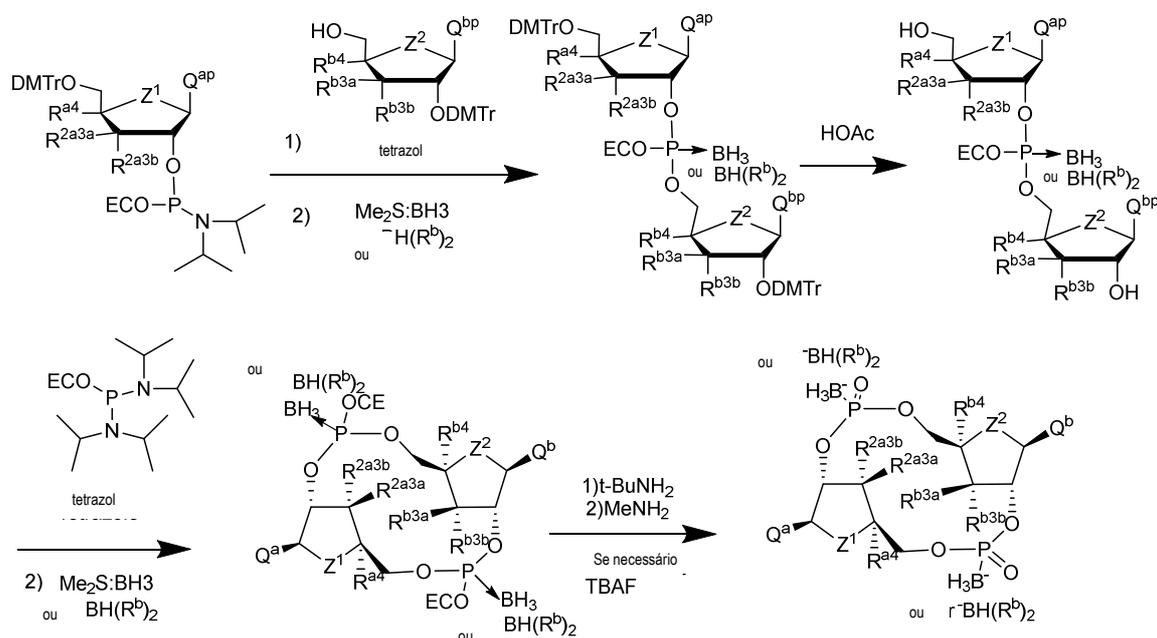
[00816] **Esquema 16. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



[00817] **Método 15**

[00818] Um método para a preparação de exemplos da divulgação é detalhado no Esquema 17. A sequência começa com ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 2'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 2-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo modificado para dar um triéster de fosfito, que pode então ser oxidado com dimetilssulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. Após a remoção do DMTr sob condição ácida, a ciclização pode ser alcançada na presença de 3-((bis(di(isopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila). O produto ciclizado pode ser reagido com dimetil sulfeto-borano ou $\text{BH}(\text{R}^b)_2$. O tratamento com *tert*-butil amina e metil amina ou hidróxido de amônio pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos.

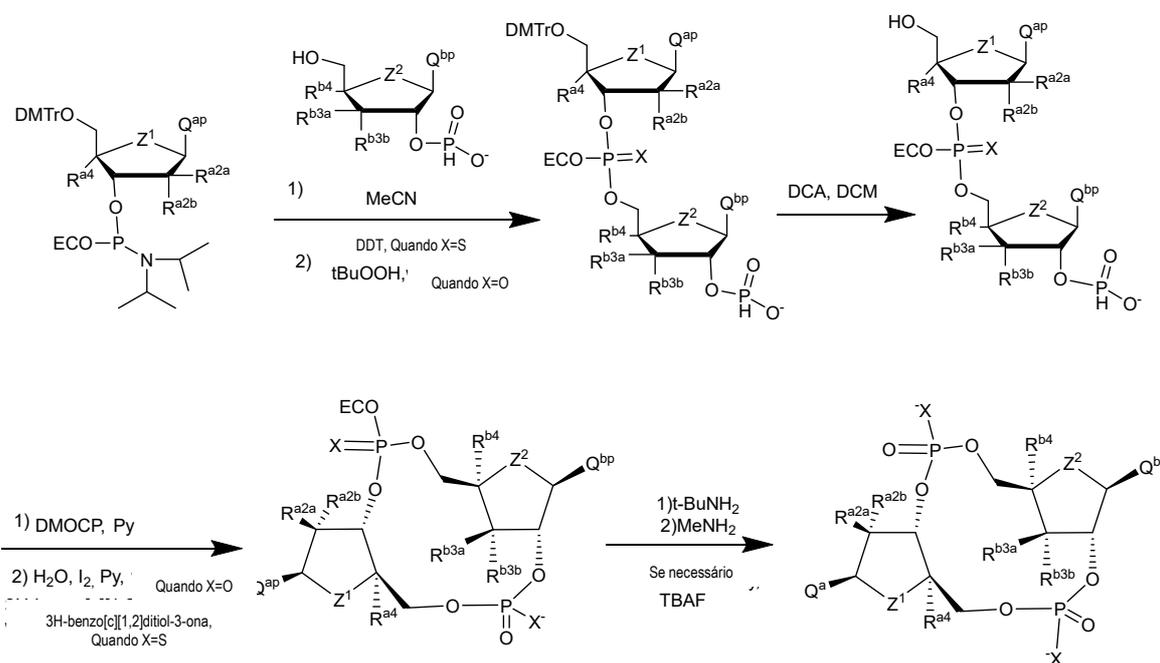
[00819] **Esquema 17. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**



[00820] **Método 16**

[00821] Um exemplo para a preparação dos compostos da divulgação é detalhado no Esquema 18. A sequência começa com ribo-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 3'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo contendo 2'-H-fosfonato modificado para dar um triéster de fosfito, que pode ser oxidado por DDTT ou terc-butil peróxido. Após remoção do DMTr sob condição acídica, a ciclização pode ser alcançada na presença de 2-cloro-5, 5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinano 2-óxido. O produto ciclizado pode então reagir imediatamente com 3H-benzo[c][1,2]ditiol-3-ona ou iodo aquoso. O tratamento com t-butilamina e metilamina mais ânion fluoreto, no caso de ser usada proteção silil, pode fornecer os dinucleotídeos cíclicos desejados.

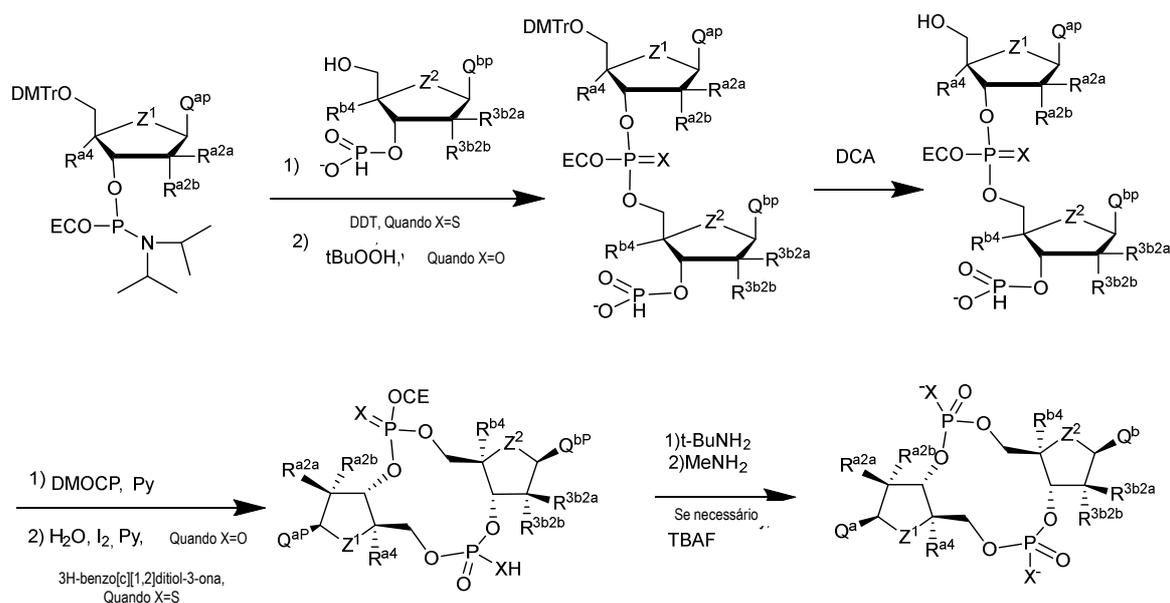
[00822] **Esquema 18.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00823] **Método 17**

[00824] Um exemplo para a preparação de compostos da divulgação é detalhado no Esquema 19. A sequência começa com ribo-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 3'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo contendo 3'-H-fosfonato modificado para dar um triéster de fosfito, que pode então ser oxidado por DDTT ou terc-butil peróxido. Após remoção do DMTr sob condição ácida, a ciclização pode ser alcançada na presença de 2-cloro-5, 5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinano 2-óxido. O produto ciclizado pode reagir imediatamente com 3H-benzo[c][1,2]ditiol-3-ona ou iodo aquoso. O tratamento com t-butilamina e metilamina mais ânion fluoreto, caso a proteção siliil possa fornecer os dinucleotídeos cíclicos desejados.

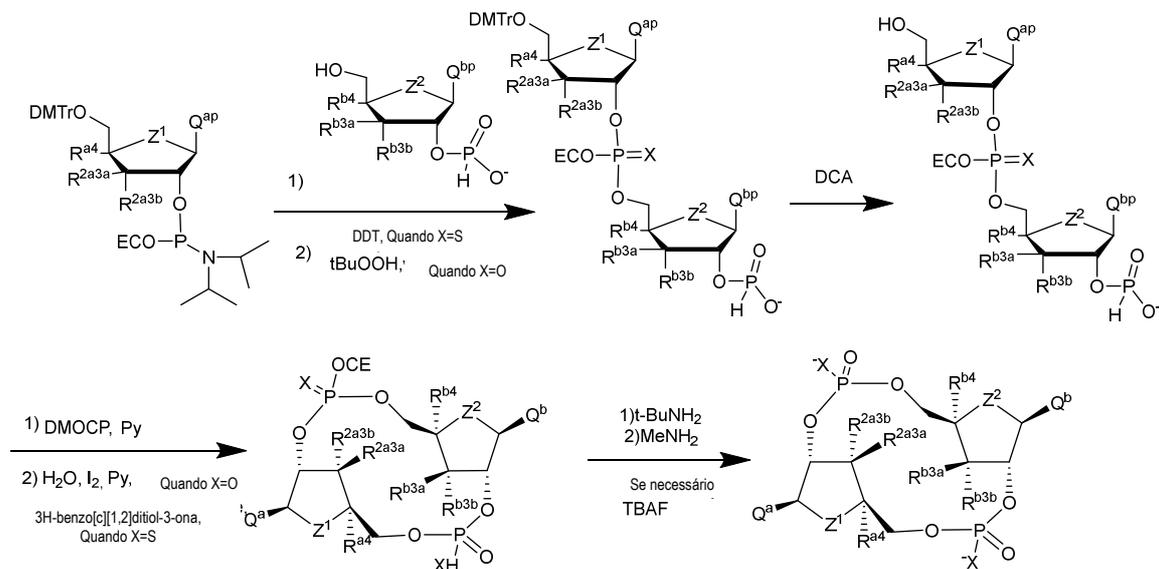
[00825] **Esquema 19.** Síntese de dinucleotídeos cíclicos



[00826] **Método 18**

[00827] Um exemplo para a preparação dos compostos da divulgação é detalhado no Esquema 20. A sequência começa com ribo-nucleosídeo modificado com uma nucleobase cujo grupo amino é adequadamente protegido com um grupo alquil ou fenil carbonil, uma funcionalidade fosforamidita na posição 2'-O e éter DMTr na posição 5'-O. O 3-fosforamidito do ribo-nucleosídeo totalmente protegido pode ser feito reagir com 5'-hidroxil do segundo ribo-nucleosídeo ou tio-nucleosídeo contendo 2'-H-fosfonato modificado para dar um triéster de fosfito, que pode ser oxidado por DDTT ou terc-butil peróxido. Após remoção do DMTr sob condição ácida, a ciclização pode ser alcançada na presença de 2-cloro-5, 5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinano 2-óxido. O produto ciclizado pode reagir imediatamente com 3H-benzo[c][1,2]ditiol-3-ona ou iodo aquoso. O tratamento com t-butilamina e metilamina mais ânion fluoreto, caso a proteção silil possa fornecer os dinucleotídeos cíclicos desejados.

[00828] **Esquema 20. Síntese de dinucleotídeos cíclicos**

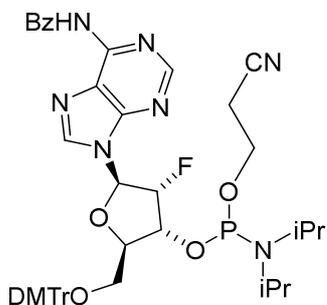


[00829] EXEMPLOS

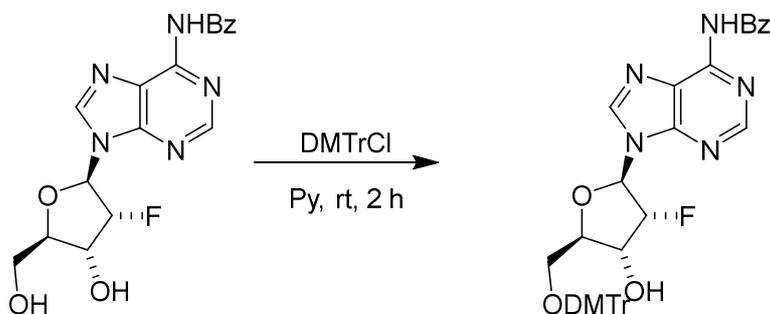
[00830] Abreviações: DCA = ácido dicloroacético. DDTT = 3-((N,N-dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazole-5-tiona. DCM = CH_2Cl_2 = diclorometano. OCE = $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. MeCN = acetonitrila. MeOH = metanol. NH_4OAc = acetato de amônio. TBS = terc-butildimetilsilil. TMSCl = cloreto de trimetilsilil. THF - tetra-hidrofurano DMTr = 4,4'-dimetoxitritil. BSA = N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. DDTT = 3-((N,N-dimetil-aminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazole-5-tiona. DMTrCl = cloreto de 4,4'-dimetoxitritil.

[00831] Preparações de intermediário

[00832] **Exemplo i:** Preparação de (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il-(2-cianoetil) di-isopropilfosforamidito (**1a**)

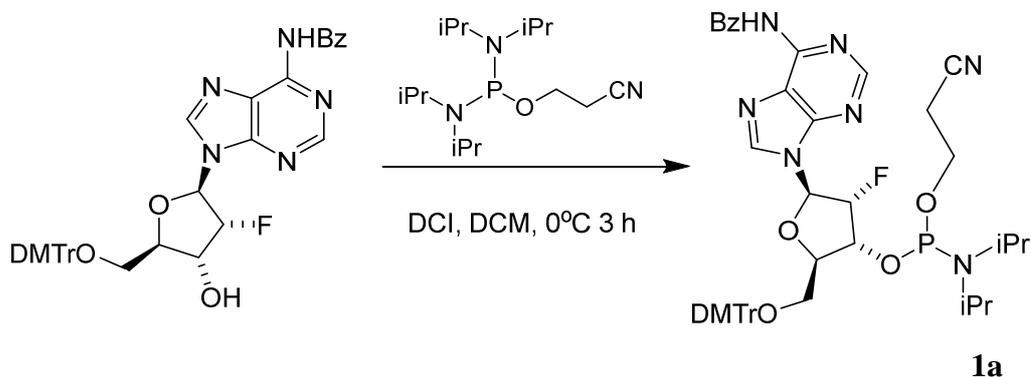
**1a**

[00833] Etapa 1: Síntese de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida.



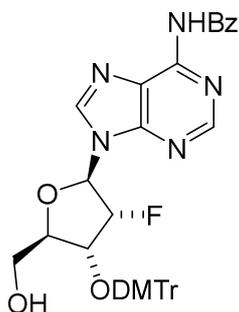
[00834] N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (5,0 g, 13,4 mmol, 1,0 eq) foi co-evaporado com piridina (30 mL). Foi adicionado DMTrCl (6,81 g, 20,1 mmol, 1,5 eq) a uma solução de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (5,0 g, 13,4 mmol, 1,0 eq) em piridina (35 mL) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas. Duas reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então diluídas com DCM (15 mL), a camada orgânica foi lavada com solução sat.NaHCO₃ (20 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:acetato de etil = 10:1 a 1:2) para dar o composto N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (16,0 g, 22,5 mmol, 83,9% de rendimento, 95% de pureza) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 676,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,27 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06 (br d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,33 (br d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 7H), 6,82 (dd, *J* = 6,1, 8,6 Hz, 4H), 6,45 (d, *J* = 20,0 Hz, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 2H), 4,97 - 4,75 (m, 1H), 4,15 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,35 - 3,22 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -201,14 (s, 1F).

[00835] Etapa 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il-(2-cianoetil) diisopropilfosforamidito (**1a**)

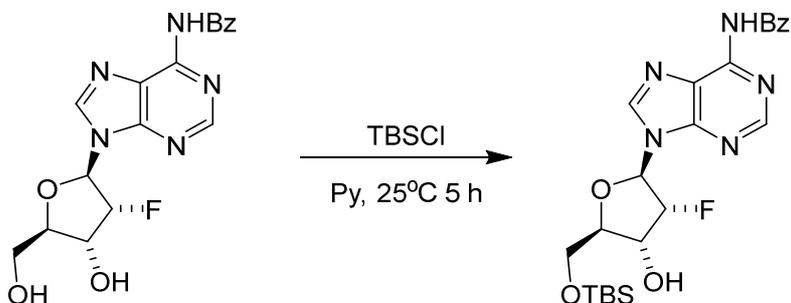


[00836] 3-((Bis(di-isopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila (6,42 g, 21,3 mmol, 6,77 mL, 1,8 *eq*) foi adicionado a uma solução de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (8,0 g, 11,8 mmol, 1,0 *eq*) em DCM (42 mL) a 0°C seguido por DCI (2,24 g, 18,9 mmol, 1,6 *eq*). A mistura foi aquecida a 25°C e agitada durante 3 horas. Duas reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então diluídas com DCM (150 mL), a camada orgânica foi lavada com sat.NaHCO₃ (200 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto **1a** (18,0 g, 18,5 mmol, rendimento de 78,1%, pureza de 90%) como um sólido branco. LCMS (ES, *m/z*) 876,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,30 (br s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 2,9, 10,1 Hz, 2H), 8,07 (br d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (br dd, *J* = 2,6, 7,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 7H), 6,85 - 6,74 (m, 4H), 6,59 - 6,44 (m, 1H), 6,02 - 5,81 (m, 1H), 5,43 - 5,13 (m, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 3,65 - 3,54 (m, 3H), 3,49 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,23 (dt, *J* = 4,9, 11,0 Hz, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 12H) ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -199,12 (br dd, *J* = 8,9, 77,0 Hz, 1F) ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 149,58 (br dd, *J* = 7,8, 13,7 Hz, 1P).

[00837] **Exemplo ii:** Preparação de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(Bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**1b**)

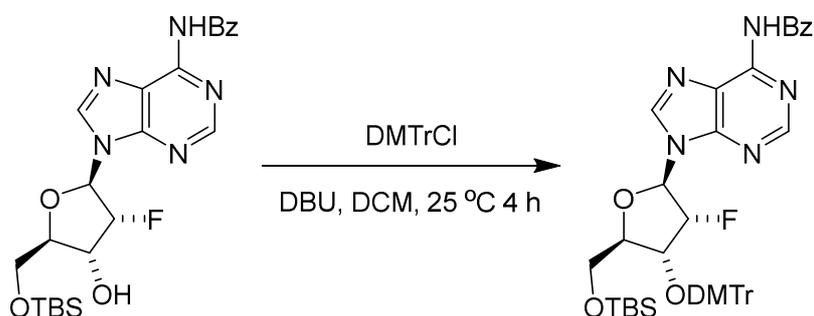
**1b**

[00838] Etapa 1: Síntese de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida



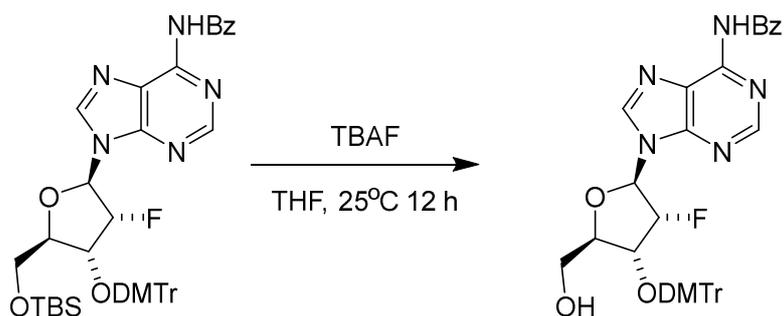
[00839] Foi adicionado TBSCl (3,03 g, 20,1 mmol, 2,46 mL, 1,5 eq) a uma solução de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamidem (5,0 g, 13,4 mmol, 1,0 eq) em piridina (35 mL) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 5 horas. Duas reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então diluídas com DCM (45 mL) e a camada orgânica foi lavada com solução sat. sat.NaHCO₃ (40 mL) e salmoura (30 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (16,0 g, bruto) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 488,2 (M+H)⁺.

[00840] Etapa 2: Síntese de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida



[00841] DMTrCl (6,78 g, 20,0 mmol, 1,5 *eq*) foi adicionado a uma solução de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (6,5 g, 13,3 mmol, 1,0 *eq*) em DCM (42 mL) a 25°C, seguido por DBU (4,06 g, 26,66 mmol, 4,02 mL, 2,0 *eq*). A mistura foi agitada a 25°C durante 4 horas. Duas reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então diluídas com DCM (45 mL), a camada orgânica foi lavada com solução sat.NaHCO₃ (40 mL) e salmoura (30 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar N-(9-((2R,3R,4R, 5R)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetra-hidrofurano-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (30,0 g, bruto) como um sólido amarelo. LCMS (ES, *m/z*) 790,3 (M+H)⁺.

[00842] Etapa 3: Síntese de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**1b**)

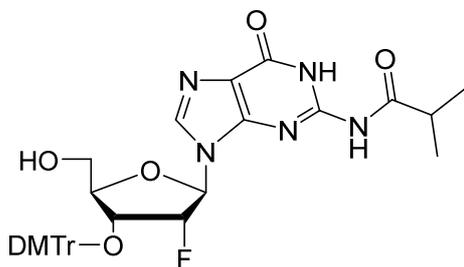


1b

[00843] Foi adicionado TBAF (1 M, 26,6 mL, 2 *eq*) a uma solução de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil) - 3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (10,5 g, 13,3 mmol, 1,0 *eq*) em THF (70 mL) a 25°C . A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. Duas reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então diluídas com DCM (15 mL), a

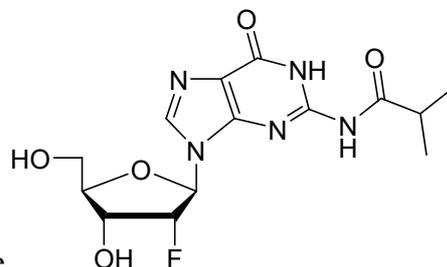
camada orgânica foi lavada com água (40 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofurano-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**1b**) (17,0 g, 22,6 mmol, 85,1% de rendimento, 90% de pureza) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, m/z) 676,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,25 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 6H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 7,2, 8,9 Hz, 4H), 6,39 (dd, J = 2,6, 15,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,53 (m, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,72 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 3,51 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,32 (br dd, J = 3,8, 12,4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -200,74 (s, 1F).

[00844] **Exemplo iii:** Preparação de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-4-(Bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-2-il)isobutiramida (**2a**)



2a

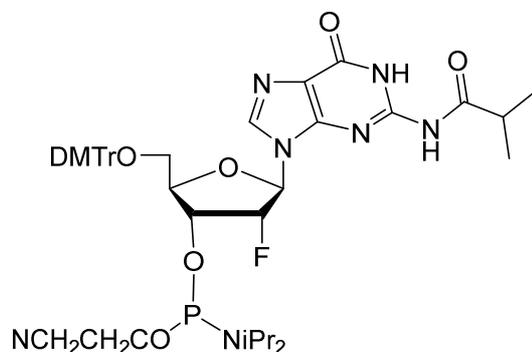
[00845] O intermediário **2a** foi sintetizado de acordo com o Exemplo ii, como



descrito para a síntese do intermediário **1b** a partir de

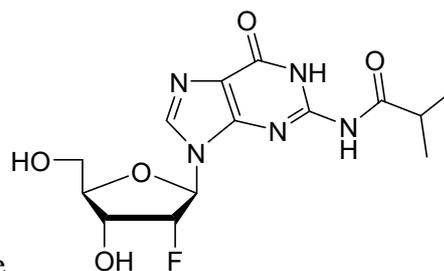
[00846] **2a:** LC-MS (ES, m/z): 658,30 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1 H), 11,71 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,50-7,43 (m, 2 H), 7,38-7,18 (m, 7 H), 6,94-6,79 (m, 4 H), 6,09 (dd, J = 13,2, 3,7 Hz, 1 H), 5,13 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,41-4,21 (m, 2 H), 3,70-3,71 (m, 7 H), 3,54 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1 H), 3,42-3,35 (m, 1 H), 2,79 (p, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,13 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 6 H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -202,87.

[00847] **Exemplo iv:** Preparação de (((((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4)fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)fosfenil)dipropil-níquel (**3a**)



3a

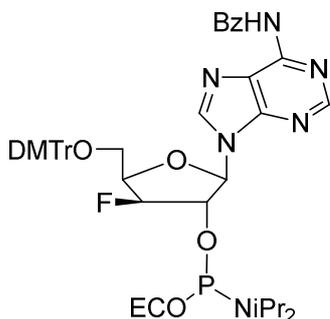
[00848] O intermediário **3a** foi sintetizado de acordo com o Exemplo i, como



descrito para a síntese do intermediário **1a** a partir de

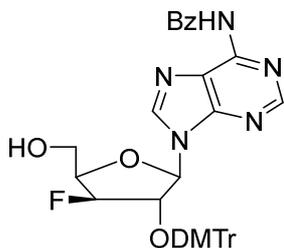
[00849] **3a:** ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 12,09 (br s, 1H), 11,65 (br s, 1H), 8,01-8,15 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,09-7,27 (m, 7H), 6,68-6,88 (m, 4H), 6,11-6,26 (m, 1H), 5,44-5,68 (m, 1H), 4,51-4,77 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3,63-3,74 (m, 6H), 3,42-3,58 (m, 3H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,02-1,11 (m, 16H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz DMSO- d_6) δ 150,31 (s, 1P), 149,61 (s, 1P).

[00850] **Exemplo v:** Preparação de (((((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4)fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)fosfenil)dipropil-níquel (**8a**)

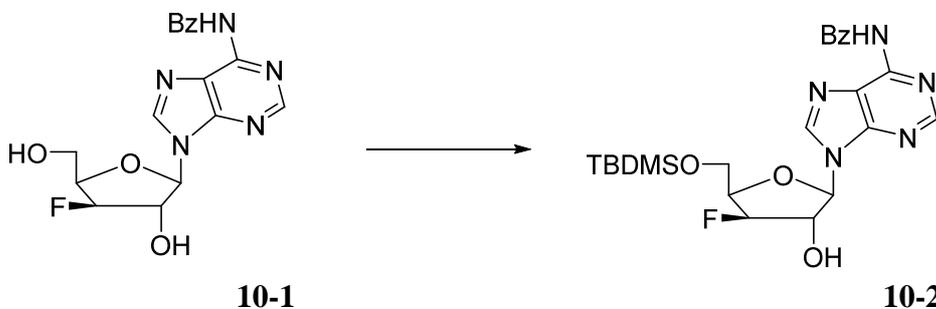
**8a**

[00851] O composto **8a** foi sintetizado de acordo com o Exemplo i a partir de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida, que foi preparada de acordo com os métodos descritos em WO2017075477A1.

[00852] **Exemplo vi:** Preparação de (((2R,3S,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)fosfenil)dipropil-níquel (**10a**)

**10a**

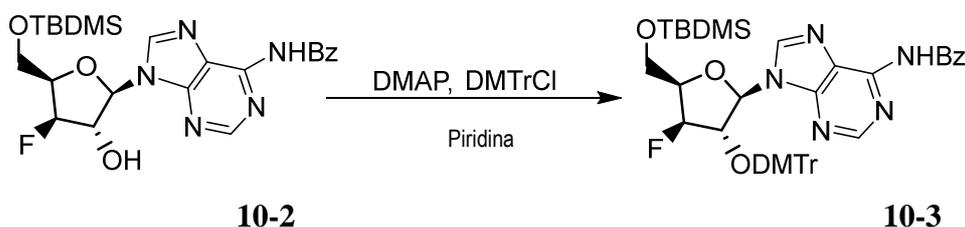
[00853] Etapa 1: Síntese de N-(9-((2R,3S,4R,5R)-5-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**10-2**)

**10-1****10-2**

[00854] Em um frasco de fundo redondo de 1000-mL, N-[9-[(2R,3S,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-9H-purina-6-il]benzamida (35 g, 93,747 mmol, 1 equiv, preparado de acordo com WO2017075477A1) e TBDMS-Cl (16,96 g, 112,497 mmol, 1,2 equiv) em piridina (300 mL) foram adicionados. A solução resultante foi

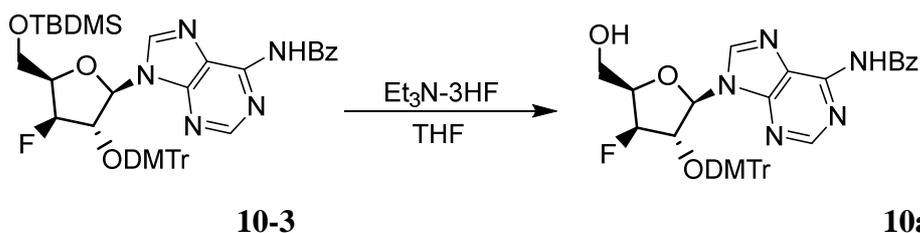
agitada durante a noite em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano/metanol (15:1) para dar 30 g de N-(9-((2R,3S,4R,5R)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**10-2**) como um sólido amarelo (66,70%).

[00855] Etapa 2: Síntese de N-(9-((2R,3S,4S,5R)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**10-3**)



[00856] Em um frasco de fundo redondo de 1000 mL, N-[9-[(2R,3S,4R,5R)-5-[[((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]-4-fluoro-3-hidroxioxolan-2-il]-9H-purin-6-il]benzamida (30 g, 61,525 mmol, 1 equiv), DMTr-Cl (41,59 g, 123,050 mmol, 2 equiv) e DMAP (15,03 g, 123,050 mmol, 2 equiv) em piridina (500 mL) foram adicionados. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e depois extinta com 500 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2 x 1000 mL de diclorometano, a camada orgânica foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com acetato de etil/éter de petróleo (1: 1) para dar 22 g de N-(9-((2R,3S,4S,5R)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**10-3**) como um sólido amarelo (45,80%).

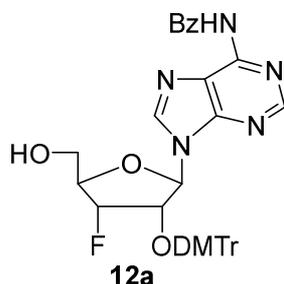
[00857] Etapa 3: Síntese de N-[9-[(2R,3S,4S,5R)-3-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi]-4-fluoro-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-9H-purin-6-il]benzamida (**10a**)



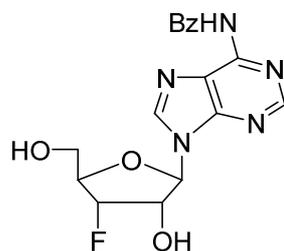
[00858] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL, N-[9-[(2R,3S,4S,5R)-3-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi]-5-[[((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]-4-fluorooxolan-2-il]-9H-purin-6-il]benzamida (22 g, 27,849 mmol, 1 equiv) e Et₃N-3HF (8,98 g, 55,698 mmol,

2,00 equiv) em THF (200 mL) foram adicionados. A solução resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano/acetato de etil (2: 1) para dar 14,7380 g de N-[9-[(2R,3S,4S,5R)-3-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi]-4-fluoro-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-9H-purin-6-il]benzamida como um sólido branco (**10a**, 78,32%). LCMS: (ES, m/z): 676,35 [M+H]⁺; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,46- 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,14 (m, 7H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,11 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 52,3 Hz, 1H), 4,33 (dt, *J* = 30,5, 6,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 8H); ¹⁹F NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ -199,21 (1F).

[00859] **Exemplo vii:** Preparação de N-(9-((2R,3S,4R,5R)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (**12a**)

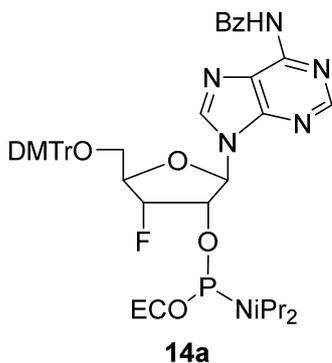


[00860] O Composto **12a** foi preparado de acordo com o Exemplo vi do



, que foi preparado de acordo com os procedimentos relatados em WO2017075477A1.

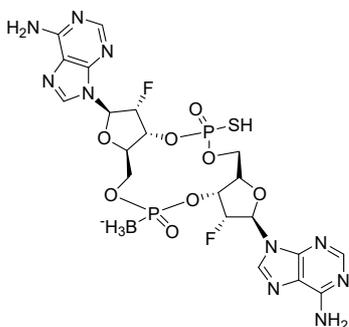
[00861] **Exemplo viii:** Preparação de (((2R,3S,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)fosfenil)dipropil-níquel (**14a**)



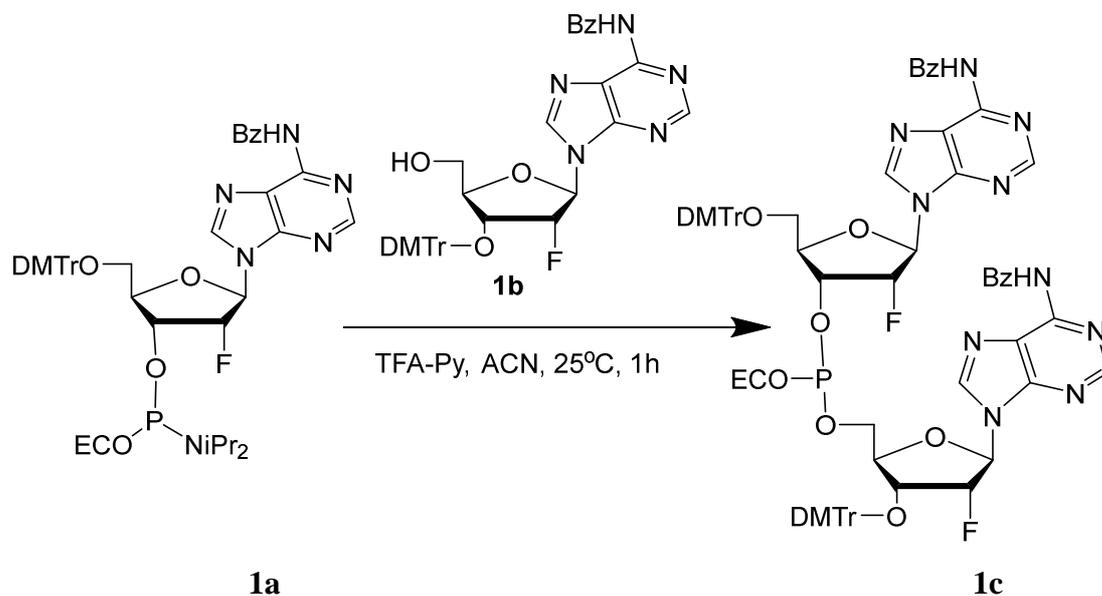
[00862] O composto **14a** foi sintetizado de acordo com o Exemplo i a partir de N-(9-((2R,3S,4S,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida, que foi preparada de acordo com os métodos descritos em WO2017075477A1.

[00863] *Síntese dos compostos da presente divulgação*

[00864] **Exemplo 1:** Síntese de **4** estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2,9-bis(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-mercato-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **A1-A4**)

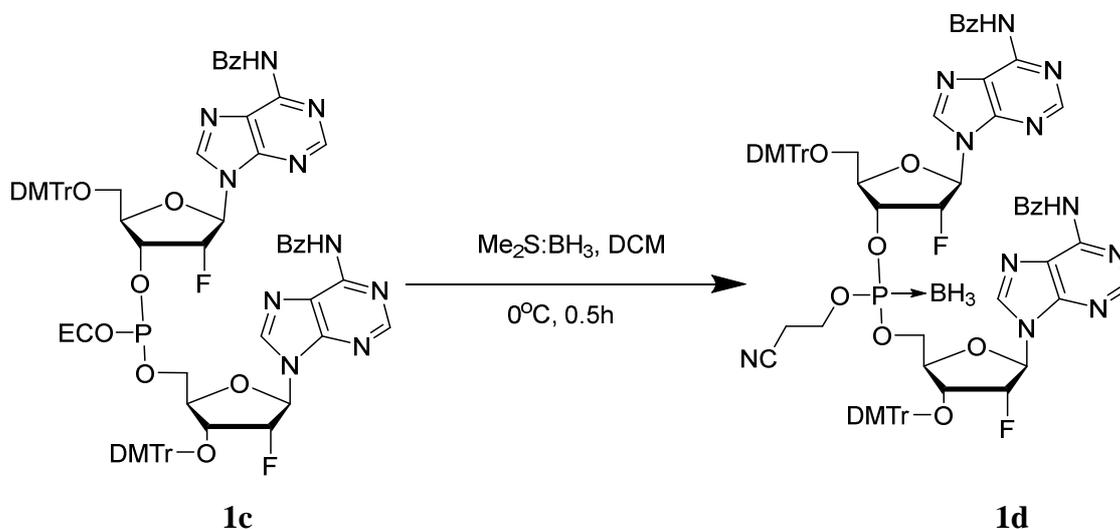


[00865] Etapa 1: Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metil)(2-cianoetil)fosfito (**1c**)



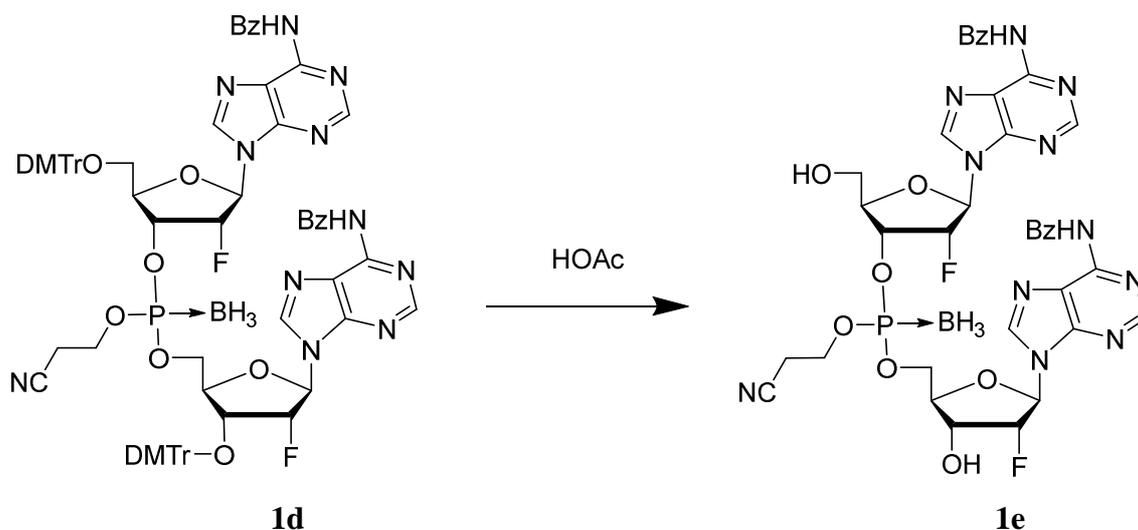
[00866] O composto **1a** (5,0 g, 7,40 mmol, 1,0 *eq*) e o composto **1b** (7,13 g, 8,14 mmol, 1,1 *eq*) foram co-evaporados com CH₃CN (60 mL x 2). Peneira molecular 3Å (5 g, 37,0 mmol, 5 *eq*) foi adicionada a uma solução do composto **1a** e composto **1b** in CH₃CN (100 mL) a 25°C seguido por TFA-piridina (2,14 g, 11,1 mmol, 1,5 *eq*). A mistura foi agitada a 25°C durante 0,5h. Filtrada e diluída com DCM (100 mL), a camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (100 mLx2) e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o composto **1c** (12 g, bruto) como sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 725,8 [(M+H)/2]⁺.

[00867] Etapa 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi) (((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil) tri-hidroborato (**1d**)



[00868] $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2 M, 4,55 mL, 3,3 *eq*) foi adicionado a uma solução de composto **1c** (4,0 g, 2,76 mmol, 1,0 *eq*) em DCM (28 mL) a 0°C e agitado durante 0,5 h. Três reações paralelas foram realizadas. As misturas combinadas foram então extintas com MeOH (18 mL) e diluídas com DCM (300 mL). A camada orgânica foi lavada com solução sat. NaHCO_3 (300 mL) e salmoura (300 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para dar o composto **1d** (12,0 g, bruto) como um sólido amarelo.

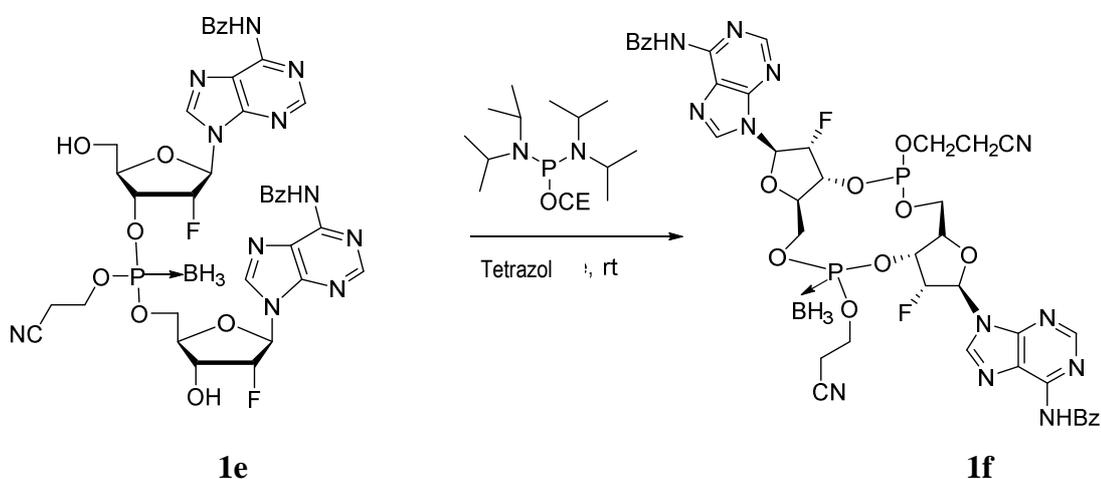
[00869] Etapa 3: Síntese de (((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi)-15-fosfanil)tri-hidroborato (**1e**)



[00870] A solução do composto **1d** (4,0 g, 2,73 mmol, 1 *eq*) em 80% de $\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3/1) (80 mL) foi agitada a 25°C por 12 horas. A mistura foi diluída com

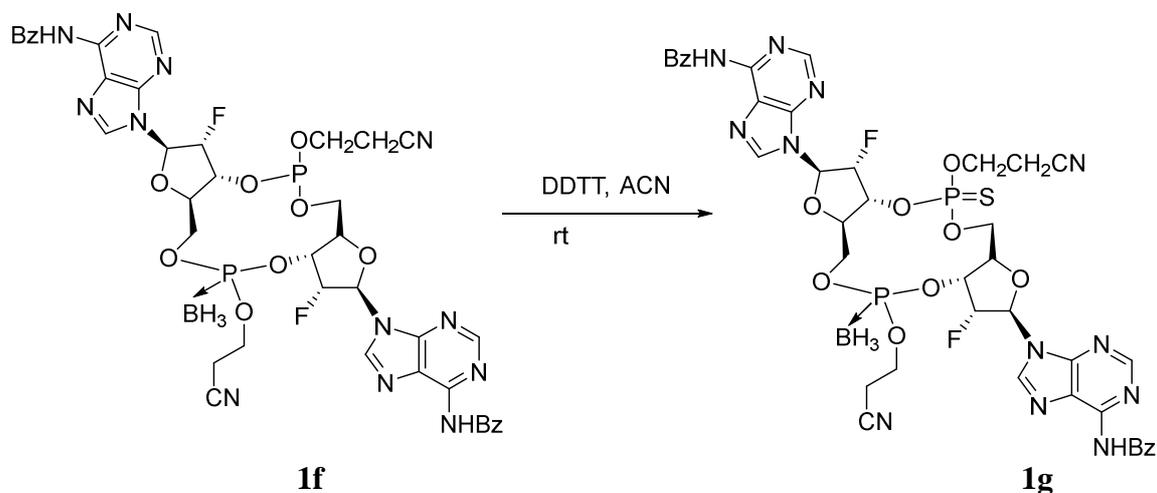
acetato de etil (20 mL), a camada orgânica foi lavada com solução sat. NaHCO₃ (100 mL x 2) e salmoura (40 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Após recristalização e filtração, a torta resultante foi purificada por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para fornecer o composto **1f** (0,5 g, 523 μmol, 19,1% de rendimento, 90% de pureza) como um sólido branco. LCMS (ES, *m/z*) 860,70 [M+H]⁺.

[00871] Etapa 4: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2,9-Bis(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-difluoroocta-hidro-2H,7H-5λ⁴-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidrobórato (**1f**)



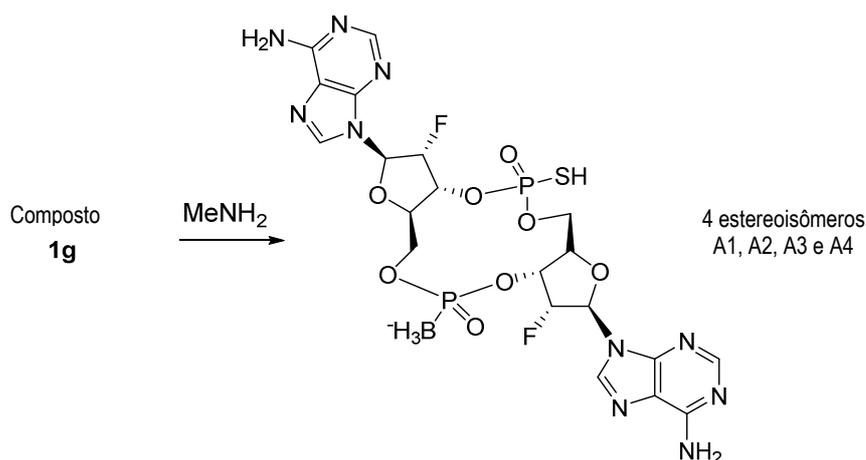
[00872] A uma solução do composto **1e** (0,51,00 g, 581 μmol, 1,16 mmol, 1,0 eq) e 2H-tetrazol (0,45 M, 7,76 mL, 600 eq) em ACN (7 mL) seguido por (7,00 mL) foi adicionado 4A de peneira molecular (1,00 g, 1,16 mmol, 1,00 eq), tetrazol (907 mg, 6,97 mmol, 6,00 eq) e 3-((bis(di-isopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila (263 (525 mg, 872 μmol, 2771,74 mmol, 553 uL, 1.550 eq). A mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora. Diluída com EtOAc (15 mL), 2 horas. TLC (DCM/MeOH = 20/1, produto: R_f = 0,43) a camada orgânica foi lavada com solução sat. NaHCO₃ (20 mL x 2) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o composto **1f** (40% de pureza) em ACN (7 mL) como uma solução amarela clara. A mistura de reação foi utilizada diretamente na próxima etapa. LCMS (ES, *m/z*) 959,6 (M+H)⁺.

[00873] Etapa 5: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2,9-bis(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-difluoro-12-sulfido-octa-hidro-2H,7H-5λ⁴-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfaciclododecin-5-il)tri-hidrobórato (**1g**)



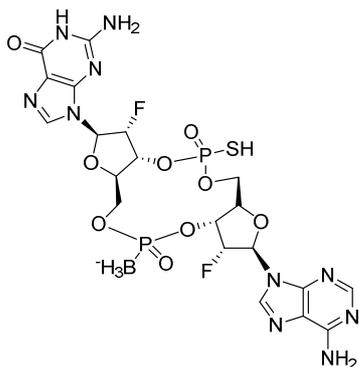
[00874] Adicionou-se DDTT (107 mg, 521 μmol , 1,0 *eq*) à solução do composto **1f** (0,5 g, 521 μmol , 1 *eq*) em ACN (10 mL) a 25°C e agitou-se durante 0,5 horas. LCMS mostrou que o composto **1f** foi completamente consumido e a MS desejada foi detectada. Diluída com EtOAc (30 mL), a camada orgânica foi lavada com solução de sat. NaHCO₃ (40 mL x 2) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 200:1 a 30:1) para dar o composto **1g** (0,14 g, bruto) como um sólido amarelo. LCMS (ES, *m/z*) 496,4 [1/2(M+H)]⁺.

[00875] Etapa 6: Síntese dos compostos A1, A2, A3, e A4

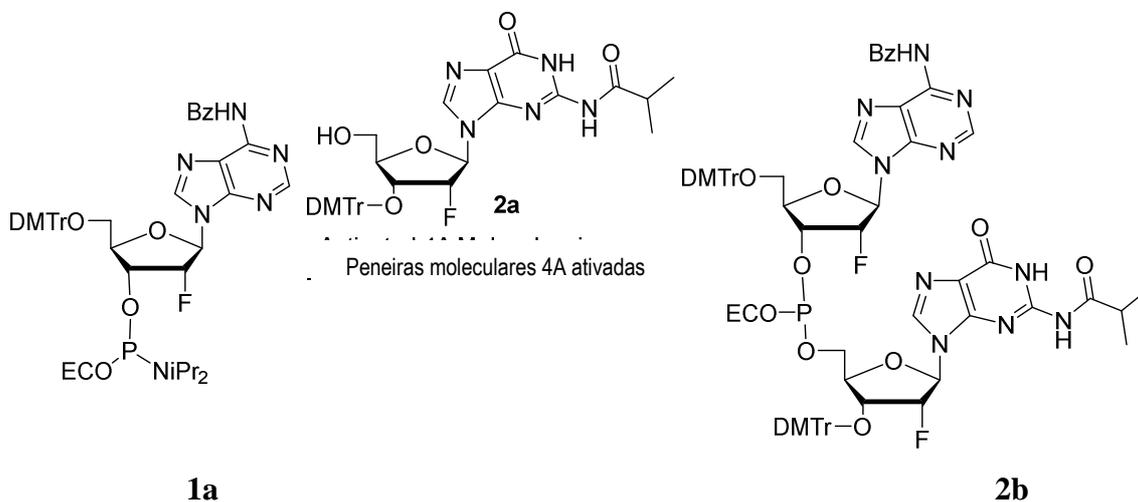


[00876] O composto **1g** (0,14 g, 141,32 μmol , 1*eq*) foi dissolvido em uma solução de MeNH₂ in em EtOH (2 mL, 30% em peso) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 3 horas e concentrada para dar o resíduo, que foi purificado por HPLC para dar uma mistura de dois picos. RT = 1,693, 1,870 min. LCMS (ES, *m/z*) 677,0 (M+H)⁺.

[00877] **Exemplo 2:** Síntese de 4 estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-9-(2-amino-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-mercapto-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfato-ciclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **B1-B4**)

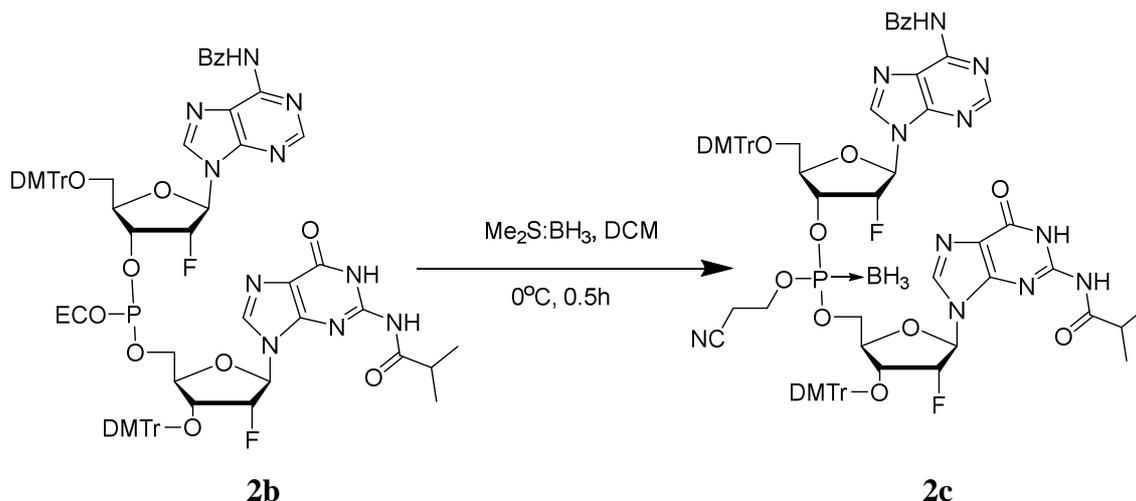


[00878] **Etapa 1:** Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il-(((2R,3R,4R,5R)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-2-il)metil) (2-cianoetil)fosfito (**2b**)



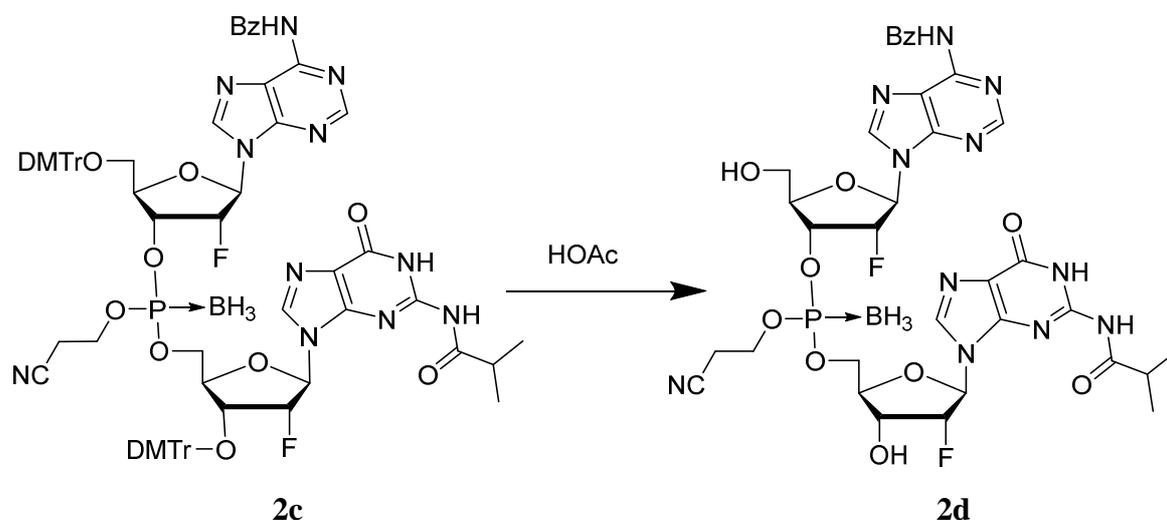
[00879] A uma solução de composto **1a** (7,62 g, 8,70 mmol, 1.10 eq) e composto **2a** (5,20 g, 7,91 mmol, 1,00 eq) em ACN (50 mL), TFA-Py (1,0 M, 17,39 mL, 2,20 eq) foi adicionado e agitado a 25°C por 0,5 h. Diluir com DCM (150 mL), a mistura foi lavada com solução sat. NaHCO₃ (150 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar **2b** (11.33 g) sólido amarelo claro, que foi usado na próxima etapa sem mais purificação. LCMS (ES, *m/z*) 1432,5 (M+H)⁺.

[00880] Etapa 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi) (((2R,3R,4R,5R)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil)tri-hidroborato (**2c**)



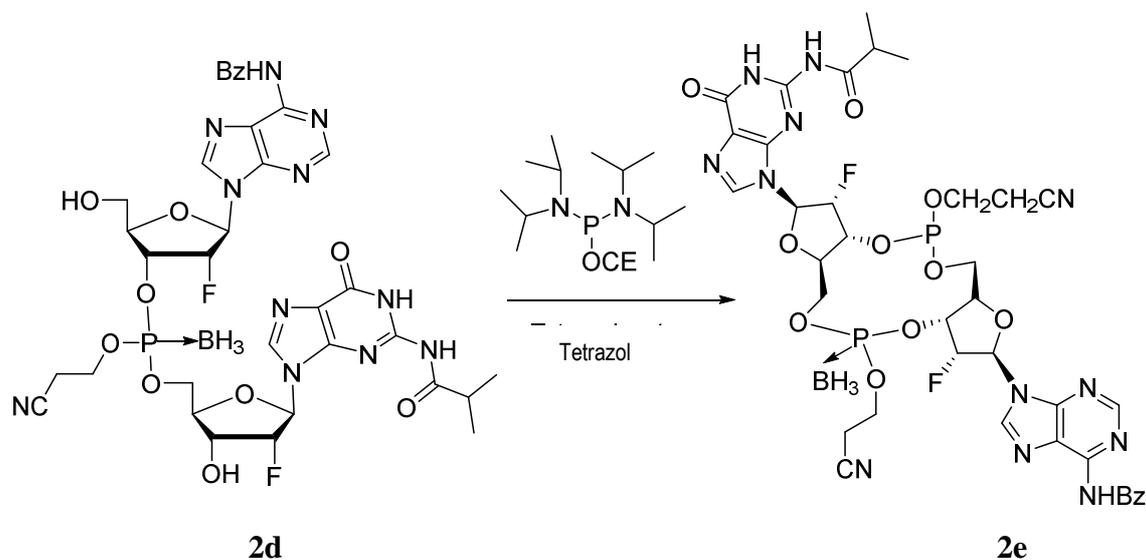
[00881] A uma solução do composto **2b** (11,33 g, 7,91 mmol, 1.00 eq) em DCM (15 mL) a 0°C. $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 2,61 mL, 3,30 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C durante 0,5 h. A mistura extinta por MeOH (10 mL), diluída com DCM (200 mL, 100 mL), lavada com solução de sat. NaHCO_3 (100 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo* para dar composto **2c** (11,4 g, bruto) como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

[00882] Etapa 3: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi) (((2R,3R,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)- λ^4 -fosfanil)tri-hidroborato (**2d**)



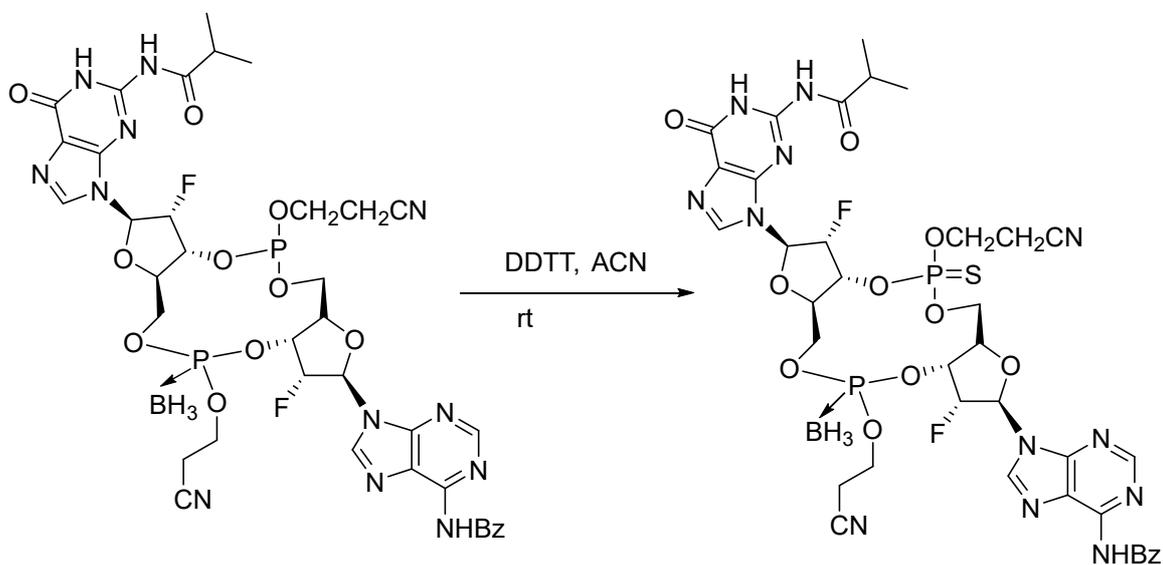
[00883] O composto **2c** (11,4 g, 7,91 mmol, 1.00 eq) foi adicionado a 80% de AcOH/ACN (7,81 mmol, 250 mL) a 25°C. A mistura foi agitada a 25°C por 12h, diluída com etil acetato (200 mL), a camada orgânica foi lavada com solução de sat. NaHCO₃ (200 mL x 2), e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um resíduo, que foi purificado por prep-HPLC para dar o composto **2d** (2,50 g, 37,5% de rendimento) como sólido branco. LCMS (ES, *m/z*) 842,3 (M+H)⁺. ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 12,12 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,64-8,81 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 6,48 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 6,11-6,25 (m, 1H), 5,80-6,04 (m, 2H), 5,25-5,49 (m, 3H), 4,12-4,66 (m, 7H), 3,53-3,77 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 1H), 1,00-1,19 (m, 6H), 0,48 (br s, 3H). ³¹P NMR: (162 MHz, DMSO-*d*₆) 115,33 (s, 1P).

[00884] Etapa 4: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-9-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)octa-hidro-2H,7H-5λ⁴-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**2e**)



[00885] A uma solução de composto **2d** (1,00 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) em ACN (10 mL) foram adicionados 5-etilsulfanil-2H-tetrazol (0,92 g, 7,13 mmol, 6,00 eq), peneira molecular 3A (1,00 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) e 3-((bis(diisopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila (0,53 g, 1,78 mmol, 1,50 eq). A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas. TLC (DCM:MeOH =10:1, produto: $R_f = 0,51$) indicou que o composto **2e** foi consumido completamente. A solução amarela clara foi usada diretamente na próxima etapa

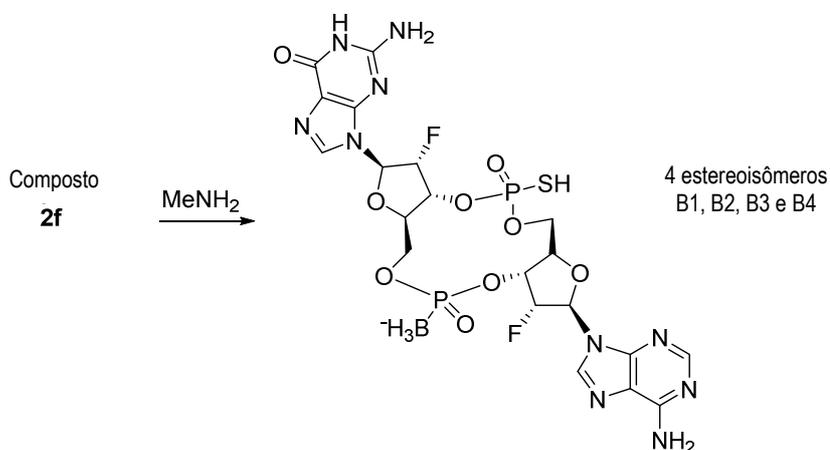
[00886] Etapa 5: ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-9-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-12-sulfeto-octa-hidro-2H,7H-5 λ^4 -difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**2f**)



2e**2f**

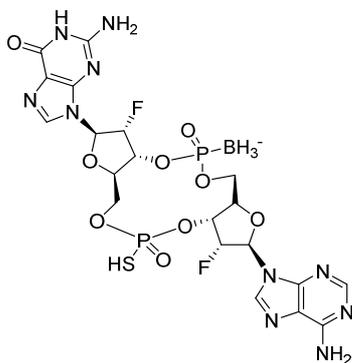
[00887] A uma solução do composto **2e** (1,12 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) em ACN (10 mL) foi adicionado DDTT (244 mg, 1,19 mmol, 1,00 eq). A mistura foi agitada a 25°C durante 0,5 h. A mistura de reação foi diluída com solução sat. NaHCO₃ (50 mL x 2) e extraída com etil acetato (50 mL, 25 mL), a camada orgânica foi então lavada com salmoura (50 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, DCM/MeOH = 200/1 a 30/1) para dar o composto **2f** (0,40 g, bruto) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 973,3 (M+H)⁺

[00888] **Etapa 6: Síntese dos compostos B1, B2, B3, e B4**

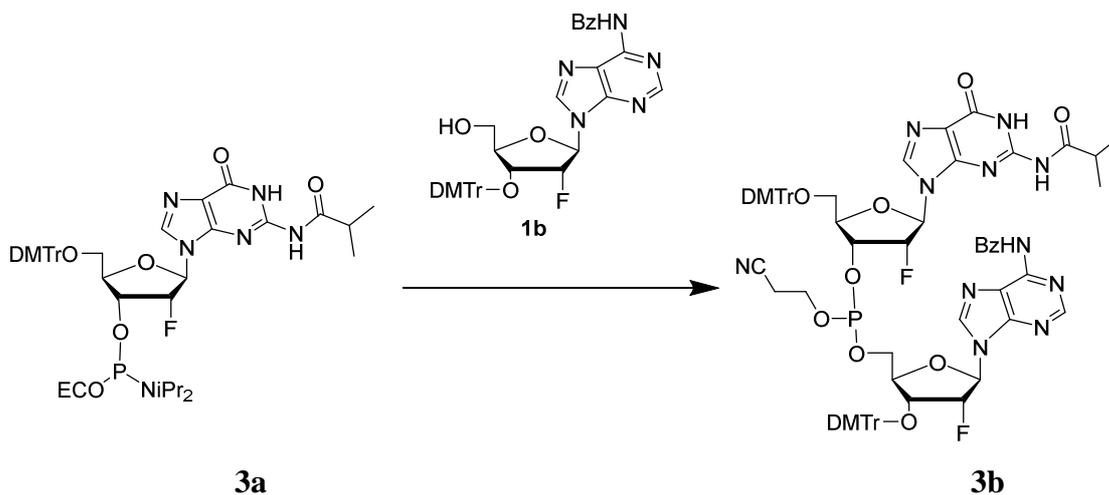


[00889] A solução do composto **2f** (0,40 g, 411 umol, 1,00 eq) em MeNH₂ (18 mL, 30% em EtOH) foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com ACN (5 mL x 2) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Waters Xbridge 150*25 5u; fase móvel: [água(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 1%-18%, 12min) para dar o compostos B1 (5,0 mg), B2 (8,0 mg), B3 (0,8 mg) e B4 (12,0 mg) as espuma branca. B1: LCMS (ES, *m/z*) 691,1 (M-H)⁻; B2: LCMS (ES, *m/z*) 691,0 (M-H)⁻; B3: LCMS (ES, *m/z*) 691,0 (M-H)⁻; B4: LCMS (ES, *m/z*) 691,0 (M-H)⁻, ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7,87-8,34 (m, 3H), 5,96-6,37 (m, 2H), 5,02-5,78 (m, 4H), 4,33-4,63 (m, 4H), 3,99 (br s, 2H), 0,39 (br s, 3H).

[00890] **Exemplo 3:** Síntese de 4 estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,7aS,9R,10R,10aR,14aR)-2-(2-amino-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-9-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-mercaptopto-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfato-ciclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **C1-C4**)

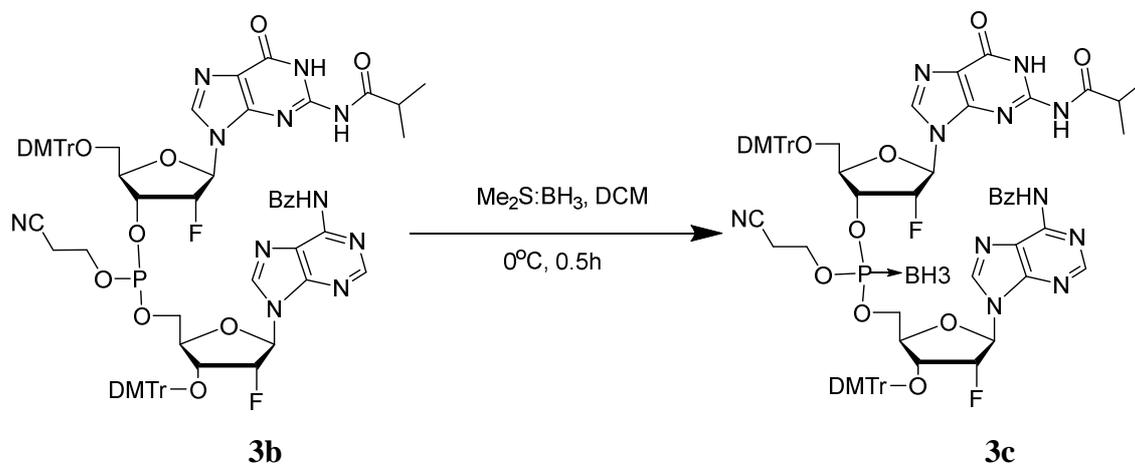


[00891] Etapa 1: Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofurano-2-il)metil((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-3-il) (2-cianoetil) fosfito (**3b**)



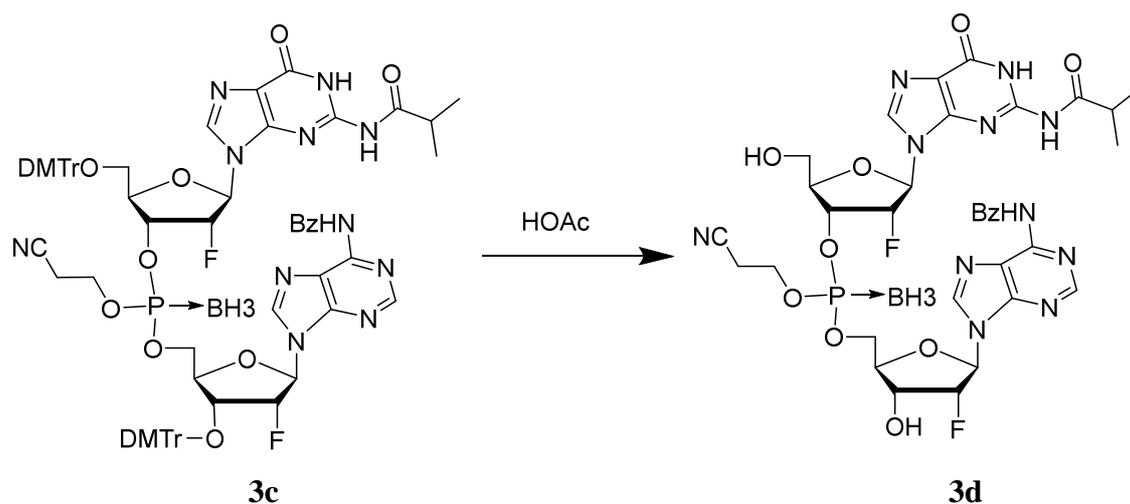
[00892] A uma solução do composto **3a** (6,70 g, 7,81 mmol, 1,00 eq) e composto **1b** (5,28 g, 7,81 mmol, 1,00 eq) em ACN (50 mL) foi adicionado TFA-Py (1.0 M, 15,6 mL, 2,00 eq) a 25°C e agitado por 2 h. A mistura foi diluída com DCM (100 mL), a camada orgânica foi lavada com solução sat. NaHCO₃ (100 mL) e salmoura (80 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um resíduo (11,19 g, bruto) como uma espuma amarela clara, que foi usada na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS (ES, *m/z*) 1430,4 (M-1)⁻.

[00893] Etapa 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metoxi) (((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluoro-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-λ⁴-fosfanil)tri-hidrobórato (**3c**)



[00894] A uma solução do composto **3b** (11,19 g, 7,81 mmol, 1,00 eq) em DCM (100 mL) a 0°C, foi adicionado BH₃-Me₂S (10 M, 2,58 mL, 3,30 eq) e agitado a 0°C por 0,5 h. A mistura foi extinta com MeOH (10 mL) e diluída com DCM (300 mL), a camada orgânica foi lavada com solução sat. NaHCO₃ (150 mL) e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um composto **3c** (11,3 g, bruto) como um sólido amarelo, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

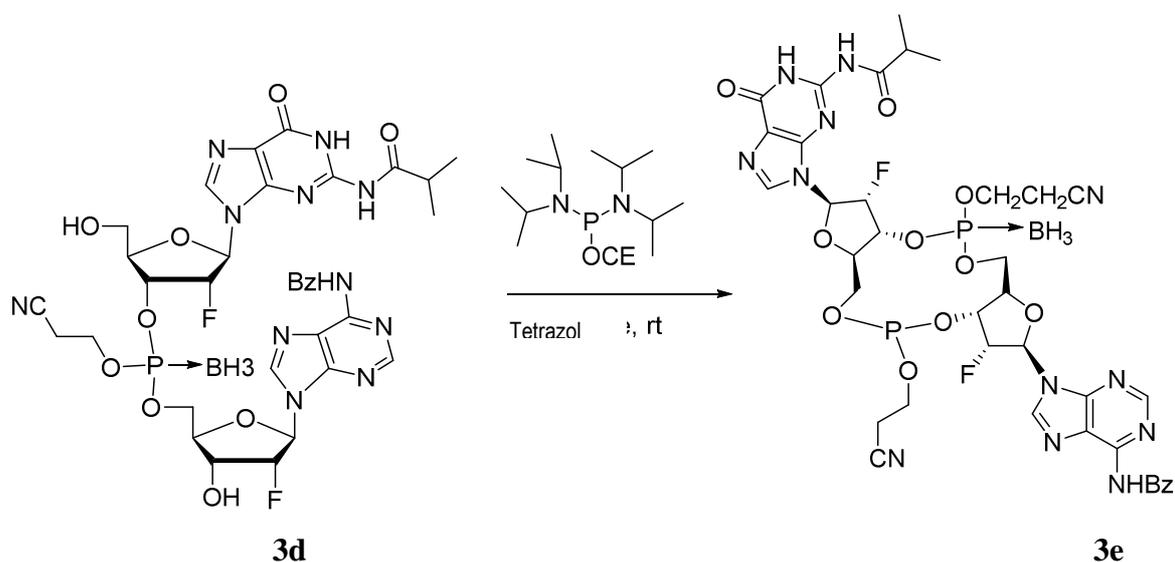
[00895] Etapa 3: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi) (((((2R,3R,4R,5R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-yl)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-λ⁵-fosfanil)tri-hidroborato (**3d**))



[00896] A uma solução do composto **3c** (11,3 g, 7,81 mmol, 1,00 eq) foi adicionado 80% de AcOH/ACN (7,81 mmol, 80 mL) a 25°C e agitado por 12 h. A mistura foi diluída com acetato de etil (150 mL), a camada orgânica foi lavada com solução de sat. NaHCO₃ (100 mL x 2) e salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada

in vacuo para dar um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, DCM: MeOH = 100:1 a 20:1) para fornecer o composto **3d** (3,20 g, 38,4% de rendimento) como uma espuma amarela clara. LCMS (ES, *m/z*) 842,3 (M+H)⁺; ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 138,61 (br s, 1P), 115,18 (br s, 1P).

[00897] Etapa 4: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aS,9R,10R,10aR,14aR)-9-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-2-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)octa-hidro-2H,7H-5λ⁴-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**3e**)



[00898] A uma solução de composto **3d** (1,00 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) em ACN (10 mL) foram adicionados 5-etilsulfanil-2H-tetrazole (0,92 g, 7,13 mmol, 6,00 eq), peneira molecular 3A (1,00 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) e 3-((bis(diisopropilamino)fosfanil)oxi)propanonitrila (0,53 g, 1,78 mmol, 1,50 eq). A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas e usada diretamente na próxima etapa.

[00899] Etapa 5: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aS,9R,10R,10aR,14aR)-9-(6-Benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-2-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)-λ²-sulfeto-octa-hidro-2H,7H-5λ⁴-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**3f**)

preparativa (coluna: Xamida 150*30mm 5um; fase móvel: [TEAB(10mM)-ACN]; B%: 3%-30%, 10min) para fornecer compostos **C1** (5,0 mg), **C2** (18,0 mg), **C3** (9 mg) e **C4** (15 mg).

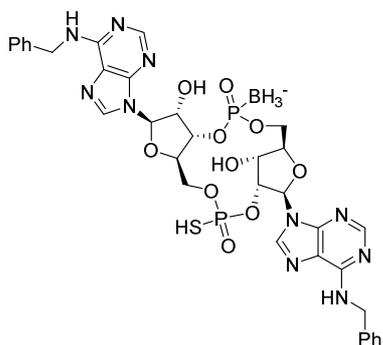
[00903] **C1**: LCMS (ES, m/z) 691,2 (M-1)⁻; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,43-5,86 (m, 1H), 4,84-5,23 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,16-4,39 (m, 3H), 3,90-4,08 (m, 2H), -0,24-0,65 (m, 3H).

[00904] **C2**: LCMS (ES, m/z) 691,0 (M-1)⁻; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,06-8,21 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 6,03-6,14 (m, 1H), 5,88 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 5,18-5,47 (m, 2H), 4,65-4,94 (m, 2H), 4,05-4,34 (m, 4H), 3,70-3,91 (m, 2H), 0,47-0,54 (m, 3H).

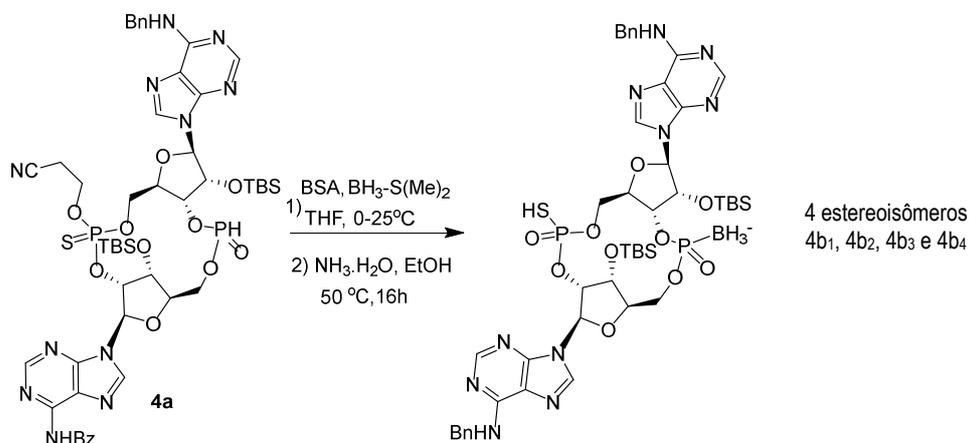
[00905] **C3**: LCMS (ES, m/z) 691,1 (M-1)⁻; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 6,28-6,41 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,82-6,05 (m, 1H), 5,31-5,51 (m, 1H), 5,04-5,25 (m, 2H), 4,36-4,59 (m, 4H), 3,96-4,12 (m, 2H), 0,37 (br s, 3H).

[00906] **C4**: LCMS (ES, m/z) 690,9 (M-1)⁻; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,86-5,44 (m, 4H), 4,03-4,31 (m, 4H), 3,57-3,81 (m, 2H), -0,49-0,52 (m, 3H).

[00907] **Exemplo 4**: Síntese de 4 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **D1-D4**)



[00908] Etapa 1: Síntese de 4 estereoisômeros, Compostos **4b1**, **4b2**, **4b3**, e **4b4**



[00909] O intermediário **4a** foi sintetizado como descrito em WO2014189805A1. BSA (797,2 mg, 3,9 mmol, 968,7 uL, 3 *eq*) foi adicionado a uma solução de **4a** (1,50 g, 1,3 mmol, 1 *eq*) em THF (10 mL) a 15°C e agitada por 0,5 h. A mistura foi resfriada a 0°C e BH₃-Me₂S (992 mg, 13,1 mmol, 10 *eq*) foi adicionado. A solução foi então aquecida a 25°C e agitada durante 0,5 h. LCMS indicou que o composto **4a** foi completamente consumido. A mistura foi extinta com água (20 mL), extraída com DCM (10 mL, 5 mL), a camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOH (10 mL) a 15°C em tubo vedado. NH₃.H₂O (9,1 g, 64,9 mmol, 10,0 mL, 25% de pureza, 50,2 *eq*) foi adicionado a 15°C e depois aquecido a 50°C. A mistura foi agitada a 50°C durante 16 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Agela Durashell C18 150×25 5u) eluído com 40%-60% ACN em NH₄HCO₃(10mM) aq para dar compostos **4b₁**(60,0 mg, 49,3 μmol, 3,82% de rendimento, 89,0% de pureza), **4b₂** (40,0 mg, 32,9 μmol, 2,55% de rendimento, 89,0% de pureza), **4b₃** (68,0 mg, 55,9 μmol, 4,33% de rendimento, 89,0% de pureza) e **4b₄** (50,0 mg, 41,1 μmol, 3,18% de rendimento, 89,0% de pureza).

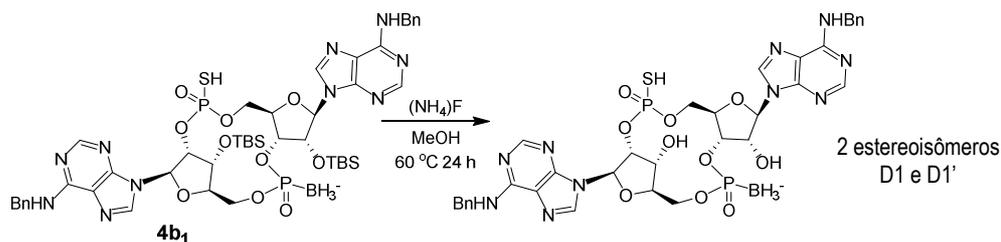
[00910] **4b₁**: LCMS (ES, *m/z*) 539,2 [(M-H)/2]⁻ RT (LCMS) = 2,237 min

[00911] **4b₂**: LCMS (ES, *m/z*) 539,2 [(M-H)/2]⁻ RT (LCMS) = 2,420 min

[00912] **4b₃**: LCMS (ES, *m/z*) 539,2 [(M-H)/2]⁻ RT (LCMS) = 2,537 min

[00913] **4b₄**: LCMS (ES, *m/z*) 539,2 [(M-H)/2]⁻ RT (LCMS) = 2,896 min

[00914] Etapa 2a: Síntese de **D1** e **D1'**

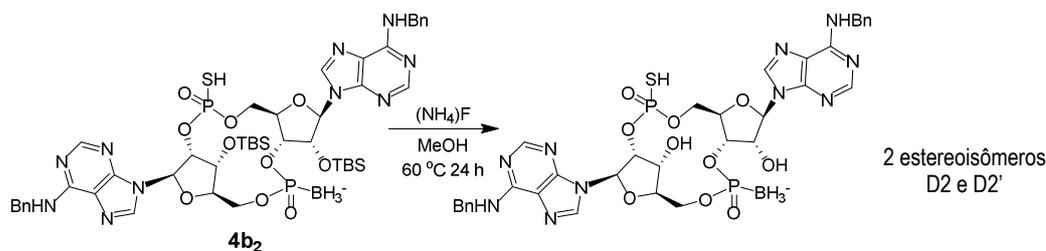


[00915] NH_4F (41,1 mg, 1,11 mmol, 20,0 *eq*) foi adicionado a uma solução de composto **4b₁** (60,0 mg, 55,50 μmol , 1 *eq*) em MeOH (1,5 mL) a 15°C. A mistura foi aquecida a 60°C e agitada durante 20 horas. LC-MS mostrou que o composto **4b₁** foi completamente consumido. Os componentes voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Agela Durashell C18 150×25 5u) eluído com 20% - 50% de ACN em aq NH_4HCO_3 (10mM) para dar os compostos **D1** (5,0 mg) e o composto **D1'** (7,5 mg).

[00916] **D1**: LCMS (ES, *m/z*) 851,1 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,23 - 8,36 (m, 3H), 7,21 - 7,44 (m, 10H), 6,33 - 6,41 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,27 - 5,54 (m, 2H), 5,02 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,76- 4,83 (m, 3H), 4,56- 4,69 (m, 3H), 4,29 - 4,46 (m, 4H), 4,19 (br s, 1H), 3,71 - 4,07 (m, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 114,97 - 123,38 (m, 1P), 61,41 (br s, 1P).

[00917] **D1'**: LCMS (ES, *m/z*) 851,1 (M-H)⁻. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,95-7,20 (m, 10H), 6,14 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,82 - 5,94 (m, 1H), 5,17 (td, *J* = 5,6, 10,7 Hz, 1H), 5,06 (ddd, *J* = 3,8, 6,7, 10,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 4,57 - 4,57 (m, 1H), 4,42 - 4,60 (m, 5H), 4,26- 4,39 (m, 2H), 3,87 - 3,99 (m, 2H), 3,69 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 3,31 - 3,42 (m, 1H). ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 96,80 - 101,85 (m, 1P), 58,02 (br s, 1P).

[00918] Etapa 2b: Síntese de **D2** e **D2'**



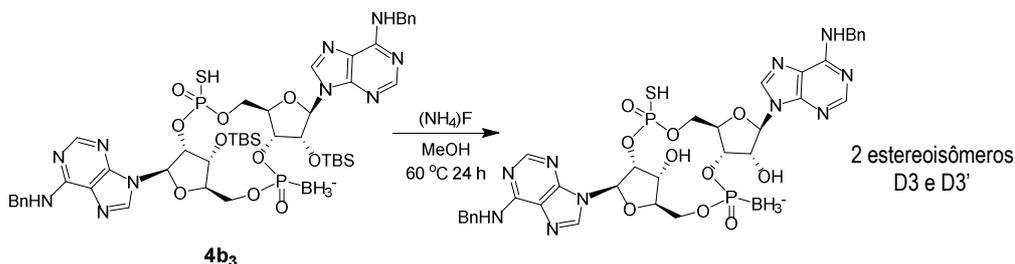
[00919] NH_4F (27,4 mg, 740 μmol , 20,0 *eq*) foi adicionado a uma solução de composto **4b₂** (40,0 mg, 37,0 μmol , 1 *eq*) em MeOH (1,5 mL) a 15°C. A mistura foi aquecida a 60°C e agitada durante 20 h. LCMS mostrou que o composto **4b₂** foi completamente consumido. Os componentes voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado

por HPLC prep (coluna: Agela Durashell C18 150×25 5u) eluído com 20% -50% de ACN em aq NH₄HCO₃(10mM) para dar os compostos **D2** (6,2 mg) e **D2'** (3,9 mg).

[00920] **D2**: LCMS (ES, *m/z*) 851,1 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,23 - 8,30 (m, 3H), 7,22 - 7,42 (m, 10H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,38 - 5,44 (m, 1H), 5,21 - 5,29 (m, 1H), 4,96 (br t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,79 - 4,83 (m, 3H), 4,32 - 4,58 (m, 5H), 4,05 - 4,26 (m, 3H), 3,74 - 3,98 (m, 3H). ³¹P (162 MHz, MeOD) δ 96,66 (s, 1P), 53,79 (br s, 1P)

[00921] **D2'**: LCMS (ES, *m/z*) 851,0 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,30 - 8,39 (m, 1H), 8,21 - 8,30 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,18 - 7,44 (m, 10H), 6,36 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,41 - 5,52 (m, 1H), 5,17 - 5,28 (m, 1H), 4,96- 5,08 (m, 1H), 4,79 - 4,85 (m, 5H), 4,72 (br s, 2H), 4,61 (dd, *J* = 2,2, 4,8 Hz, 1H), 4,47 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,17 (br d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,97 (m, 3H), 3,72 (br dd, *J* = 2,9, 12,7 Hz, 1H) ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 122,74 (s, 1P), 58,37 (br s, 1P).

[00922] Etapa 2c: Síntese de **D3** e **D3'**

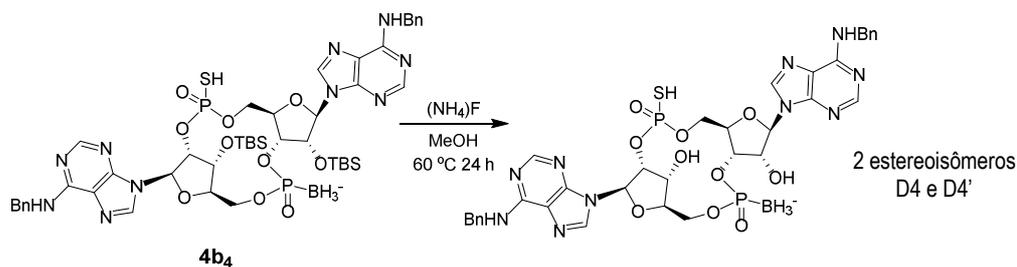


[00923] NH₄F (34,2 mg, 925 μmol, 20,0 *eq*) foi adicionado a uma solução de composto **4b3** (50,0 mg, 46,2 μmol, 1 *eq*) em MeOH (1,5 mL) a 15°C. A mistura foi aquecida a 60°C e agitada durante 20 horas. LCMS mostrou que o composto **4b3** foi completamente consumido. Os componentes voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Agela Durashell C18 150×25 5u) eluído com 18% - 38% de ACN em aq NH₄HCO₃ (10mM) para dar os compostos **D3** (7,0 mg) e **D3'** (11 mg).

[00924] **D3**: LCMS (ES, *m/z*) 851,1 (M-H)⁻. ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 105,88 (br d, *J* = 180,0 Hz, 1P), 62,00 (br s, 1P).

[00925] **D3'**: LCMS (ES, *m/z*) 851,1 (M-H)⁻. δ 8,23 - 8,38 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 10H), 6,11 - 6,21 (m, 2H), 5,27 - 5,42 (m, 2H), 5,18 (br s, 1H), 4,66- 4,79 (m, 3H), 4,55 - 4,60 (m, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,12 - 4,23 (m, 2H), 3,71 - 3,89 (m, 3H). ³¹P NMR(162 MHz, MeOD) δ 116,56 (s, 1P), 57,42 (br s, 1P).

[00926] Etapa 2d: Síntese de **D4** e **D4'**

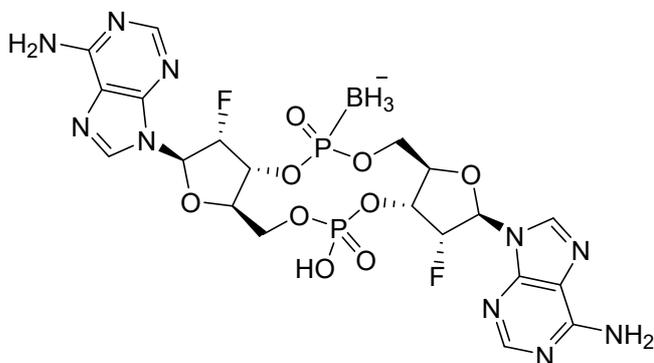


[00927] NH_4F (20,5 mg, 555,0 μmol , 20,0 *eq*) foi adicionado a uma solução de composto **4b₄** (30,0 mg, 27,7 μmol , 1 *eq*) em MeOH (1,5 mL) a 15°C. A mistura foi aquecida a 60°C e agitada durante 20 h. LCMS mostrou que o composto **4b₄** foi completamente consumido. Os componentes voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC prep (coluna: Agela Durashell C18 150×25 5u) eluído com 20% - 50% de ACN em aq NH_4HCO_3 (10mM) para dar os compostos **D4** (3,8 mg) e **D4'** (5,0 mg).

[00928] **D4**: LCMS (ES, *m/z*) 851.0 (M-H)⁻. ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 99,29 (s, 1P), 52,54- 59,84 (m, 1P).

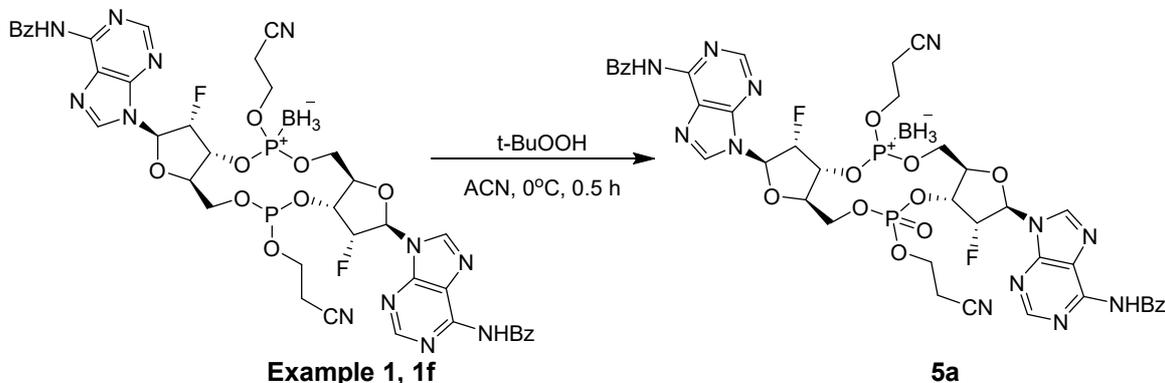
[00929] **D4'**: LCMS (ES, *m/z*) 851,0 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,33 - 8,37 (m, 1H), 8,22 - 8,29 (m, 2H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 7,18 - 7,45 (m, 10H), 6,10 - 6,21 (m, 2H), 5,39 - 5,49 (m, 1H), 5,23 - 5,32 (m, 1H), 5,08 - 5,28 (m, 1H), 4,79 - 4,85 (m, 5H), 4,72 (br s, 2H), 4,60 (dd, *J* = 2,3, 4,9 Hz, 1H), 4,25 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,20 (m, 1H), 3,66- 3,97 (m, 4H). ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ 117,95 (s, 1P), 58,24 (br s, 1P).

[00930] **Exemplo 5**: Síntese de 2 estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aR)-2,9-bis(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-hidroxi-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **E1** e **E2**)



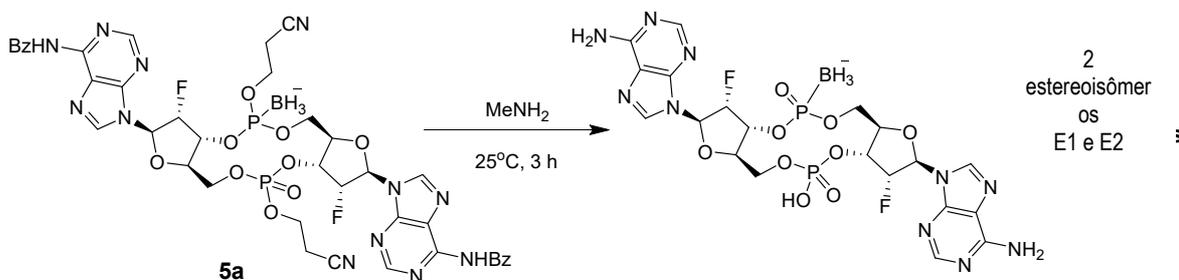
[00931] Etapa 1: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aR)-2,9-bis(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis (2-cianoetoxi)-3,10-difluoro-12-oxido-octa-hidro-

2H,7H-514-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**5a**)



[00932] A uma solução do composto **1f** (1,12 g, 1,17 mmol, 1,00 *eq*) em ACN (7,00 mL) foi adicionado t-BuOOH (5,50 M, 254 μ L, 1,20 *eq*). A mistura foi agitada a 15°C durante 0,5 hora e depois extinta com solução de sat. NaHCO₃ (20 mL x 2). Foi adicionado acetato de etil (15 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, DCM/MeOH = 200/1 a 30/1) para dar o composto **5a** (0,21 g, 215 μ mol, 18,4% de rendimento) como um sólido branco.

[00933] Etapa 2: Síntese dos compostos **E1** e **E2**

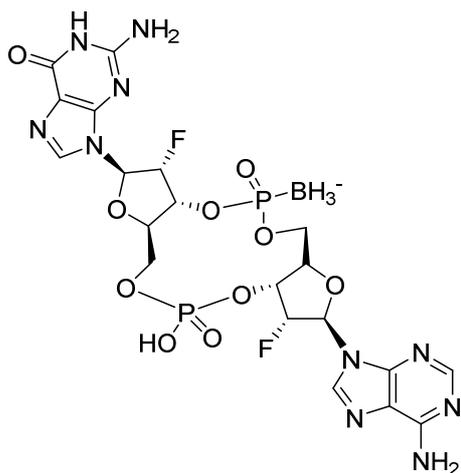


[00934] Em um frasco de fundo redondo de 10 mL, o composto **5a** (0,21 g, 215 μ mol, 1,00 *eq*) foi dissolvido em uma solução de MeNH₂ em EtOH (2 mL, 30% por peso) (2 mL) e agitada a 25°C por 3 horas. ACN (5 mL x 2) foi adicionado e concentrado para remover EtOH. Após recristalização com ACN a 25°C, o resíduo foi purificado por coluna de preparação para HPLC (Xtimate C18 150 x 25 mm x5 μ m; fase móvel: [água (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 1% - 20%, 10,5 min.) para dar **E1** (0,023 g, 34,8 μ mol, 95,0% de pureza) e **E2** (0,027 g, 40,9 μ mol, 96,0% de pureza) como um sólido branco.

[00935] Composto **E1**: LCMS (ES, m/z) 659,1 (M-1)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,19 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,30-6,46 (m, 2H), 5,24-5,55 (m, 2H), 4,36-4,50 (m, 6H), 4,06 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 0,01-0,12 (m, 3H).

[00936] Composto **E2**: LCMS (ES, m/z) 659,1 (M-1)⁻. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,17 (d, $J = 16,8$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 6,29 (dd, $J = 4,40, 4,00$ Hz, 2H), 5,43-5,56 (m, 2H), 4,44-4,54 (m, 4H), 4,046-4,07 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 3H).

[00937] **Exemplo 6**: Síntese de 2 estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,5R,7aS,9R,10R,10aR,14aR)-2-(2-amino-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-9-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-hidroxi-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfato-ciclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **F1** e **F2**)

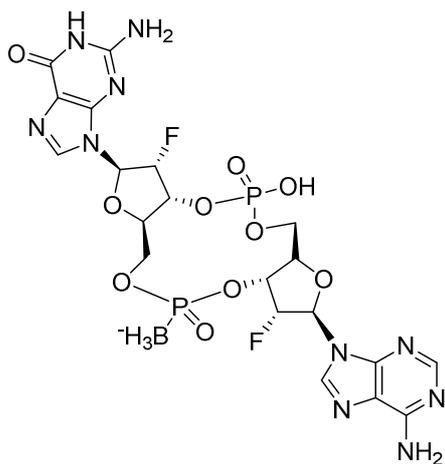


[00938] Etapa1: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aR)-2,9-bis(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis (2-cianoetoxi)-3,10-difluoro-12-oxido-octa-hidro-2H,7H-514-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5-il)tri-hidroborato (**6a**)

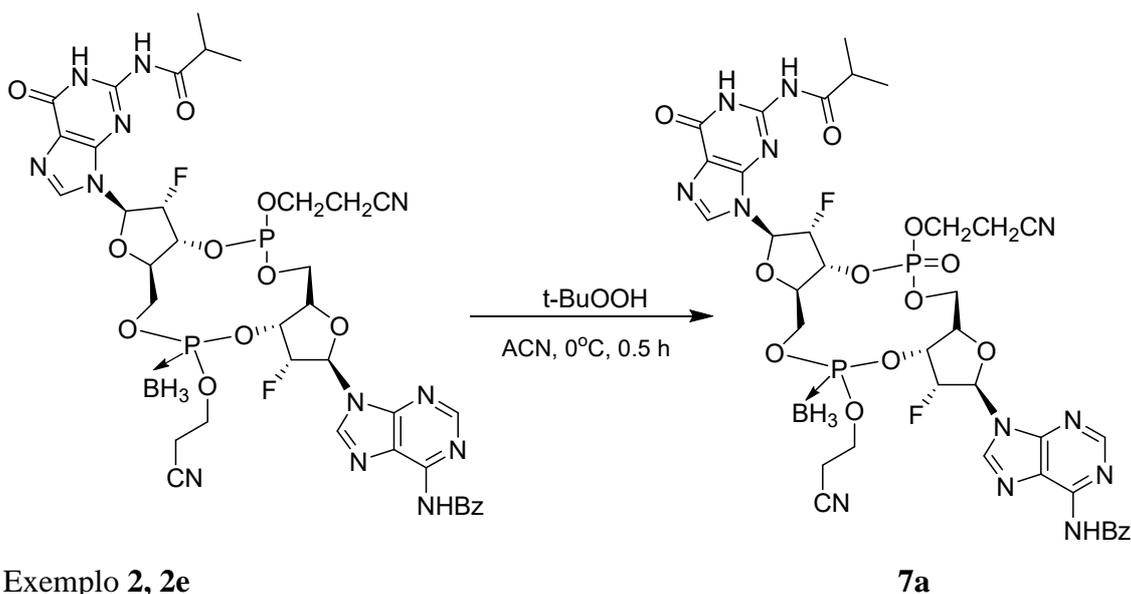
[00942] **F1:** LCMS (ES, m/z) 675,1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99-8,18 (m, 1H), 7,49-7,70 (m, 2H), 5,73-6,18 (m, 2H), 5,10-5,46 (m, 2H), 4,54-4,82 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98-4,16 (m, 3H), 3,70-3,89 (m, 2H), 0,09 (br s, 3H).

[00943] **F2:** LCMS (ES, m/z) 675,1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (s, 1H), 8,05 (br s, 2H), 6,04-6,30 (m, 2H), 5,11-5,55 (m, 4H), 4,36-4,58 (m, 4H), 3,96-4,17 (m, 2H), 0,32 (br s, 3H).

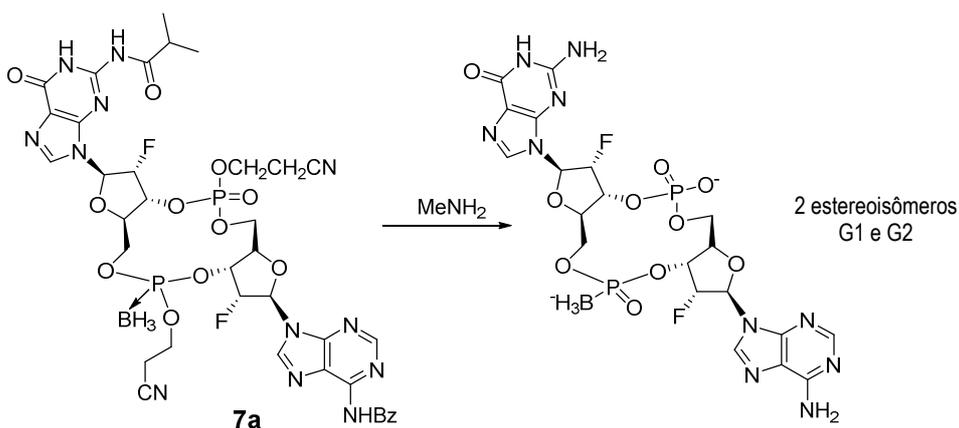
[00944] **Exemplo 7:** Síntese de 2 estereoisômeros de ((2R,3R,3aR,5R,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-9-(2-amino-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,10-difluoro-12-hidroxi-5,12-dioxido-octa-hidro-2H,7H-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfato-ciclododecin-5-il)tri-hidroborato (Compostos **G1** e **G2**)



[00945] Etapa 1: Síntese de ((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,14aS)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5,12-bis(2-cianoetoxi)-3,10-9-(2-isobutiramido-6-oxo-1,6-di-hidro-9H-purin-9-il)-12-oxido-octa-hidro-2H,7H-514-difuro[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]tetraoxa[2,8]difosfatociclododecin-5 -il)tri-hidroborato (**7a**)

**Exemplo 2, 2e**

[00946] A uma solução do composto **2e** (1,12 g, 1,19 mmol, 1,00 eq) em ACN (10 mL) foi adicionado t-BuOOH (5,5 M, 0,324 mL, 1,50 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 0,5 hora, diluída com acetato de etil (15 mL), a camada orgânica foi lavada com solução de sat. NaHCO₃ (10 mL x 2) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Waters Xbridge 150*25 5u; fase móvel: [água (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-45%, 12min) para dar o composto **7a** (0,3 g) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 957,3 (M+H)⁺.

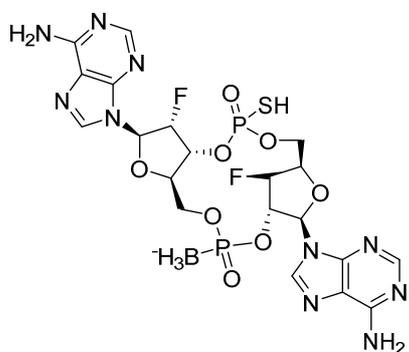
[00947] Etapa 2: Síntese dos compostos G1 e G2

[00948] A solução do composto **7a** (0,30 g, 313 umol, 1,00 eq) e MeNH₂ (8 mL, 30% em EtOH) foi agitada a 25°C por 3 horas. Foi adicionado ACN (16 mL) e a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Waters Xbridge 150*25 5u; fase móvel: [água (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 1%-20%, 12min.) para dar o composto **G1** (13,0 mg) e **G2** (39,6 mg) como espuma branca.

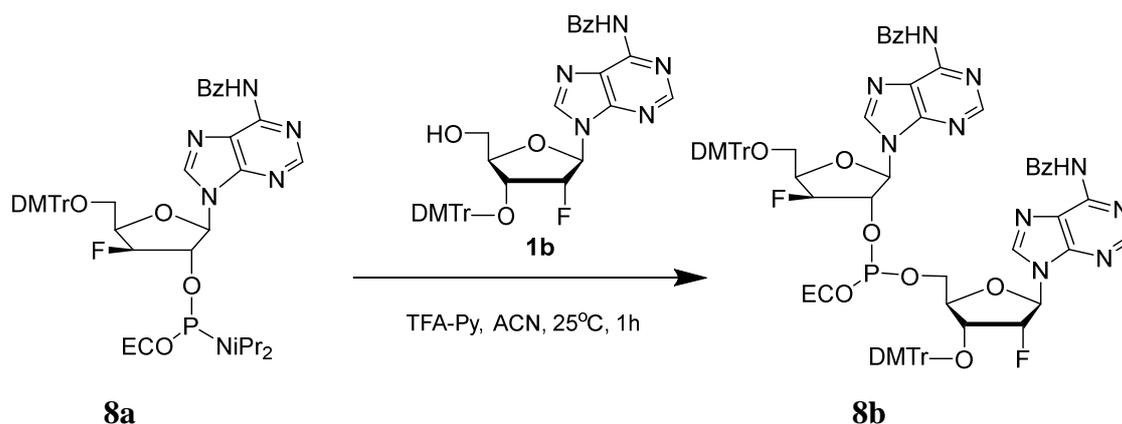
[00949] **G1:** LCMS (ES, m/z) 675,0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 6,14-6,33 (m, 2H), 5,62-5,85 (m, 1H), 5,33-5,54 (m, 1H), 4,90-5,22 (m, 2H), 4,27-4,63 (m, 4H), 4,02-4,16 (m, 2H), -0,20-0,78 (m, 3H).

[00950] **G2:** LCMS (ES, m/z) 675,1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88-8,41 (m, 3H), 5,90-6,36 (m, 2H), 4,98-5,77 (m, 4H), 4,26-4,60 (m, 4H), 3,85-4,16 (m, 2H), 0,39 (br s, 3H).

[00951] **Exemplo 8:** Síntese de 4 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **H1**, **H2**, **H3** e **H4**)



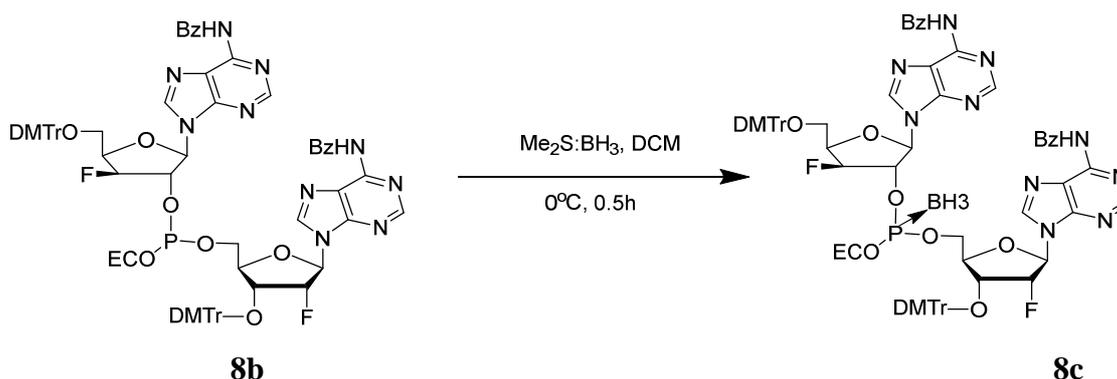
[00952] **Etapa 1:** Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metil)(2-cianoetil)fosfito (**8b**)



[00953] A uma solução do composto **8a** (6,00 g, 6,85 mmol, 1,00 eq) e o composto **1b** (4,63 g, 6,85 mmol, 1,00 eq) em ACN (40,0 mL) foram adicionados Peneira molecular 3A (5,00 g, 6,85 mmol, 1,00 eq) e Pirina-TFA (1,00 M, 10,2 mL, 1,50 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 0,5 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (60 ml),

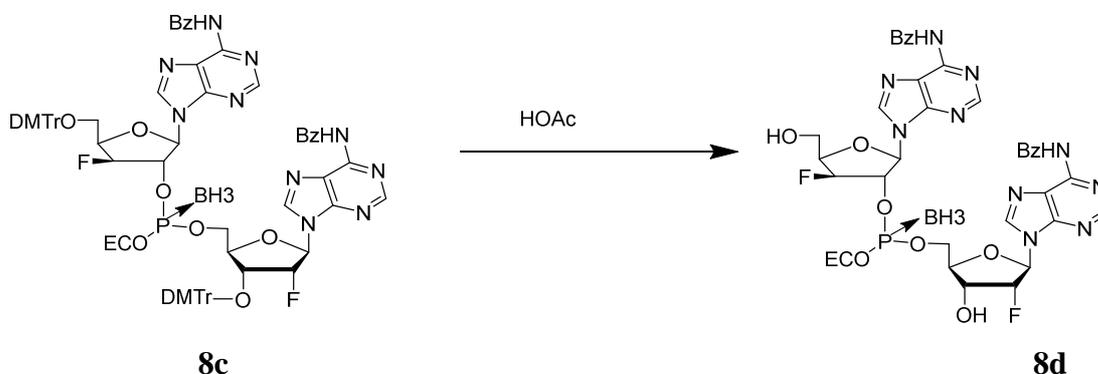
lavada com a.q. NaHCO_3 (100 ml) e salmoura (80,0 ml), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto **8b** (10 g, bruto) como sólido amarelo claro .

[00954] Step 2: Síntese de (((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-metoxi-tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(((2R,3S,4S,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5-((bis (4-metoxifenil) (fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil)tri-hidroborato (**8c**)



[00955] A uma solução do composto **15** (10,0 g, 6,89 mmol, 1,00 *eq*) em DCM (100 ml) foi adicionado $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (1,00 M, 22,7 mL, 3,30 *eq*). A mistura foi agitada a 0°C por 0,5 h e diluída com DCM (100 mL), a camada orgânica foi lavada com a.q. NaHCO_3 (100 mL x 2), salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto **8c** (10 g, bruto), que foi usado na próxima etapa.

[00956] Etapa 3: Síntese de (((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(((2R,3S,4S,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil)tri-hidroborato (**8d**)

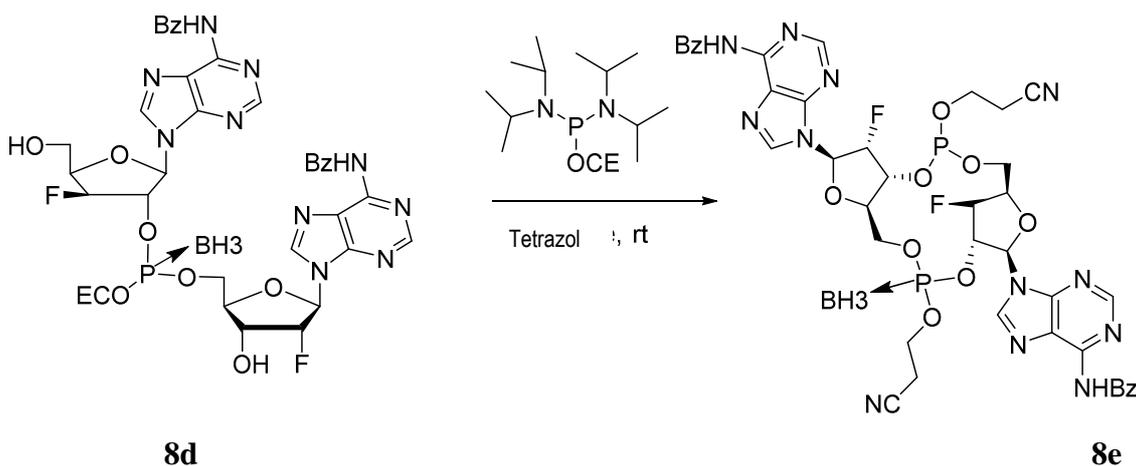


[00957] A uma solução do composto **8c** (10,0 g, 6,82 mmol, 1,00 *eq*) em ACN (20 mL) foi adicionada AcOH (1,00 M, 61,4 mL, 80,0% de pureza, 9,00 *eq*). A mistura foi agitada a 25°C durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil (100 mL),

a camada orgânica foi lavada com a.q.NaHCO₃ (150 mL x 2) e salmoura (150 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* dar um resíduo, após recristalização (éter de petróleo/acetato de etil = 1/1) a 25°C, o sólido filtrado foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, DCM/MeOH = 200/1 a 10/1) para dar o composto **8d** (3,20 g, 3,72 mmol, 54,4% de rendimento) como espuma amarela clara. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 0,30 (br, 3H), 2,842-2,909 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,755-3,781 (m, 2H), 4,110-4,185 (m, 4H), 4,429-4,448 (m, 3H), 5,197 (s, 1H), 5,5-5,663 (m, 2H), 5,963-6,009 (m, 1H), 6,348-6,414 (m, 2H), 7,532-7,569 (m, 4H), 7,629-7,647 (m, 2H), 8,047-8,064 (m, 4H), 8,559-8,581 (m, 2H), 8,746-8,784 (m, 2H), 11,241-11,262 (d, *J*=8,4 Hz, 2H).

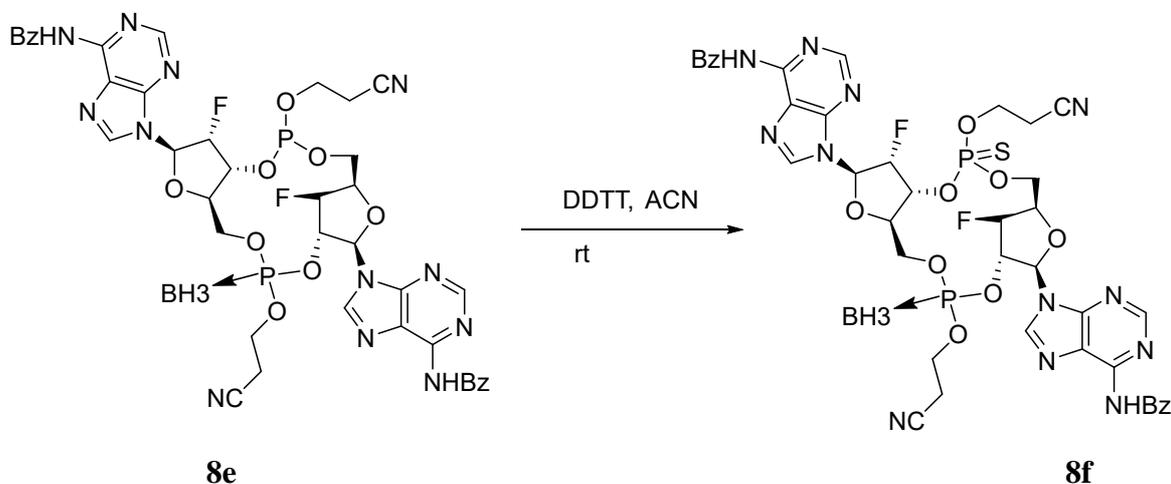
[00958] **Etapa 4: Síntese do Composto 8e**

[00959] O composto **8d** (0,5 g, 581 μmol, 1,0 *eq*) é co-evaporado com ACN (5 mL x 2) para remover o MeOH. A peneira molecular 3Å (0,5 g, 581 μmol, 1 *eq*) é adicionada a uma solução do composto **8d** (0,5 g, 581 μmol, 1,0 *eq*) e 2H-tetrazol (0,45 M, 7,76 mL, 6 *eq*) em ACN (7 mL) seguido de 3((bis (diisopropilamino)fosfenil)oxi)propanonitrila (263 mg, 872 μmol, 277 uL, 1,5 *eq*). A mistura é agitada a 25°C durante 1 hora. Diluída com EtOAc (15 mL), a camada orgânica é lavada com solução de sat. NaHCO₃ (20 mL x 2) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄ filtrada e concentrada para dar o composto **8e**.

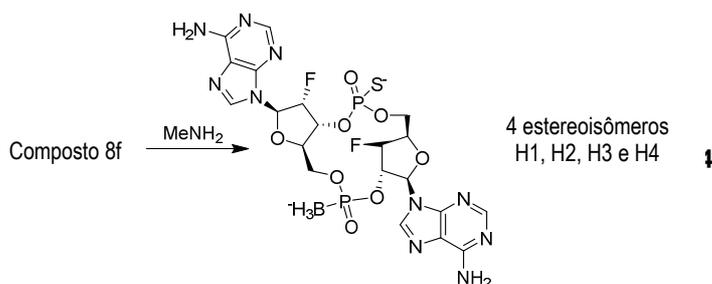


[00960] A uma solução do composto **8d** (1,20 g, 1,39 mmol, 1,00 *eq*) em DMF (2,00 mL)

foram adicionados peneira molecular 3A (1,20 g, 1,39 mmol, 1,00 *eq*), 5-etilsulfanil-2H-tetrazol (1,09 g, 8,37 mmol, 6,00 *eq*) and 3-((bis(diisopropilamino)fosfanil)oxi)propanenitrila (672 mg, 2,23 mmol, 708 uL, 1,60 *eq*). Após agitação a 25°C por 2 h, a mistura resultante foi usada na próxima etapa.

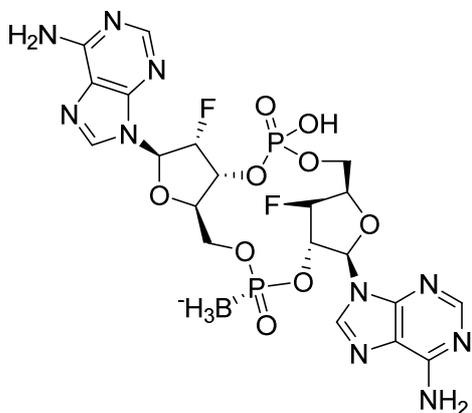
[00961] Etapa 5: Síntese do Composto 8f

[00962] DDTT (357 mg, 1,74 mmol, 1.50 *eq*) foi adicionado à solução acima a 25°C e agitado por 0,5 h. A mistura de reação foi filtrada, o sólido filtrado foi lavado com acetato de etil (10,0 mL, 5,00 mL), a camada orgânica combinada foi lavada com solução de sat. NaHCO₃ (20,0 mL x 2) e salmoura (10,0 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1) para dar o composto **8f** (0,15 g, 151 umol, 13,0% de rendimento) como um sólido amarelo claro. LCMS (ES, *m/z*) 989,1 (M-1).

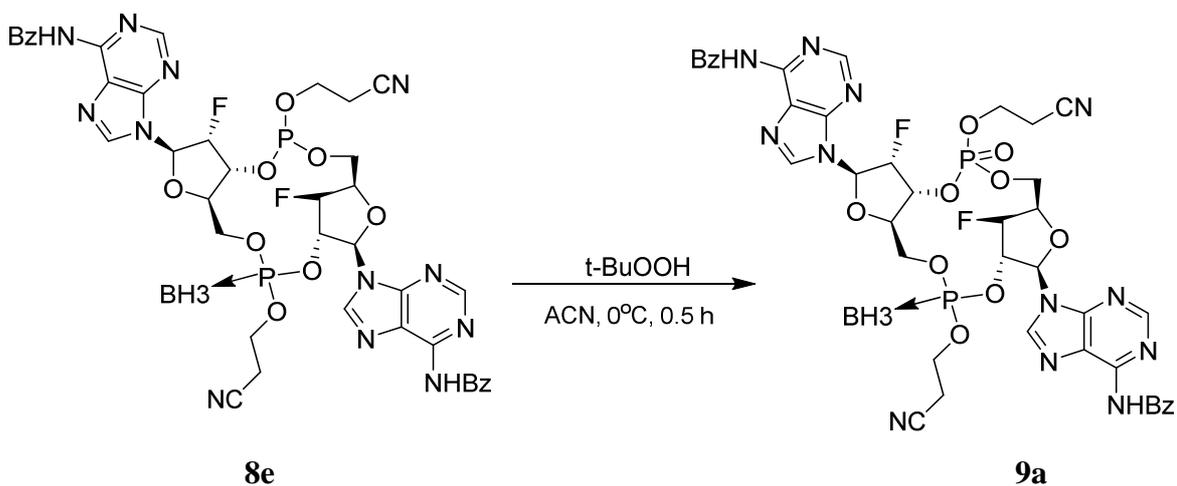
[00963] Etapa 6: Síntese dos compostos H1, H2, H3 e H4

[00964] Uma solução do composto **8f** (0,15 g, 151 umol, 1.00 *eq*) e MeNH₂ (2,00 mL) foi agitada a 25°C por 3 h. ACN (5,00 mL x 2) foi adicionada e a mistura foi concentrada *in vacuo*. Após recristalização, o sólido filtrado foi purificado por coluna de preparação para HPLC (Xtimate C18 150 x 25mm x 5um; fase móvel: [água(0,04% de NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 1%-10%,10,5min) para dar um ou mais dos isômeros de **H1-H4** (pico único por HPLC) como um sólido branco (0,003 g, 4,44 umol, 2,94% de rendimento). LCMS (ES, *m/z*) 675,0 (M-1).

[00965] **Exemplo 9:** Síntese de 2 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **I1** e **I2**)

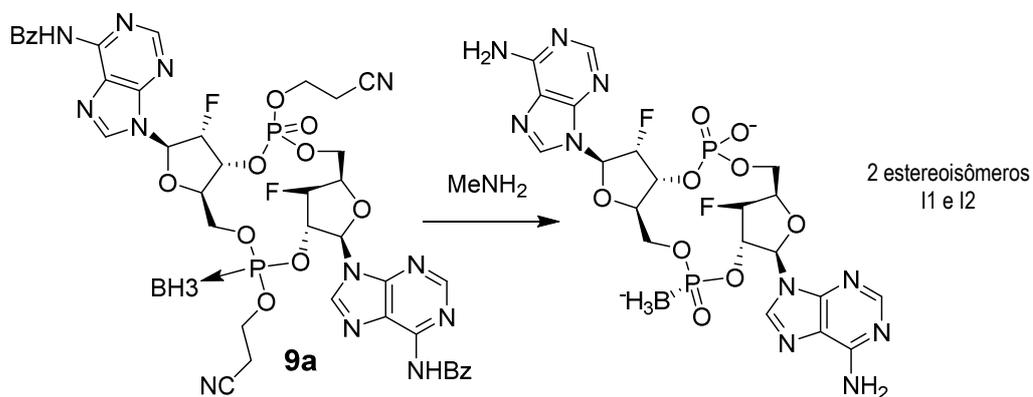


[00966] **Etapa 1:** Síntese do Composto **9a**



[00967] A uma solução do composto **8e** (2,22 g, 2,32 mmol) em DMF (2,0 mL), foi adicionado t-BuOOH (5,50 M, 718 μ L, 1,70 eq). A mistura foi agitada a 25°C durante 0,5 hora e depois extinta com solução de sat. NaHCO₃ (20 mL x 2). Foi adicionado acetato de etil (15 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, Diclorometano/Metanol = 100/1 a 10/1) para dar o composto **9a** (0,14 g, 143 μ mol, 10,2% de rendimento) como um sólido amarelo. LCMS (ES, *m/z*) 973,2 (M-1)⁻.

[00968] **Etapa 2** Síntese dos compostos **I1** e **I2**

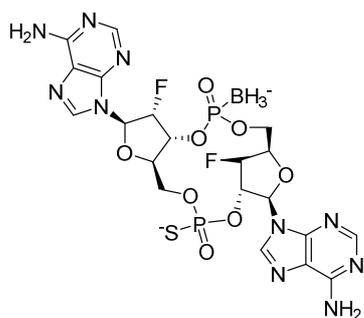


[00969] Em um frasco de fundo redondo de 10 mL, o composto **9a** (0,18 g, 184 μmol , 1,00 *eq*) foi dissolvido em uma solução de MeNH_2 em EtOH (2 mL, 30% em peso) e agitada a 25°C por 3 horas. ACN (5 mL x 2) foi adicionado e concentrado *in vacuo*. Após recristalização com ACN a 25°C , o resíduo bruto é purificado por coluna prep-HPLC (Xtimate C18 150 x 25mm x 5 μm ; fase móvel: [água (0,04% de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1%-5%, 10,5min.) para dar dois isômeros **I1** (4 mg) e **I2** (8 mg) como sólido branco.

[00970] **I1**: LCMS (ES, m/z) 659,1 ($\text{M}-1$). ^1H NMR (400 MHz D_2O) -1,00 – -0,81 (m, 2H), -0,32 – 0,46 (m, 1H), 4,04-4,31 (m, 8H), 4,44 – 4,46 (m, 2H), 4,99 – 5,10 (m, 2H), 5,46 – 5,83 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,24 – 6,42 (m, 2H), 7,97(s, 1H), 8,14 – 8,24 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

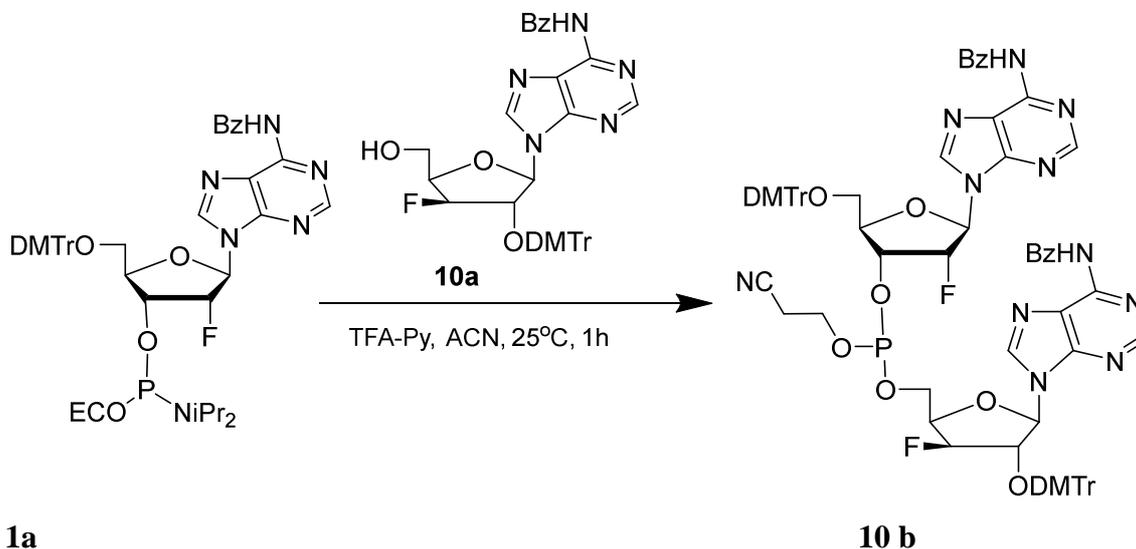
[00971] **I2**: LCMS (ES, m/z) 659,1 ($\text{M}-1$). ^1H NMR (400 MHz D_2O) 1,348-1,189 (m, 3H), 3,903-4,607 (m, 10H), 4,938-5,166 (m, 2H), 5,454-5,715 (m, 2H), 5,990-6,482 (m, 3H), 7,917-8,161 (s, 1H), 8,223-8,356 (m, 3H).

[00972] **Exemplo 10**: Síntese de 4 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **J1**, **J2**, **J3** e **J4**)



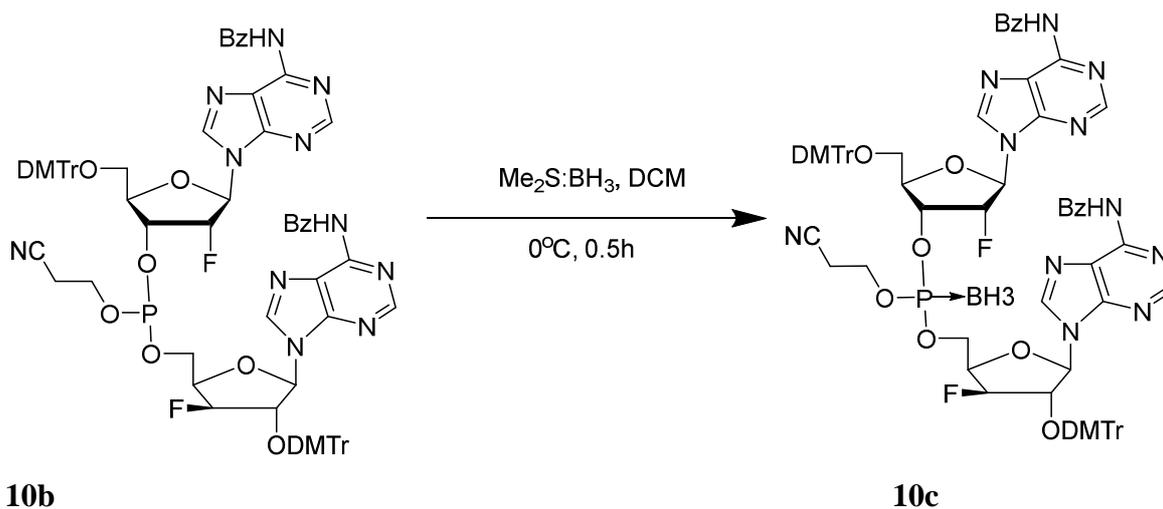
[00973] Etapa 1: Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il(((2R,3S,4S,5R)-5-

(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metil(2-cianoetil)fosfito (**10b**)



[00974] O composto **10b** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 1 do **Exemplo 1**.

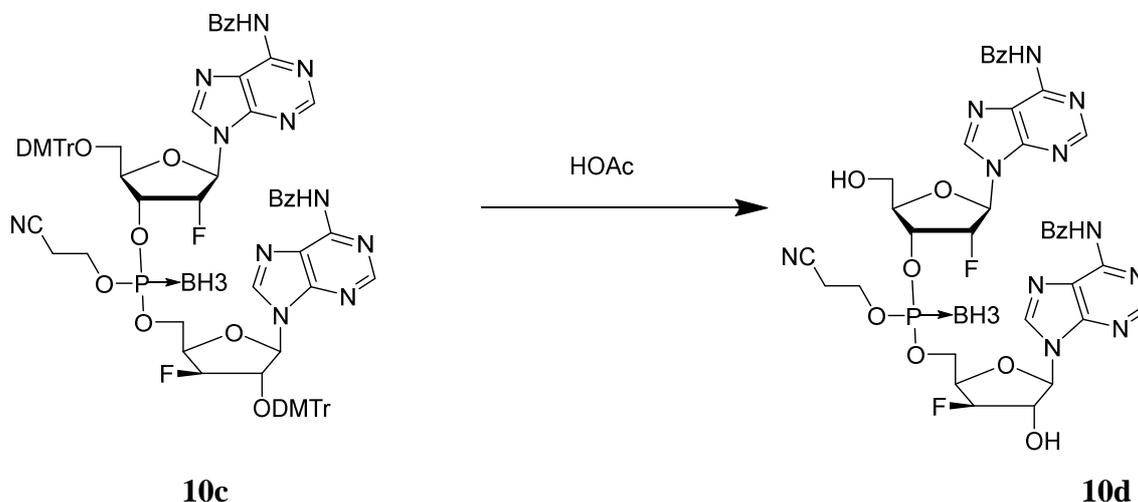
[00975] Etapa 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(((2R,3S,4S,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil) tri-hidroborato (**10c**)



[00976] O composto **10c** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 2 do **Exemplo 1**.

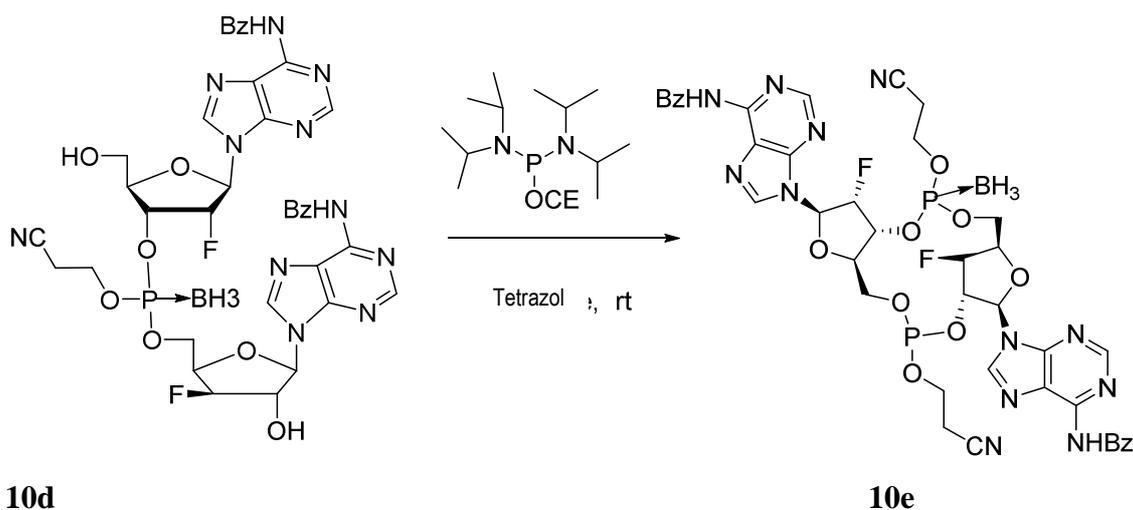
[00977] Etapa 3: Síntese de (((((2R, 3R,4S, 5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl) -3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-

purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14 -fosfanil)tri-hidroborato (**10d**)



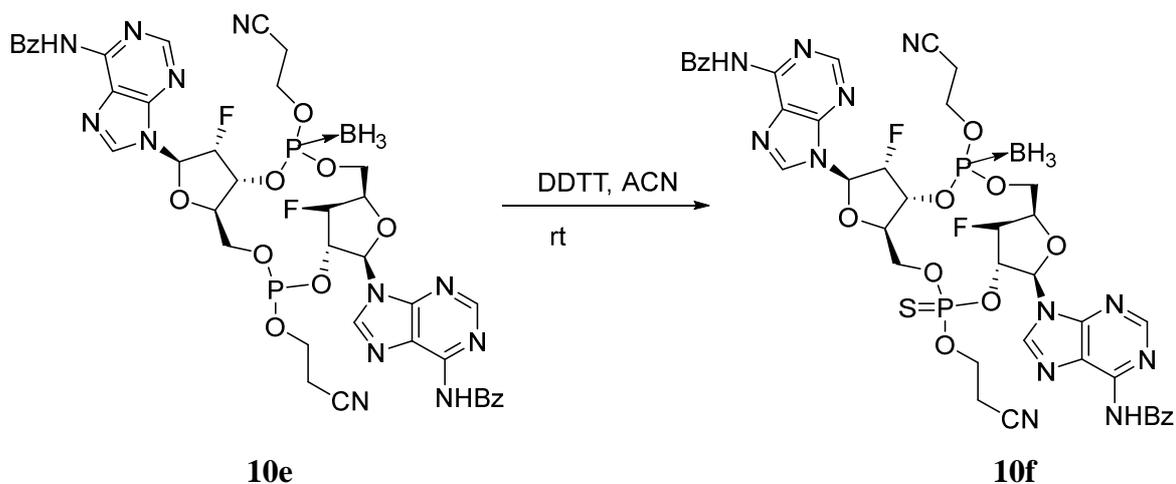
[00978] O composto **10d** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 3 do Exemplo 1. ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) 0,527 (b rs, 3H) 2,966-2,995 (m, 2H) 3,618-3,721 (m, 1H) 4,282-4,297 (m, 1H) 4,481-4,506 (m, 3H) 4,581-4,607 (m, 1H) 4,906-4,947 (m, 1H) 5,235 (m, 1H) 5,327 (m, 1H) 5,364 (m, 2H) 5,468-5,480 (s, 2H) 5,899-6,027 (s, 1H) 6,182 (s, 1H) 6,476-6,528 (d, $J=20.8\text{Hz}$, 2H), 7,535-7,573 (m, 4H), 7,633-7,650 (m, 2H), 8,044-8,063 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 4H) 8,487 (s, 1H) 8,704 (s, 1H) 8,765-8,788 (m, 2H) 11,243-11,279 (d, $J=14,4\text{ Hz}$, 2H).

[00979] Etapa 4: Síntese do Composto 10e



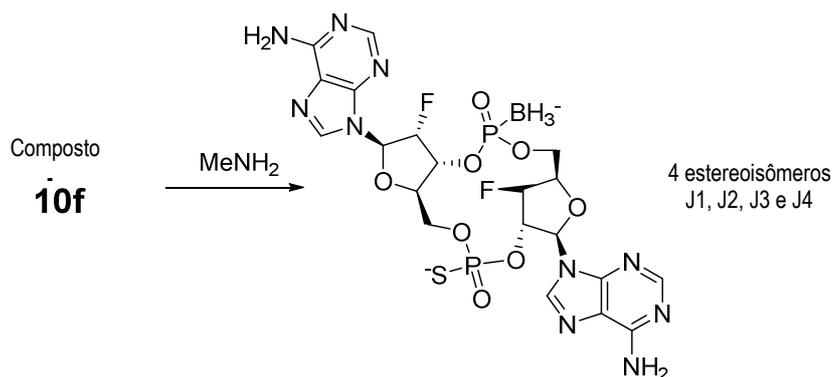
[00980] O composto **10e** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 4 do **Exemplo 8**.

[00981] Etapa 5: Síntese do Composto 10f



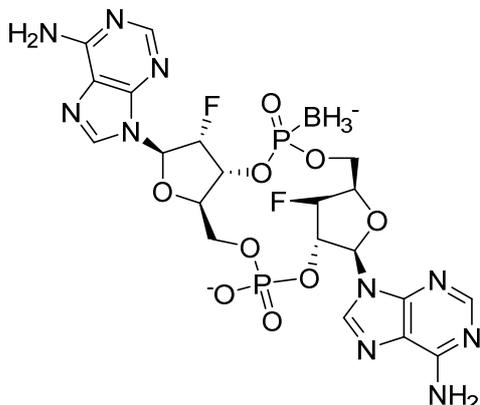
[00982] O composto **10f** foi preparado como um sólido branco usando o mesmo método como mostrado na Etapa 5 do Exemplo 8. LCMS (ES, m/z) 989,2 (M-1)⁻.

[00983] Etapa 6: Síntese dos compostos **J1**, **J2**, **J3** e **J4**



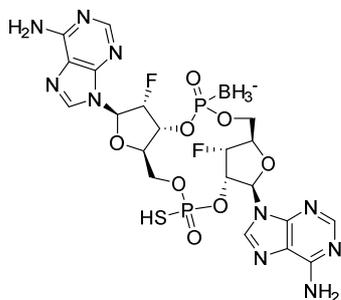
[00984] Uma mistura dos Compostos **J1**, **J2**, **J3** e **J4** foi preparada usando o mesmo método como mostrado na Etapa 6 do **Exemplo 1**. 79% (pureza por HPLC); LCMS (ES, m/z) 675,0 (M-1)⁻.

[00985] **Exemplo 11**: Síntese de 2 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **K1** e **K2**)

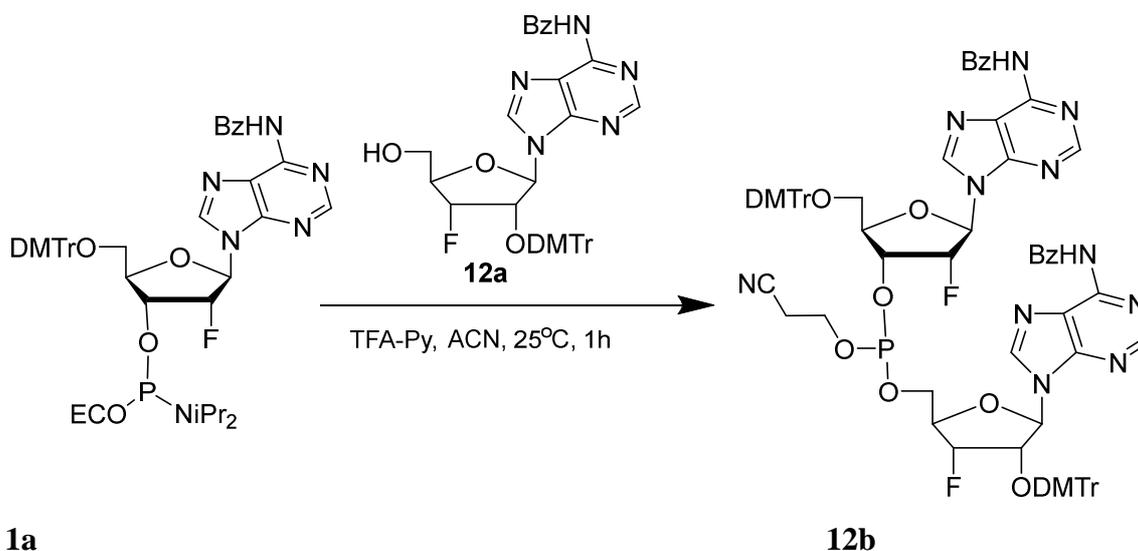


[00986] Os compostos **K1** e **K2** foram preparados de acordo com o **Exemplo 9** a partir do composto **10e**. O produto bruto foi purificado por coluna prep-HPLC: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5um; fase móvel: [água (0,04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 1%-10%,10,5min para dar dois isômeros: **K1** (5 mg) e **K2** (2 mg). **K1**: 100% (pureza por HPLC), LCMS (ES, *m/z*) 659,1 (M-1)⁻. **K2**: 100% (pureza por HPLC), LCMS (ES, *m/z*) 659,1 (M-1)⁻.

[00987] **Exemplo 12**: Síntese de 4 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **L1**, **L2**, **L3** e **L4**)

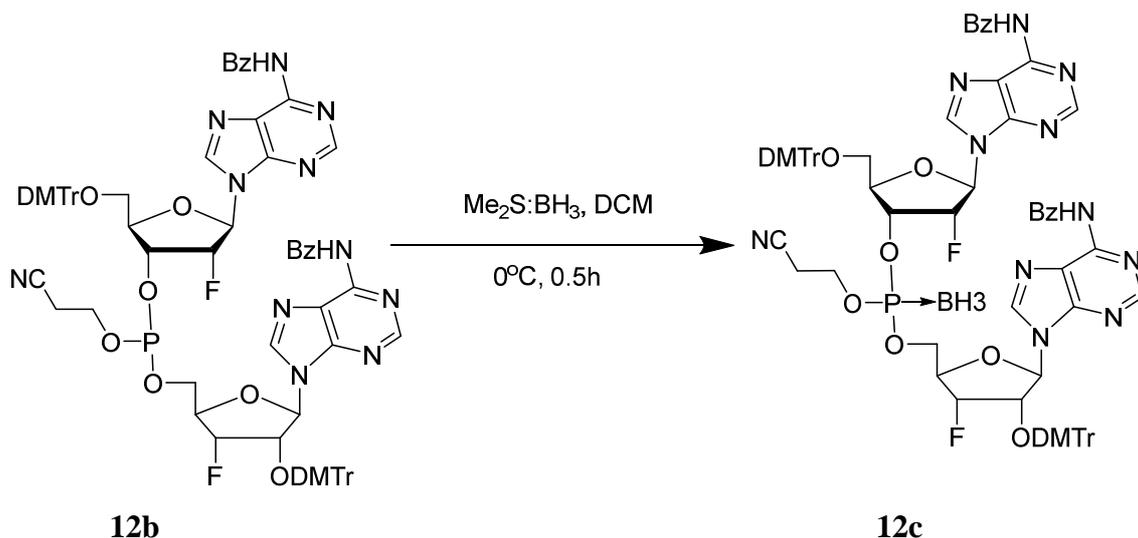


[00988] Etapa 1: Síntese de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metil)(2-cianoetil)fosfito (**12b**)



[00989] O composto **12b** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 1 do **Exemplo 1**.

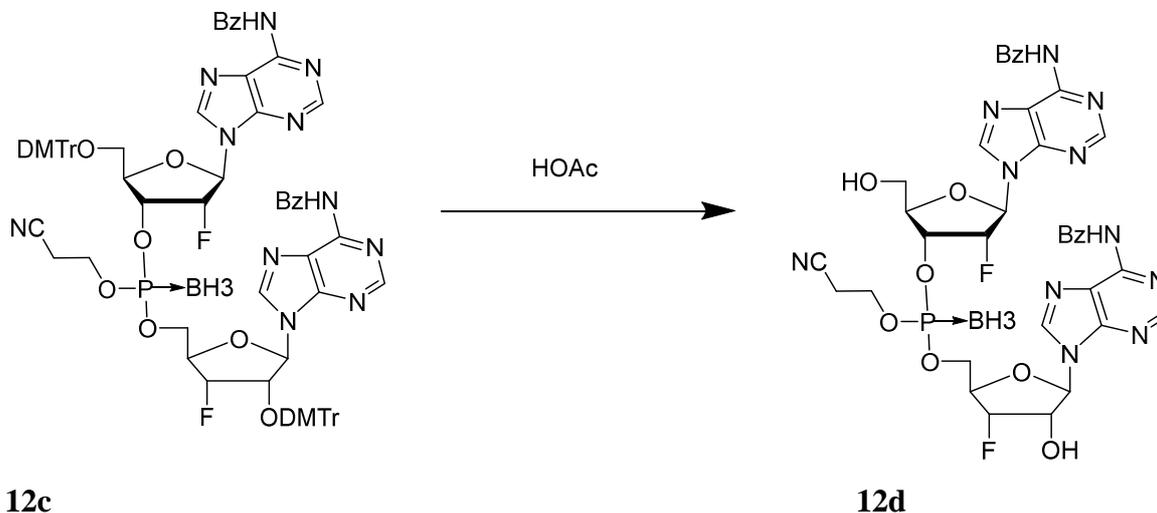
[00990] Etapa 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil) tri-hidroborato (**12c**)



[00991] O composto **12c** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 2 do **Exemplo 1**.

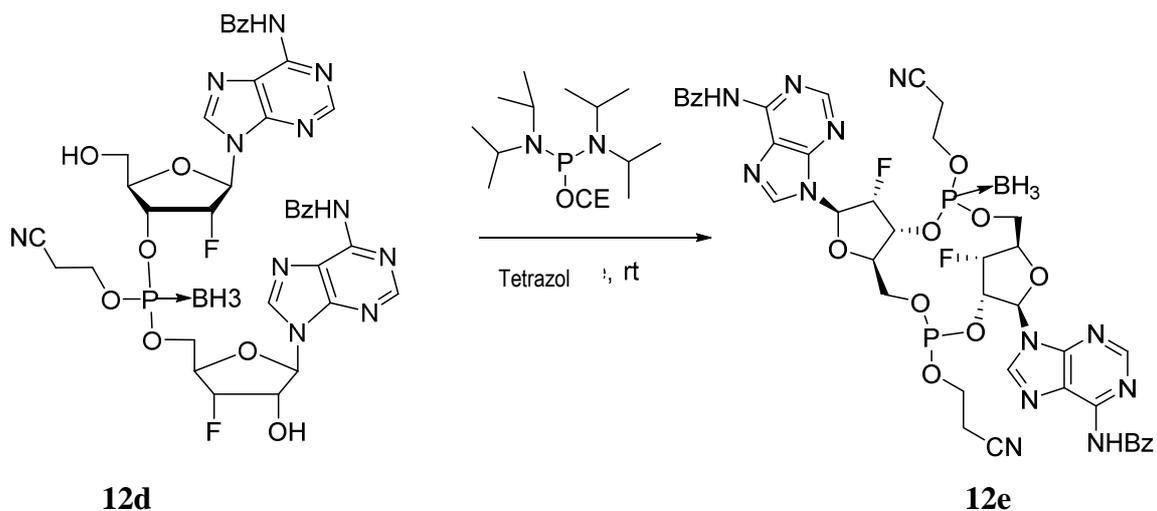
[00992] Etapa 3: Síntese de (((((2R, 3S,4S, 5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl) -3-fluoro-4-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-

purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14 -fosfanil)tri-hidroborato (**12d**)



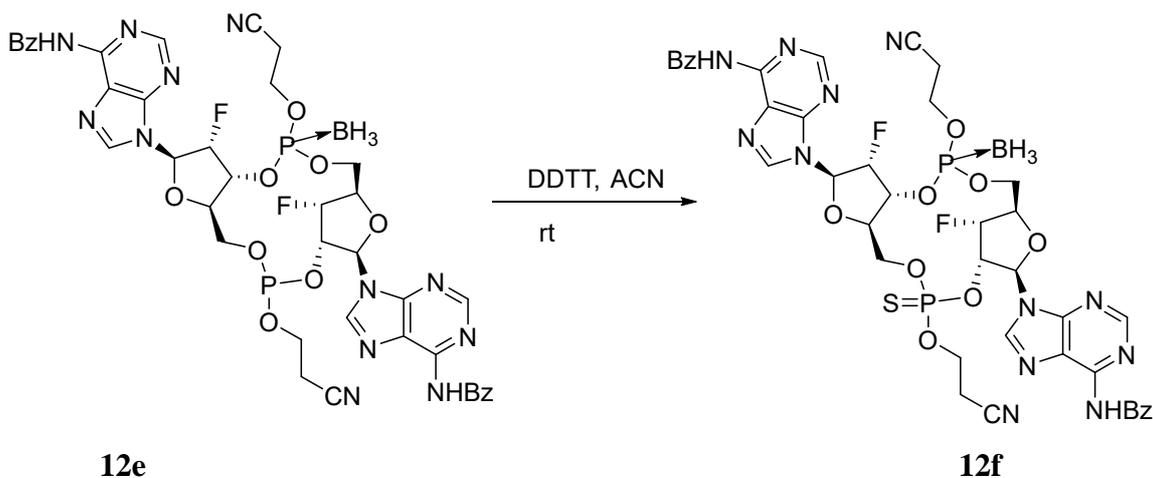
[00993] O composto **12d** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na etapa 3 do exemplo 1. LCMS (ES, m/z) 860,2 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm 0,52 (br s, 3H), 2,93 – 3,00 (m, 2H), 3,64 – 3,65 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,26 – 4,30 (m, 3H), 4,47 – 4,48 (m, 2H), 4,56 – 4,62 (m, 1H), 5,24 – 5,25 (m, 1H), 5,32 – 5,34 (m, 2H), 5,38 – 5,39 (m, 1H), 6,18 – 6,20 (dd, $J = 24$ Hz, 2H), 6,13 (m, 0,5H), 6,15 (m, 0,5H), 6,48 – 6,52 (m, 1H), 7,54 – 7,57 (m, 4H), 7,63 – 7,65 (m, 2H), 8,04 – 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 4 H), 8,68 – 8,70 (m, 2H), 8,76– 8,79 (m, 2H), 11,06 – 11,28 (m, 2H).

[00994] Etapa 4: Síntese do Composto 12e



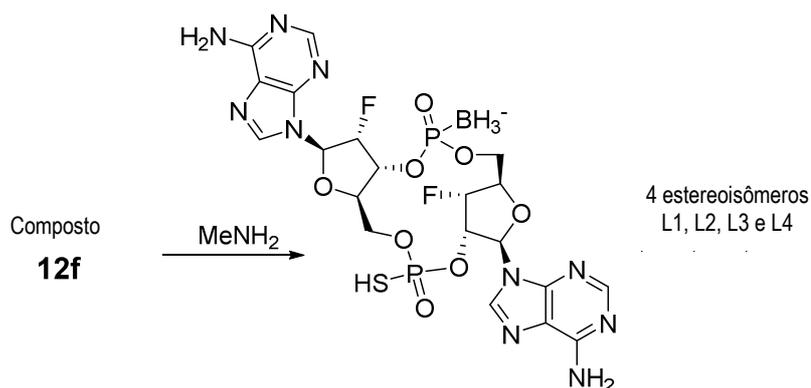
[00995] O composto **12e** é preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 4 do **Exemplo 1**.

[00996] Etapa 5: Síntese do Composto 12f



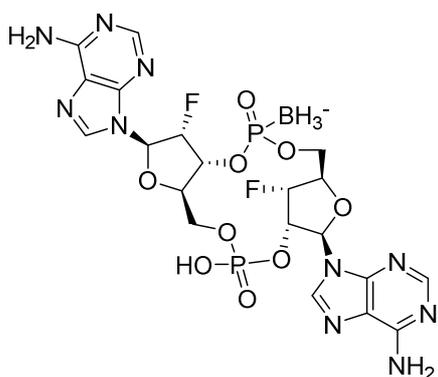
[00997] O composto **12f** é preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 5 do **Exemplo 1**. LCMS (ES, m/z) 991,1 ($M+1$)⁺.

[00998] Etapa 6: Síntese dos compostos **L1**, **L2**, **L3** e **L4**



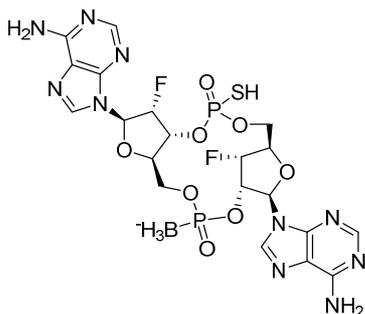
[00999] Os compostos **L1**, **L2**, **L3** e **L4** são preparados usando o mesmo método como mostrado na Etapa 6 do **Exemplo 1**.

[001000] **Exemplo 13**: Síntese de 2 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **M1** e **M2**)

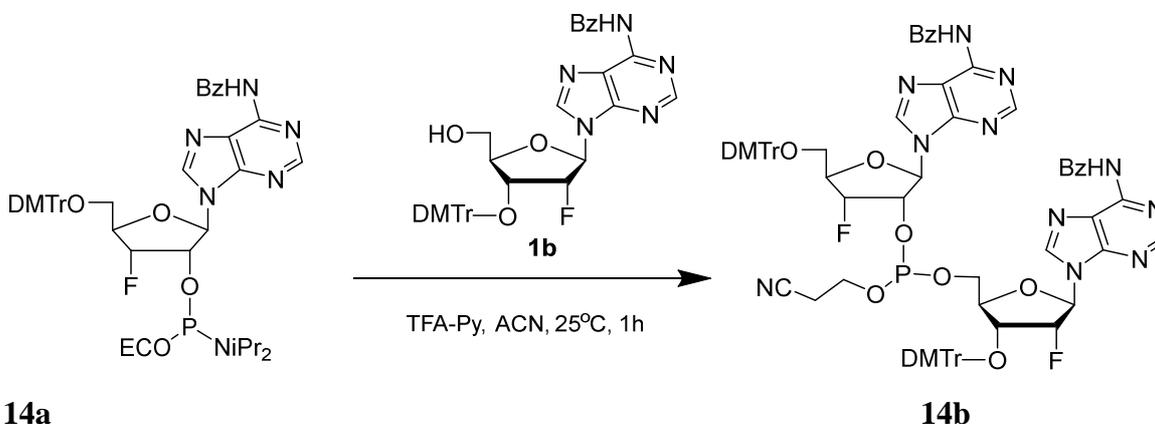


[001001] Os compostos **M1** e **M2** são preparados de acordo com o **Exemplo 9** a partir do composto **12e**.

[001002] **Exemplo 14:** Síntese de 4 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos **N1**, **N2**, **N3** e **N4**)

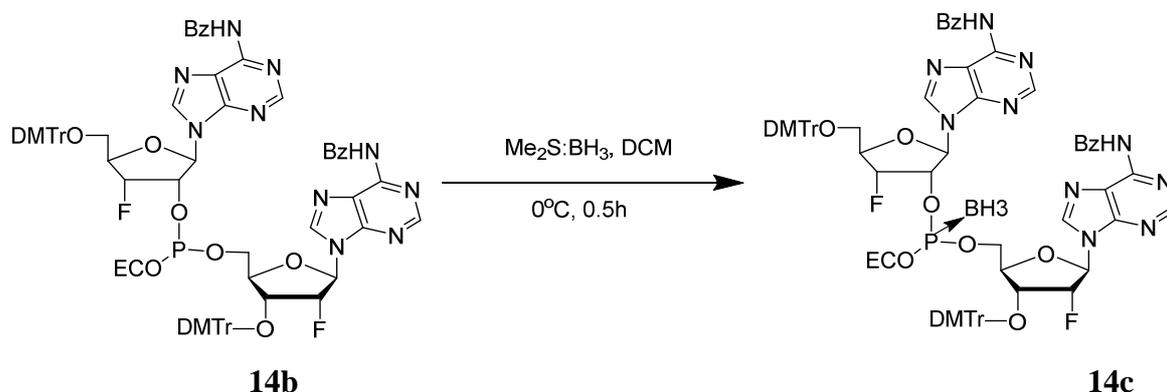


[001003] Etapa 1: Síntese de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofurano-2-il)metil((2R,3S,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)(2-cianoetil) fosfito (**14b**)



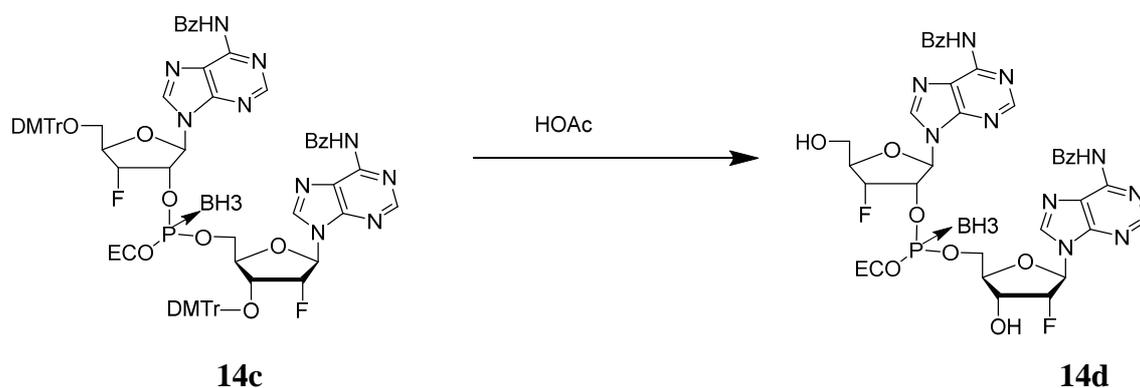
[001004] O composto **14b** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 1 do **Exemplo 1**.

[001005] Step 2: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-4-fluorotetra-hidrofuran-2-il)metoxi) (((2R,3S,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil)tri-hidroborato (**14c**)



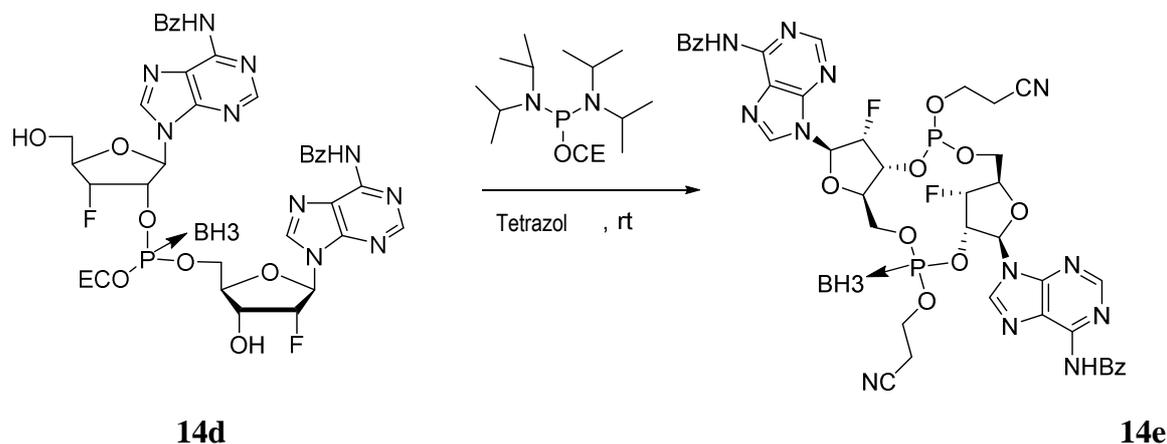
[001006] O composto **14c** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 2 do **Exemplo 1**.

[001007] Etapa 3: Síntese de (((((2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)(((2R,3S,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-4-fluoro-5-(hidroximetil)tetra-hidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi)-14-fosfanil)tri-hidroborato (**14d**)



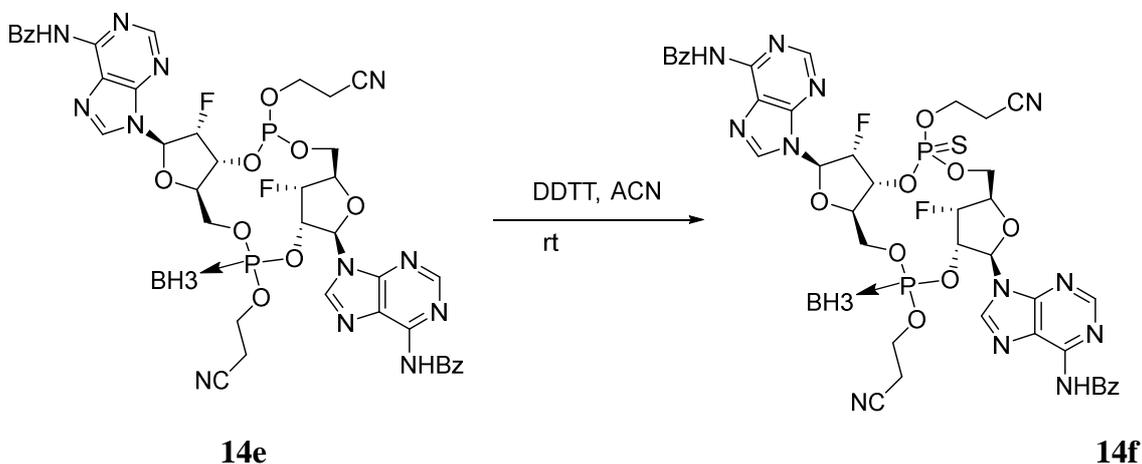
[001008] O composto **14d** foi preparado usando o mesmo método como mostrado na etapa 3 do **Exemplo 1**. LCMS (ES, m/z) 860,2 ($M+1$)⁺.

[001009] Etapa 4: Síntese do Composto **14e**



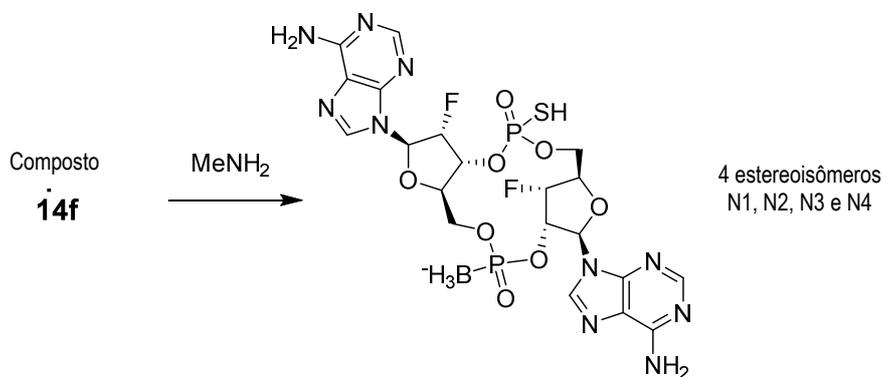
[001010] O composto **14e** é preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 4 do **Exemplo 1**.

[001011] Etapa 5: Síntese do Composto 14f



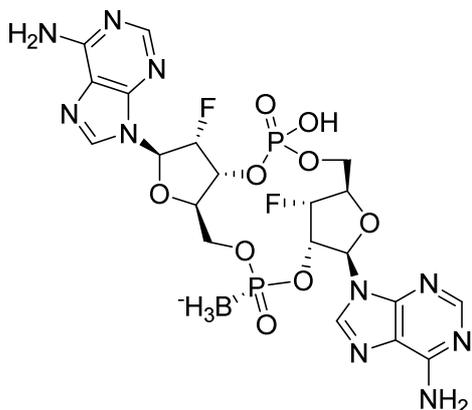
[001012] O composto **14f** é preparado usando o mesmo método como mostrado na Etapa 5 do **Exemplo 1**.

[001013] Etapa 6: Síntese dos compostos N1, N2, N3 e N4



[001014] Os compostos **N1, N2, N3 e N4** são preparados usando o mesmo método como mostrado na Etapa 6 do **Exemplo 1**.

[001015] **Exemplo 15: Síntese de 2 estereoisômeros do composto representado abaixo (Compostos O1 e O2)**



[001016] Os compostos **O1** e **O2** são preparados de acordo com o **Exemplo 9** a partir do composto **14e**.

[001017] Os exemplos aqui fornecidos são representativos e não pretendem ser limitações no escopo da invenção.

[001018] Modificações e outros usos ocorrerão para os versados na técnica. Estas modificações estão incluídas no espírito da invenção e são definidas pelo escopo das reivindicações.

[001019] Será prontamente aparente para um versado na técnica que podem ser feitas diversas substituições e modificações na invenção aqui divulgada sem se afastar do escopo e espírito da invenção.

[001020] *Ensaio biológico*

[001021] **Exemplo 16:** Ativação da sinalização STING humana na linhagem celular THP1

[001022] A ativação da via STING pelos compostos aqui descritos foi medida utilizando células duplas THP-1. Essas células são monócitos THP1 que foram modificados para serem repórteres da via IRF, que é ativada pelos agonistas do STING nessas células.

[001023] As células THP1-Dual (obtidas da Invivogen) são mantidas em meio de crescimento com 100ug/ml de Zeocin e 10ug/ml de blasticidina a 37°C, 5% de CO₂, as células foram passadas a cada 3 dias inoculando 7x10⁵ células por ml e centrifugadas a 1000 rpm por 5 min. O sobrenadante foi removido e as células THP-1 Dual foram ressuspensas a 5x10⁵ células/ml em meio de crescimento fresco pré-aquecido.

[001024] Os compostos foram dissolvidos em DMSO e transferidos para a placa de ensaio por Echo, a concentração final de DMSO foi mantida abaixo de 0,5%, sendo

usado o 2',3'-cGAMP (100 ug/ml) como controle positivo. Adicionaram-se 50 ul de suspensão de células (cerca de $2,5 \times 10^4$ células por poço) em uma placa de 384 poços, que foi incubada por 24 horas a 37°C, 5% de CO₂. O QUANTI-Luc foi preparado e utilizado seguindo as instruções do fabricante, 5×10^3 células por poço foram semeadas em 40µl de meio e incubadas durante a noite. O luminômetro foi ajustado com os seguintes parâmetros: 50 ul de injeção, medição do ponto final com um tempo de início de 4 segundos e tempo de leitura de 0,1 segundo. Adicionaram-se 10 ul de meio de cultura de células Dual THP-1 por poço a uma placa branca (opaca) de 96 poços, mediu-se e calculou-se a luminescência.

[001025] A Figura 1 mostra os dados biológicos da mistura composta de **A1**, **A2**, **A3** e **A4** foram testados usando os procedimentos acima e a Tabela 1 fornece os dados mostrados na Figura 1.

[001026] **Tabela 1.** Resultados do ensaio de célula dupla THP1

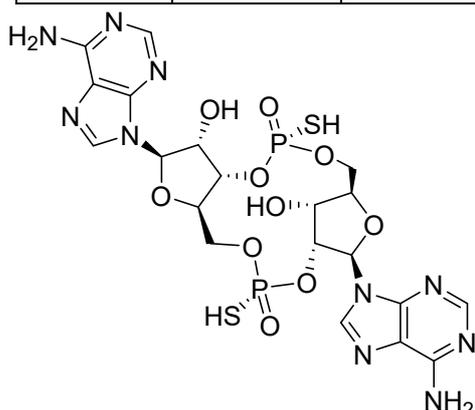
Código Cpd na Fig. 1	ID do Composto	Con. (µM)	Leitura			
			n=1	n=2	Média	Std
1	DMSO	0	4720	3420	4070	460
2	2',3'-cGAMP	100ug/ml	1054660	1099530	1077095	15864
3	Mistura de A1, A2, A3 e A4	120	1133220	1291450	1212335	55943
4		90	1264170	1220070	1242120	15592
5		60	1194350	1161900	1178125	11473
6		30	1130760	1198560	1164660	23971
7	ADU-S100	30	909990	964820	937405	19385

[001027] A Figura 2 mostra os dados biológicos dos compostos **D1**, **D1'**, **D2**, **D2'**, **D3**, **D3'**, **D4** e **D4'** que foram testados usando os procedimentos acima e a Tabela 2 fornece os dados mostrados na Figura 2.

[001028] **Tabela 2.** Resultados do ensaio de célula dupla THP1

Código Cpd na Fig. 2	ID do Composto	Con. (µM)	Leitura			
			n=1	n=2	Média	Std
1	DMSO	0	27540	24250	25895	2326
2	2',3'-cGAMP	1 mg/ml	1883110	1935710	1909410	37194
3	D1	30	22420	21660	22040	537
4	D1'	30	17680	13020	15350	3295
5	D2	30	18350	29570	23960	7934
6	D2'	30	14610	12790	13700	1287
7	D3	30	289010	258740	273875	21404
8	D3'	30	21460	17840	19650	2560

Código Cpd na Fig. 2	ID do Composto	Con. (µM)	Leitura			
			n=1	n=2	Média	Std
9	D4	30	534040	486440	510240	33658
10	D4'	30	18940	18850	18895	64
11	ADU-S100	30	1386020	1578860	1482440	136358



ADU-S100 foi obtido de WUXI AppTec.

[001029] As células THP1-duplas (obtidas da Invivogen) são mantidas em meio RPMI1640 com 100 µg/ml de Zeocina e 10 µg/ml de blasticidina a 37°C, 5% de CO₂, os compostos foram dissolvidos em PBS estéril (pH 7,4) como 20 mM, 0,5x10⁶ células/ml de THP-1 células duplas foram incubadas com concentrações indicadas de um composto por 24 horas a 37°C, 5% de incubador de CO₂. O QUANTI-Luc e o QUANTI-Blue foram preparados e utilizados seguindo as instruções do fabricante. 10 ul de sobrenadante da cultura de células foram misturados com QUANTI-Luc e medidos imediatamente usando Luminometer; 20 ul de sobrenadante foram misturados com QUANTI-Blue e incubados a 37°C por 30 minutos, e lidos em OD620. A EC₅₀ foi calculada usando Prism com ajuste de curva de resposta à dose de 4 parâmetros (Tabela 3).

[001030] **Tabela 3.** EC₅₀ na linhagem celular THP1

ID do Composto	EC ₅₀ IRF3 (µM)	EC ₅₀ NF-kB (µM)
Mistura de A1, A2, A3 e A4	1,76	
2',3'-cGAMP	8,05	
E1	0,48	2,55
E2	0,80	7,96
ADU-S100	1,45	7,58
F1	1,16	6,59
F2	1,56	10,04

ID do Composto	EC ₅₀ IRF3 (μM)	EC ₅₀ NF-kB (μM)
G1	0,63	4,3
G2	1,08	8,52
I1	13,95	28,95
I2	6,27	34,68
K1	0,91	7,47
K2	23,02	72,63
C1	88,4	67,14
C2	0,43	4,93
C3	0,37	4,56
C4	0,63	6,29
B1	28,22	>100
B2	14,69	74,59
B3	0,91	5,22
B4	0,61	7,61
Misturas de H1, H2, H3 e H4	>100	>100

[001031] **Exemplo 17:** Avaliação do efeito de compostos no STING em células 293T-Dual hSTING R232

[001032] As células 293T-hSTING R232 duplas foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de FBS inativado pelo calor, L-glutamina 2 mM, 4,5 g/L de glicose, Pen-Strep (100 U/mL-100 μg/mL), 100 μg/mL de Normocina, 10 μg/mL de blasticidina, 100 μg/mL de higromicina B Gold e 100 μg/mL de zeocina (meio completo). 100 μL de células 293T-Dual hSTING R232 (InvivoGen) a 0,25 x10⁶células/ml foram semeados em um poço de uma placa de 96 poços e cultivados em incubadora a 37°C por 2 horas. Um composto de teste com uma série de diluição foi preparado em meio completo, e 50 μL do composto foram adicionados ao poço correspondente e incubados com as células a 37°C por 24 horas.

[001033] Para determinar o efeito na ativação do fator regulador de interferon (IRF), 20 μL de sobrenadante da cultura de células foram transferidos para uma placa fresca de 96 poços, 150 μL de Quanti-Blue foram adicionados a cada poço e incubados a 37°C por 25 min. OD a 620 nm foi registrado e EC₅₀ foi calculado com a equação logística de 4 parâmetros.

[001034] Para avaliar o efeito na expressão do interferon-β, 20 μL de sobrenadante da cultura de células foram transferidos para uma placa branca de 96 poços de meia área fresca, 30 μL de Quanti-Luc foram adicionados a cada poço e a luminescência foi

medida imediatamente com um luminômetro. A equação logística de quatro parâmetros foi usada para calcular o EC₅₀ (Tabela 4).

[001035] **Tabela 4:** EC₅₀ na linhagem celular 293T-Dual hSTING R232

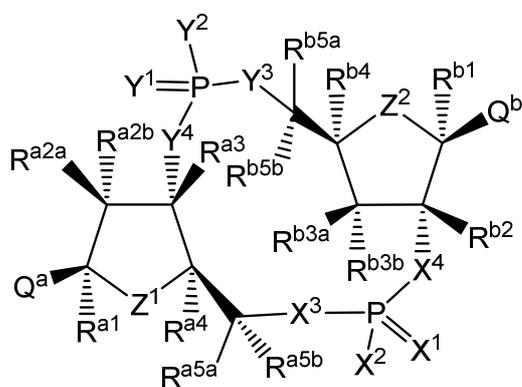
ID do Composto	IRF EC₅₀ (µM)	IFNb EC₅₀ (µM)
ADU-S100	2,57	2,93
Mistura de A1, A2, A3 e A4	0,74	1,29
2',3'-cGAMP	32,20	28,50
E1	0,53	0,70
E2	1,06	1,63
F1	0,63	2,44
F2	1,2	2,78
G1	0,41	0,92
G2	0,94	1,77
I1	9,68	12,79
I2	5,43	11,16
K1	0,72	2,3
K2	14,96	32,97
C1	34,29	75
C2	0,23	0,43
C3	0,085	0,16
C4	0,34	0,7
B1	11,76	37,45
B2	9,82	29,11
B3	0,32	2,97
B4	0,34	2,27
Misturas de H1, H2, H3 e H4	33,64	84,35

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

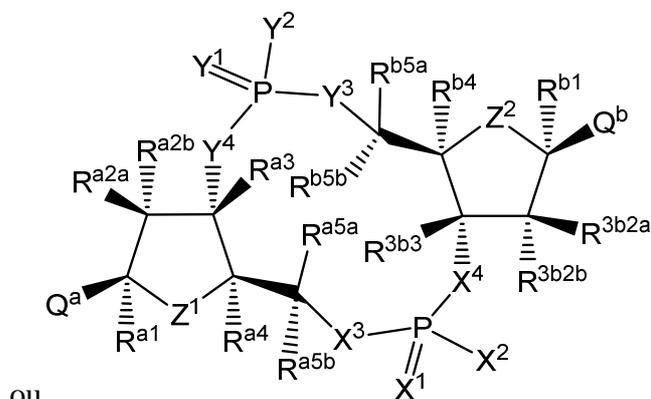
[001036] Todas as referências, artigos, publicações, patentes, publicações de patentes e pedidos de patentes aqui citados são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins. Contudo, a menção de qualquer referência, artigo, publicação, patente, publicação de patente e pedido de patente aqui citados não é, e não deve ser tomada como reconhecimento ou qualquer forma de sugestão de que constituam técnica prévia válida ou façam parte do conhecimento geral comum em qualquer país do mundo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou fórmula (II),



(I)



ou

(II);

ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

Q^a e Q^b são cada um independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} ;

R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

alternativamente, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , e em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente

substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs}, R^{cs}-C(O)-, R^{cs}-S(O)₂-, R^{cs}R^{cs}N-C(O)-, ou R^{cs}R^{cs}NS(O)₂-;

R^{cs} é cada um independentemente H, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ haloalquenil, ou C₂-C₆ haloalquinil; ou

alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns}, em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

R^{a1} e R^{b1} são cada um independentemente H, CN, C₃₋₆ cicloalquil, R^{cs}, -OR^{cs}, -SR^{cs}, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs} or -CH₂OR^{cs}, em que C₃₋₆ cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN ou N₃;

R^{a4} e R^{b4} são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, OH, CN, N₃, R^{cs}, -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -SR^{cs}, e -OR^{cs}, onde o referido R^{cs} é substituído por 0-3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, OH, OMe, NMe₂, CN e N₃;

R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2a}, e R^{3b2b} são cada um independentemente H, halogênio, CN, N₃, -CH₂N₃, -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, -C₃₋₆ cicloalquil, R^{cs}, -NRⁿRⁿ, -OCH₂CO₂R^{cs}, ou -OR⁰, em que o -R^{cs} e o R^{cs} em -CH₂NR^{cs}R^{cs}, -CO₂R^{cs}, -CH₂OR^{cs}, -CH₂SR^{cs}, e -OCH₂CO₂R^{cs}, o Rⁿ em -NRⁿRⁿ, e o R⁰ em -OR⁰ pode ser opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de halogênio, CN, -NMe₂, C₁₋₆ alcoxi, -NO₂, -NR^{ns}R^{ns}, -OH, OMe, =O, ou COOR^{cs}; ou

alternativamente, R^{a2a} e R^{a2b}, R^{b3a} e R^{b3b}, ou R^{3b2a} e R^{3b2b}, podem ser tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formar um anel heterocíclico de 4-6 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido entre O, S ou NR^{ns}, e em que o anel heterocíclico de 4-6 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, NMe₂, ciano ou halo;

R⁰ é hidrogênio, R^{cl}, ou R^{cl}-C(O)-;

R^{a3} , R^{b2} , e R^{3b3} são cada um independentemente H, halogênio, CN, N_3 , $-P(=O)(OR^{cs})_2$, C_{3-6} cicloalquil, R^{cs} , $-C\equiv C-Cl$, $-CH_2N_3$, $-CH_2NR^{cs}R^{cs}$, $-CO_2R^{cs}$, $-CH_2OR^{cs}$ ou $-CH_2SR^{cs}$; em que o C_{3-6} cicloalquil e R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, oxo, NMe_2 , CN ou N_3 ;

R^{a5a} , R^{a5b} , R^{b5a} e R^{b5b} são cada um independentemente H, F, R^{cs} , em que o R^{cs} é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, OH, OMe, NMe_2 , CN ou N_3 ;

R^n é independentemente hidrogênio, R^{cl} , $R^{cl}-C(=O)-$, $R^{cl}-S(=O)_2-$, $R^{cl}R^{cl}N-C(=O)-$, $R^{cl}O-C(=O)-$, $R^{cl}R^{cl}N-S(=O)_2-$, ou $R^{cl}OC(=O)NR^{cl}-S(=O)_2-$, em que, dois R^{cl} ligados ao mesmo átomo de N podem, juntamente com o átomo de N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo; ou

alternativamente, dois R^n ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S, ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

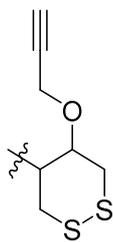
X^1 e Y^1 são cada um independentemente O ou S;

X^2 e Y^2 são cada um independentemente SR^4 , OR^4 , NR^4R^4 , $BH(OR^7)_2^-$, ou $BH(R^b)_2^-$; em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é $BH(R^b)_2^-$;

R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C_{1-6} alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C_{1-6} alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , ou F; ou

alternativamente, dois R^b tomados em conjunto com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO_2H , $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, ou halo;

R^4 é cada um independentemente H, R^{cl} , C_{1-20} alquil, CH_2COOR^5 , $CH_2OC(O)R^5$,



$CH_2OCO_2R^5$, $CH_2CH_2SC(O)R^5$, ou $CH_2CH_2SSCH_2R^5$;

R^5 é cada um independentemente R^{cl} , C_{1-20} alquil, C_{1-20} alquênil, ou C_{1-20} alquínil, em que o R^{cl} , C_{1-20} alquil, C_{1-20} alquênil e C_{1-20} alquínil é cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de OH, $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , aril, cicloalquil, hidroxil ou flúor;

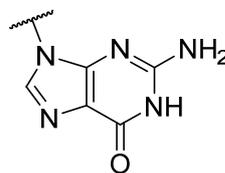
R^6 é selecionado do grupo que consiste em H, R^n , e R^4 ;

R^7 é H, R^{cl} , ou R^4 ; ou

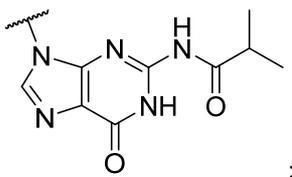
alternativamente, dois R^7 omados em conjunto com o grupo $-O-B(H)-O-$ ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5-7 membros, contendo até um outro heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 5-7 membros é opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano, CO_2H , $-P(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, CO_2H , ou halo;

X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em O, S e NR^6 ; e

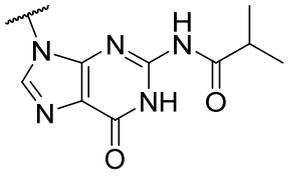
Z^1 e Z^2 são selecionados independentemente de O, S, $S(O)$, SO_2 , NR^{ns} , CH_2 , CHF, CF_2 , CH_2O , OCH_2 , CH_2CH_2 , CHFCHF, ou $CH=CH$;

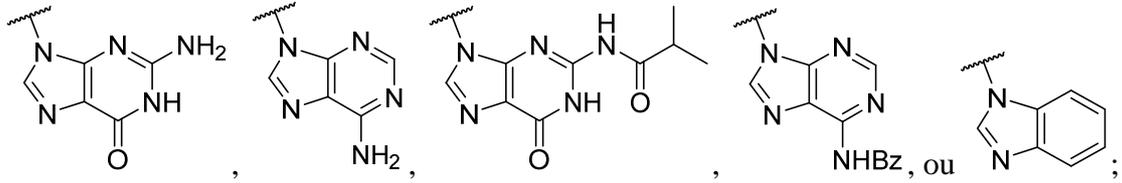


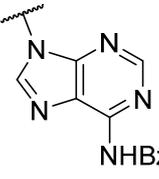
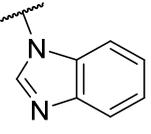
desde que, na Fórmula (I), se Q^b for , então Q^a não é



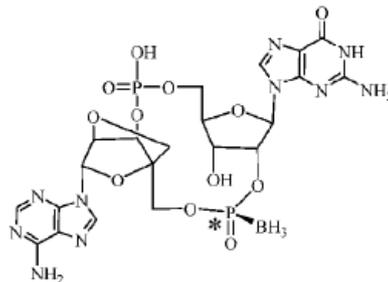
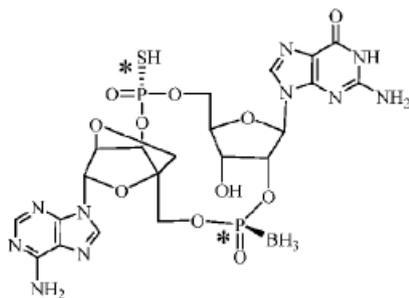
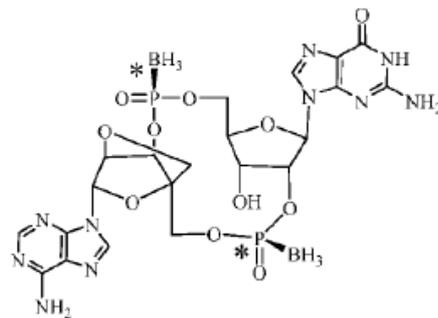
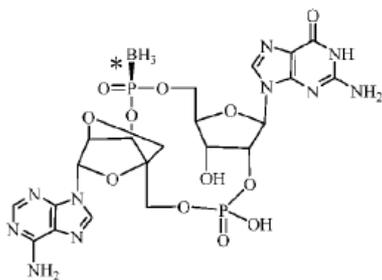
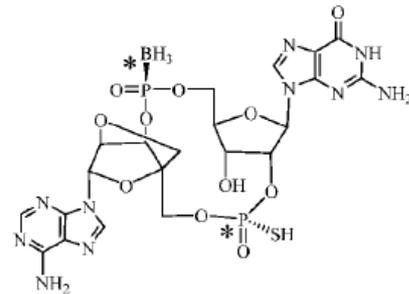
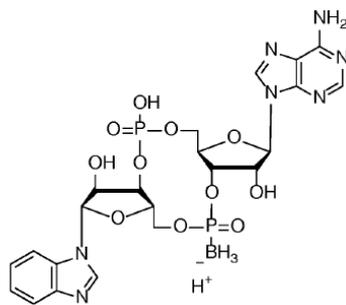
;

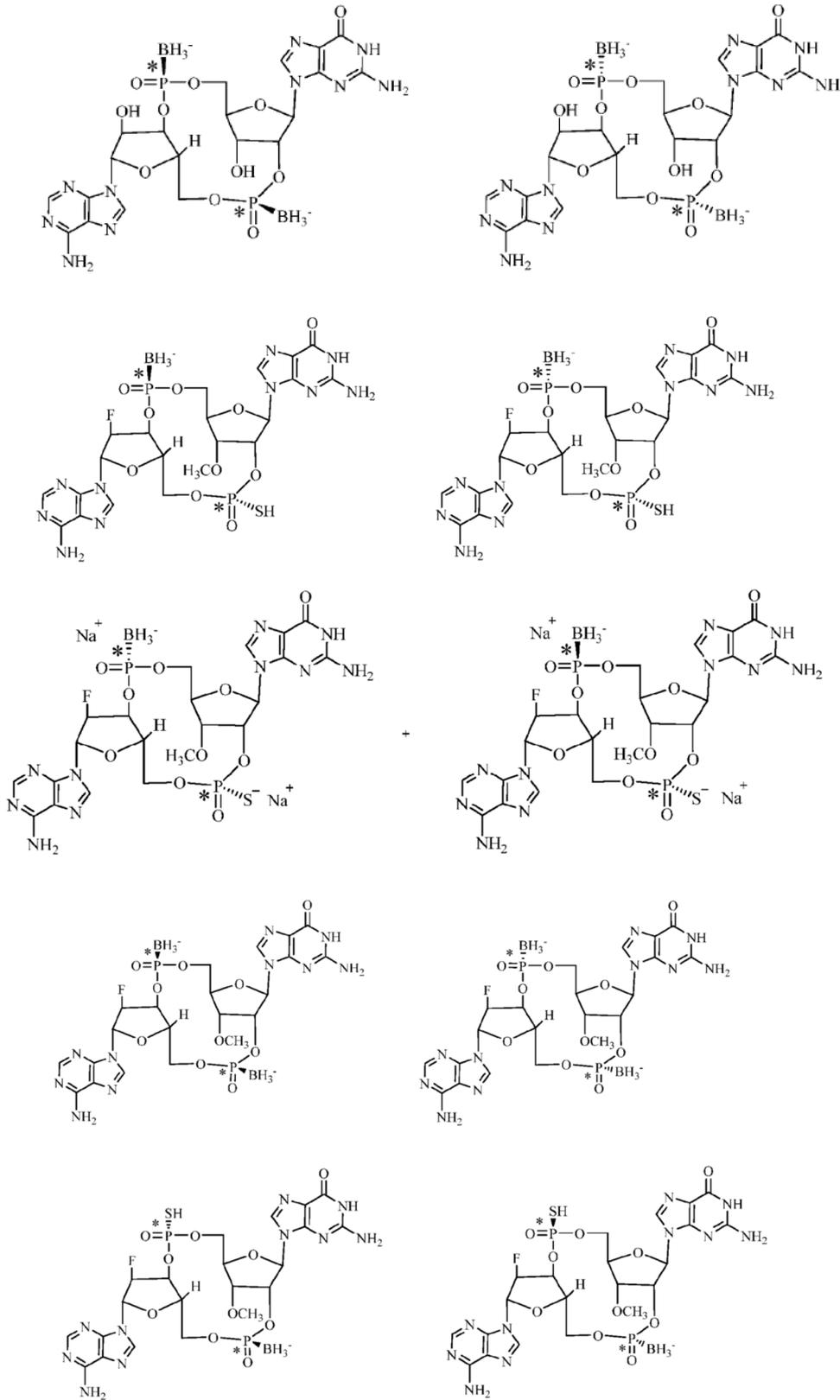
desde que, na Fórmula (I), se Q^b for , então Q^a não é

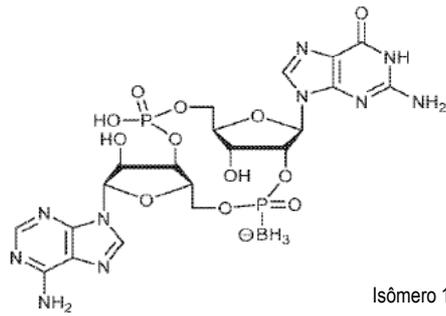
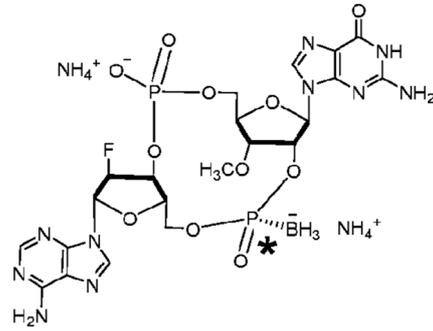
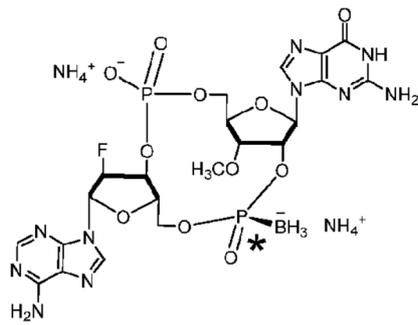
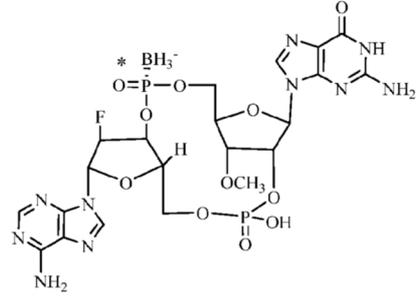
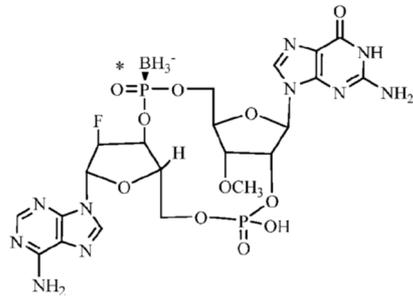


desde que, na Fórmula (I), se Q^b for , então Q^a não é ; e

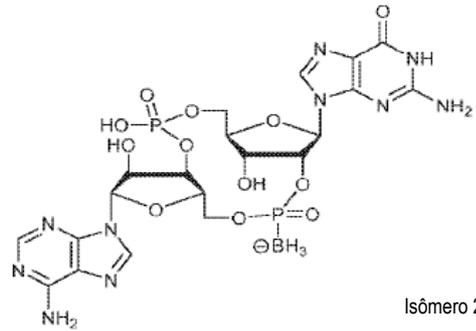
desde que o composto não seja:



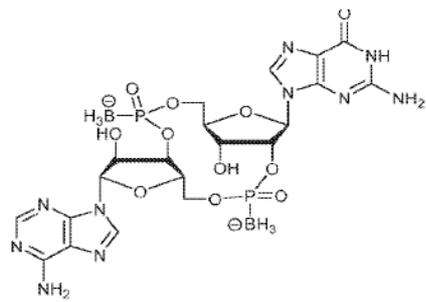
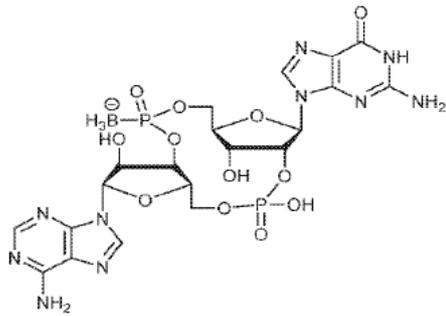


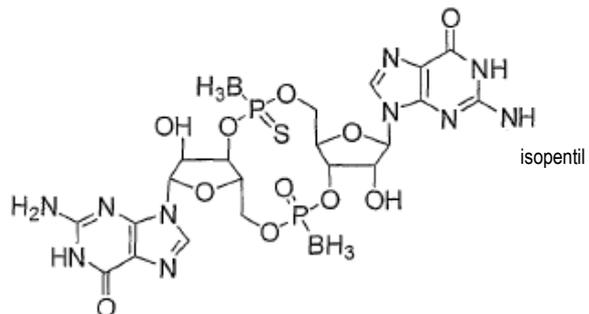
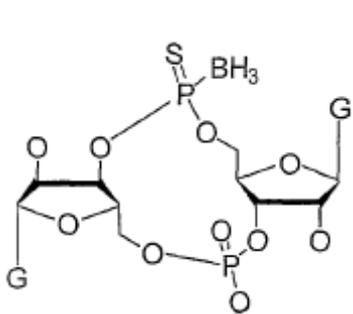
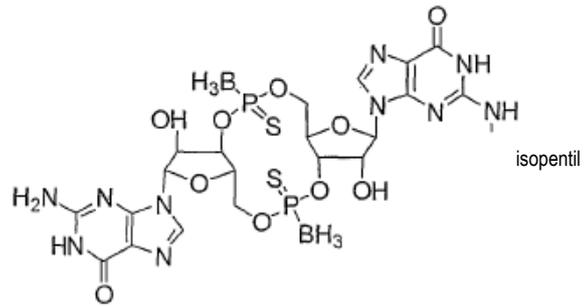
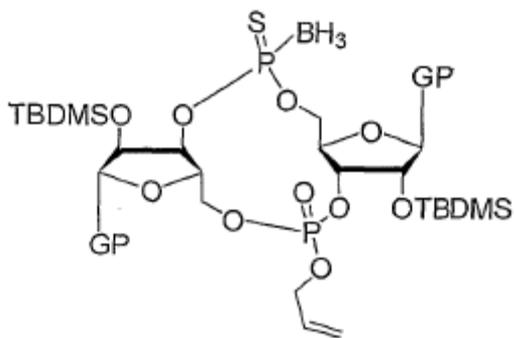
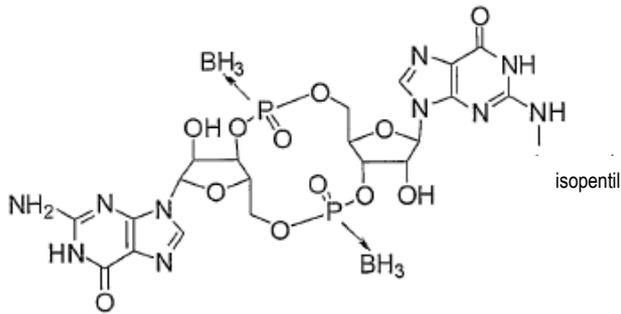
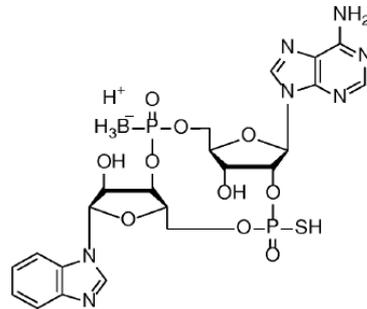
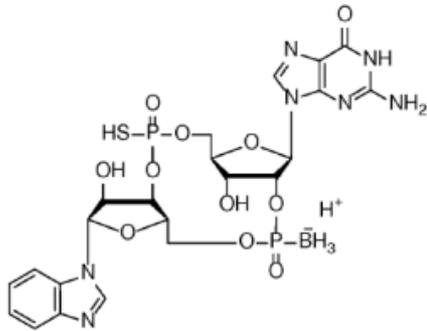
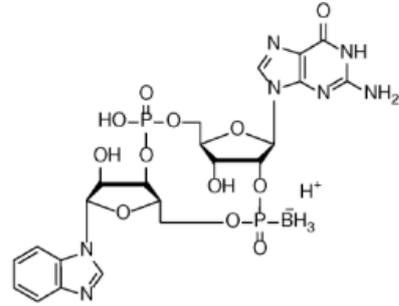
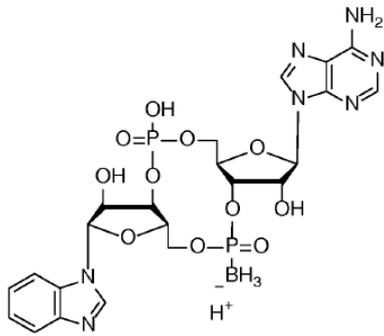


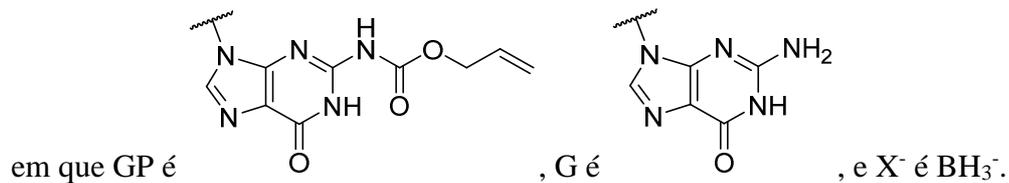
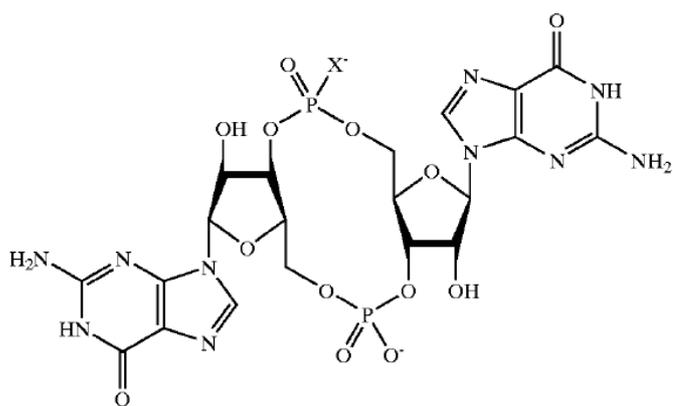
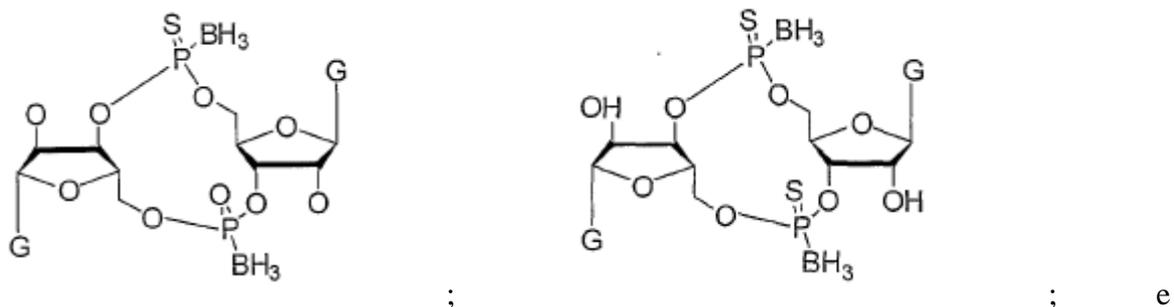
Isômero 1



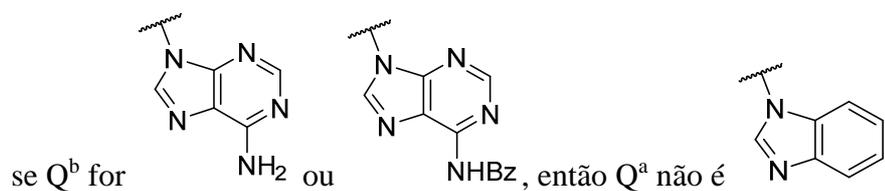
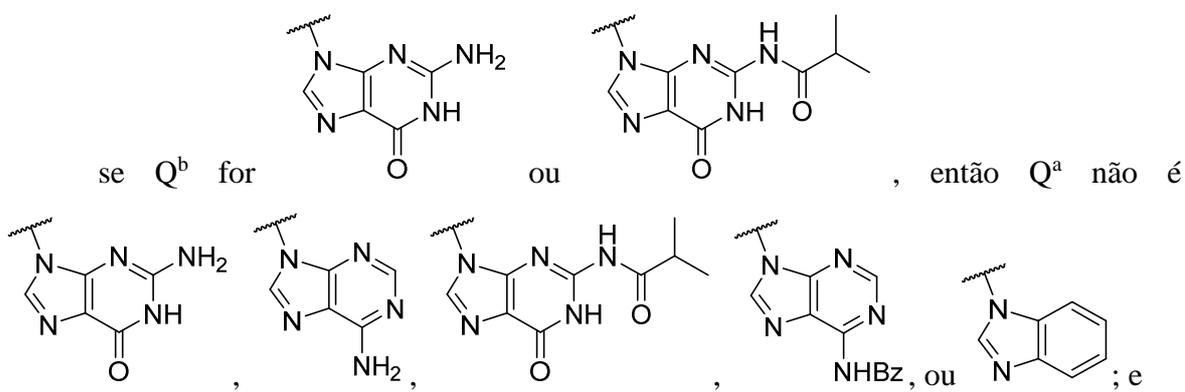
Isômero 2



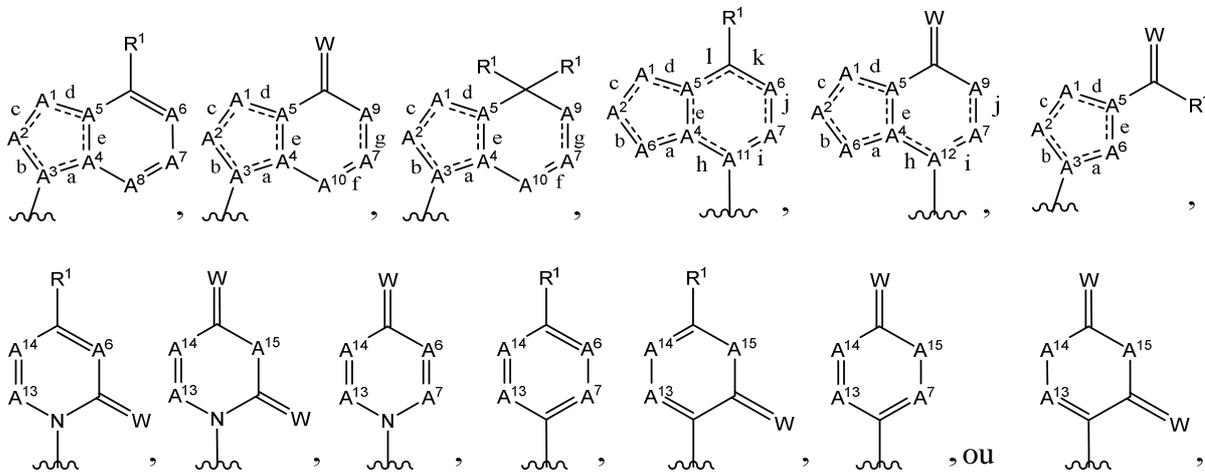




2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na Fórmula (I),



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que: Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de:



$A^1, A^2, A^6, A^7, A^8, A^{13}$, e A^{14} são cada um independentemente CR^1 ou N;

A^3, A^4 e A^5 são cada um independentemente C ou N;

A^9 é $C(R^1)_2, CR^1, N$, ou NR^n ;

A^{10} é N, CR^1 ou NR^n ;

A^{11} e A^{12} são cada um independentemente C ou N;

A^{15} é $C(R^1)_2$ ou NR^n ;

W é O ou S;

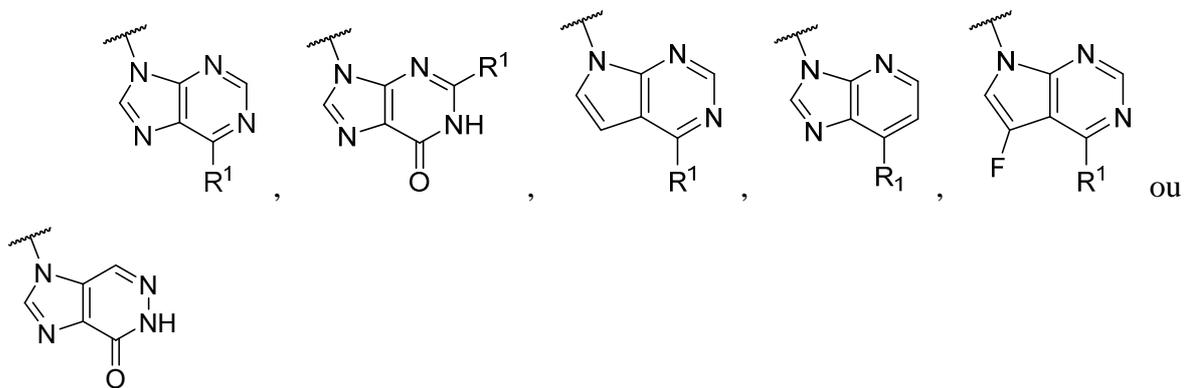
em que duas das ligações **a**, **b**, **c**, **d**, e **e** são ligações duplas e as três restantes são ligações únicas, desde que nenhum de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 ou A^6 tenha duas ligações duplas ligadas a ele;

em que apenas uma das ligações **f** e **g** é uma ligação dupla ou ambas as ligações **f** e **g** são ligações simples; e

cada uma das ligações **h**, **i**, **j**, **k**, e **l** pode ser uma ligação simples ou dupla, desde que nenhum de $A^4, A^5, A^6, A^7, A^9, A^{11}$, ou A^{12} , tenha duas ligações duplas ligadas a ele.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de:



5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5 a 6 membros, (aril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou (heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X² e Y² são cada um independentemente -SH, OH ou BH₃⁻, em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente selecionados de H, halogênio, -OH, ou -O(C₁₋₃ alquil).

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente selecionados de H, F ou OH.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que X³, X⁴, Y³, e Y⁴ são cada um O.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que Z¹ e Z² são cada um O.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é BH_3^- , e

Y^2 é SH^4 ou OH .

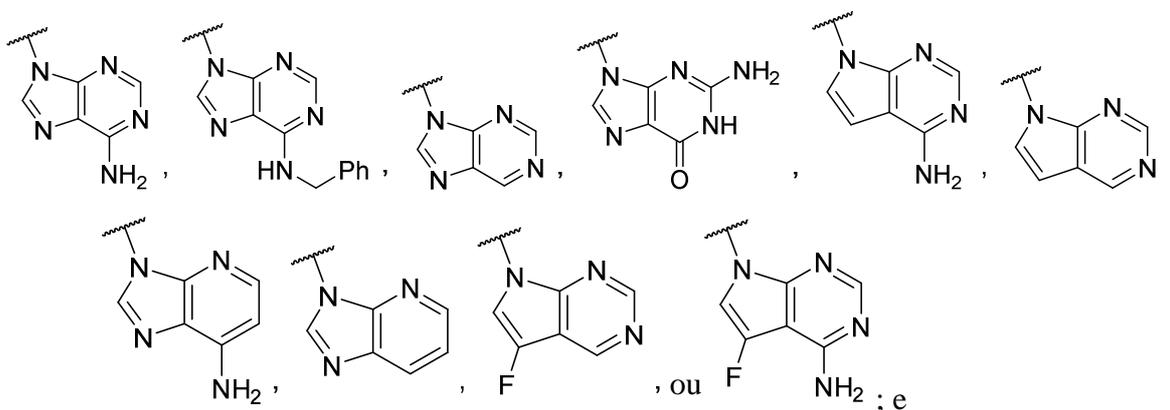
14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é SH ou OH ; e

Y^2 é BH_3^- .

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que:

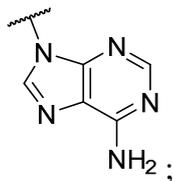
Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de



R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente selecionados de H, F, ou OH.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente selecionados de H ou F.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-X), em que:



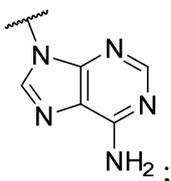
Q^a e Q^b são cada um

R^{a4} é H;

R^{a2a} e R^{b3a} são cada H; e

R^{a2b} e R^{b3b} são cada F.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-X), em que:



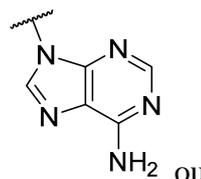
Q^a e Q^b são cada

R^{a4} é H;

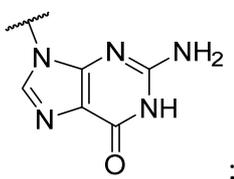
R^{a2a} e R^{b3b} são cada H; e

R^{a2b} e R^{b3a} são cada F.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-X), em que:



Q^a e Q^b são selecionados independentemente de



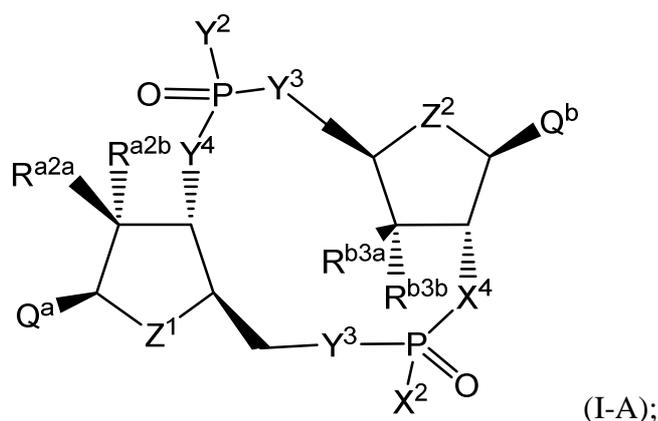
R^{a4} é H;

R^{a2a} e R^{3b2a} são cada H; e

R^{a2b} e R^{3b2b} são cada F.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-A):



ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , e R^{b3b} são cada um independentemente H, F, ou OH;

X^2 e Y^2 são cada um independentemente SH, OH, ou BH_3^- ;

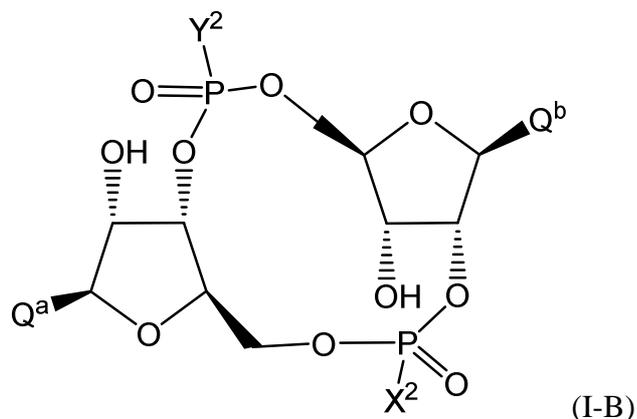
X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são cada um independentemente O ou NH; e

Z^1 e Z^2 são cada um independentemente O ou S.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que Z^1 e Z^2 são cada um O.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

24. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-B):



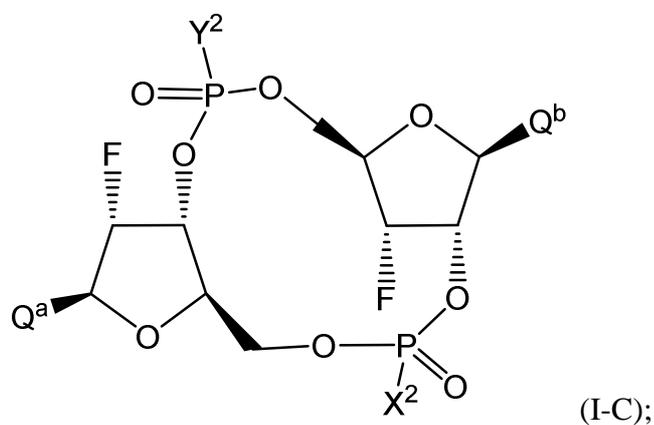
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-C):



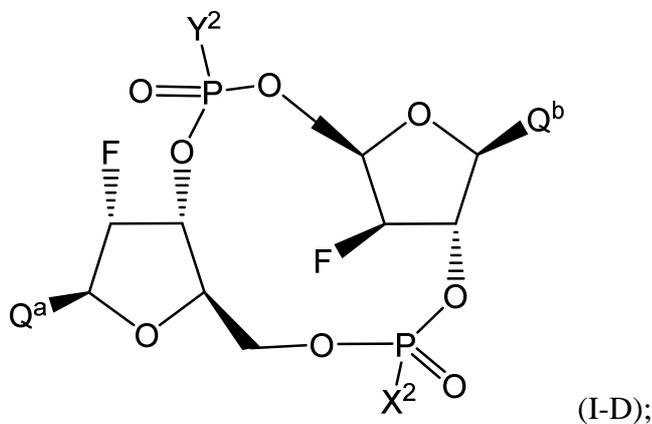
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-D):



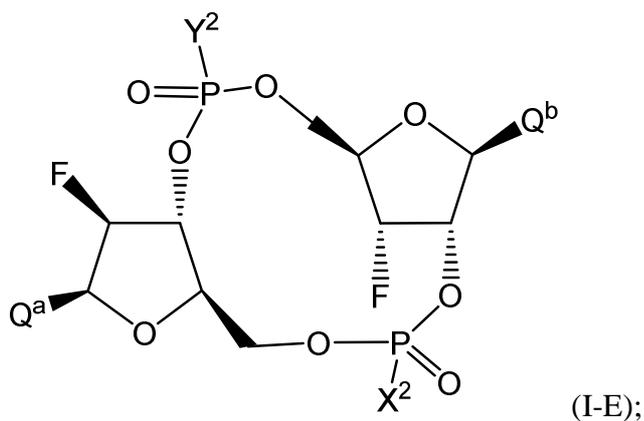
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-E):



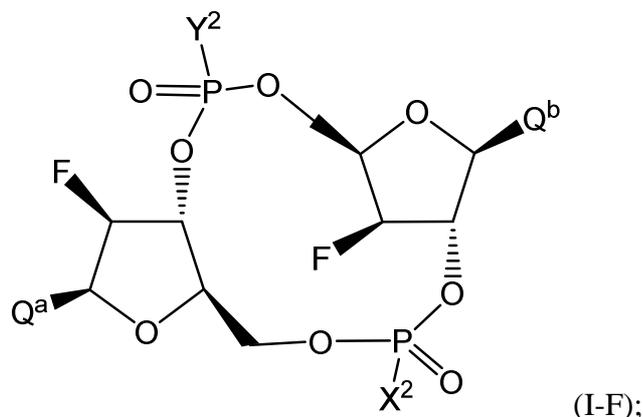
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-F):



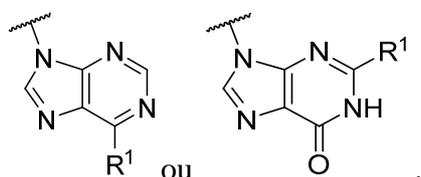
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

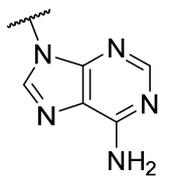
39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 38, caracterizado pelo fato de que Q^a e Q^b são cada um



40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de

5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou (heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

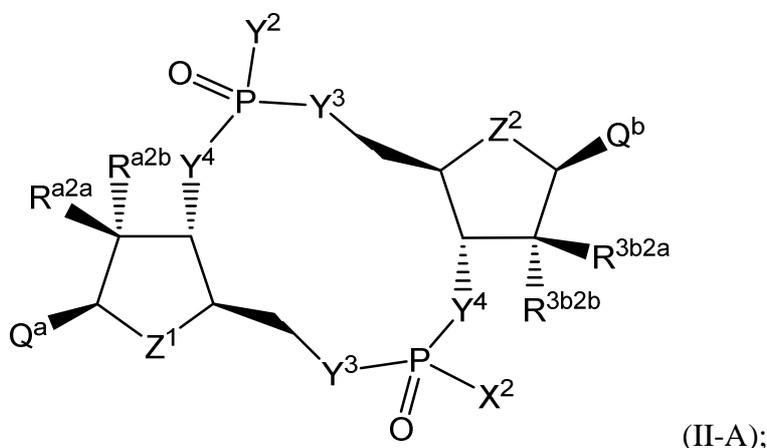
41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 38, caracterizado



pelo fato de que Q^a e Q^b são cada um

42. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II) ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-A):



ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^{a2a}, R^{a2b}, R^{3b2a}, e R^{3b2b} são cada um independentemente H, F, ou OH;

X² e Y² são cada um independentemente SH, OH, ou BH₃⁻;

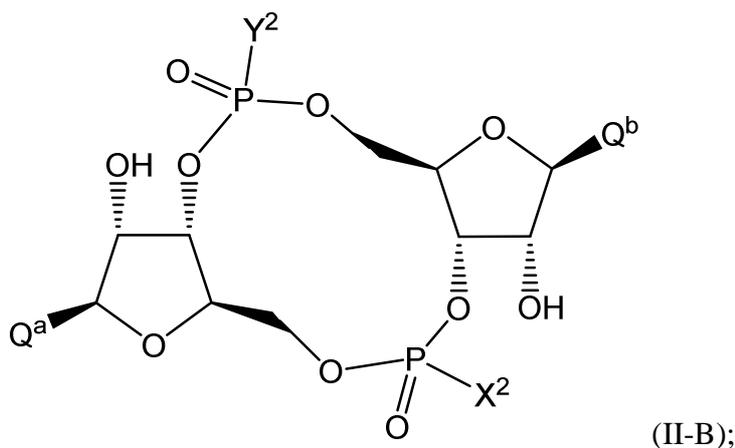
X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são cada um independentemente O ou NH; e

Z¹ e Z² são cada um independentemente O ou S.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que Z¹ e Z² são cada um O.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

46. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-B):



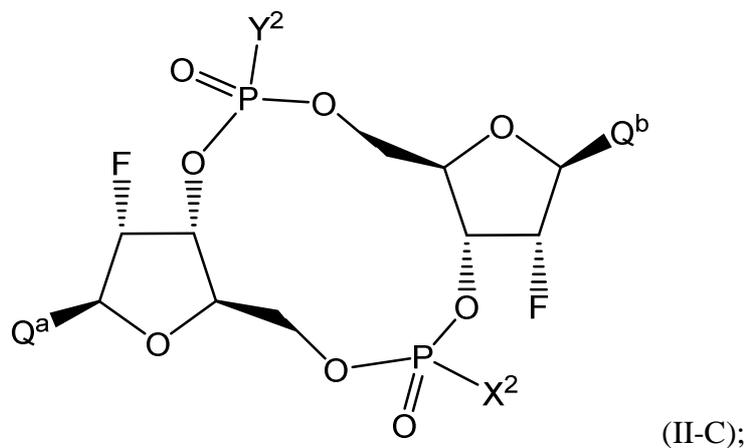
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

47. Composto, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-C):



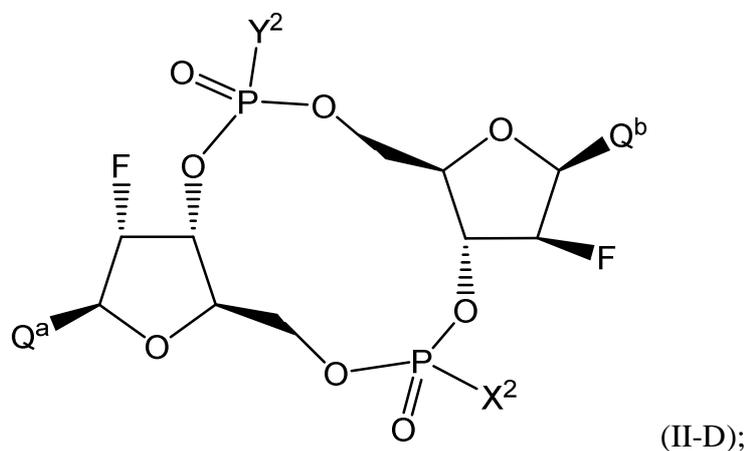
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

51. Composto, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-D):



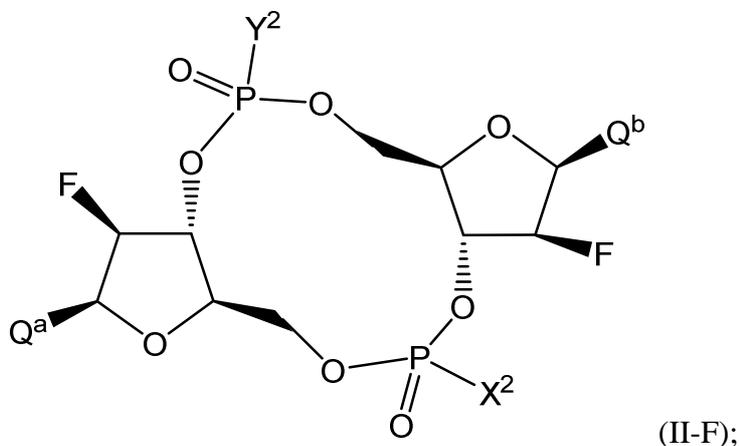
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

53. Composto, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

54. Composto, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (II-F):



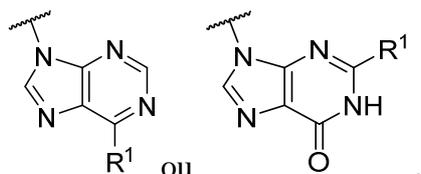
ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 e Y^2 são cada qual selecionados de SH, OH ou BH_3^- , em que pelo menos um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

56. Composto, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que Y^2 é BH_3^- ; e X^2 é SH ou OH.

57. Composto, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que X^2 é BH_3^- ; e Y^2 é SH ou OH.

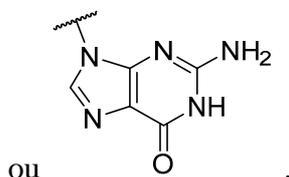
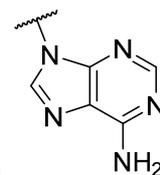
58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 57, caracterizado pelo fato de que Q^a e Q^b são cada um



59. Composto, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou $-N(R^{cl})_2$, e R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)- C_{1-6} alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou (heteroaril de 5 a 6 membros)- C_{1-6} alquil-.

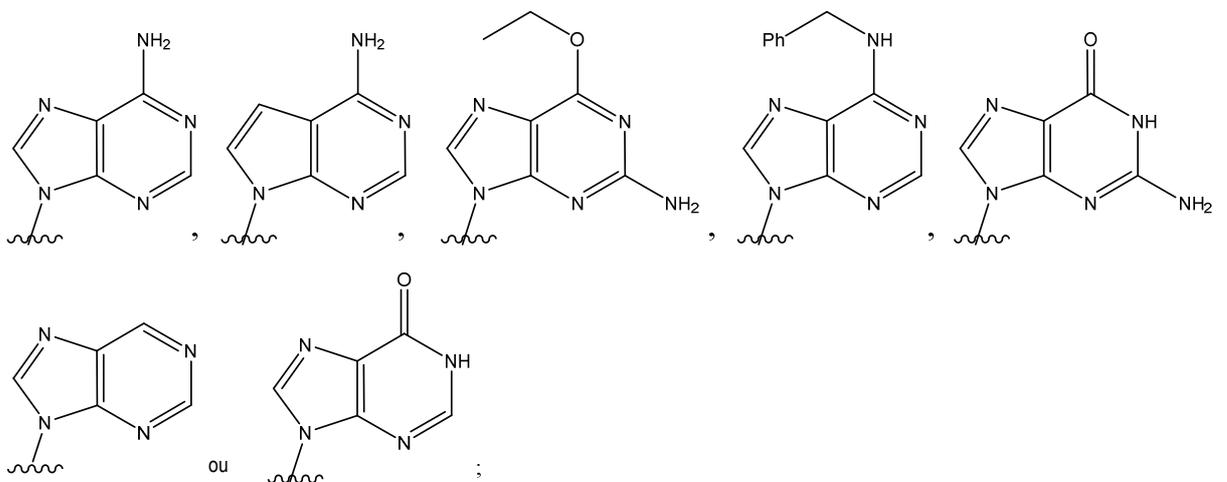
60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 57,

caracterizado pelo fato de que Q^a e Q^b são selecionados independentemente de



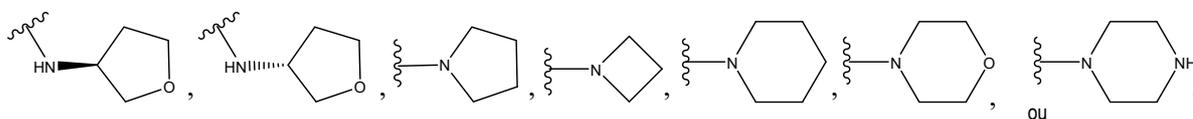
61. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que exatamente um de X^2 e Y^2 é BH_3^- .

62. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-A') ou (II-A'):

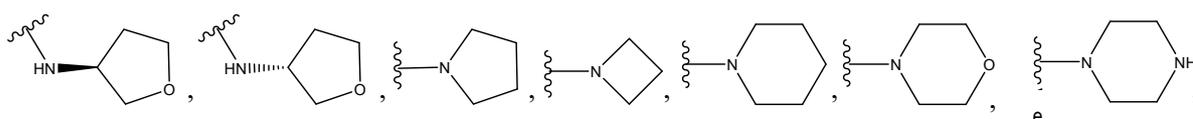


em que, Q^a e Q^b podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O-C_{1-3}$ alquil, $-O-C_{3-6}$ cicloalquil, $-O-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, $-S-C_{1-3}$ alquil, $-S-C_{3-6}$ cicloalquil, $-S-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, $-NH(C_{1-3}$ alquil), $-N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $-NH(C_{3-6}$ cicloalquil), $-NH(CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil), $-NCH_3(C_{3-6}$ cicloalquil), $-NCH_3(CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil), C_{1-3} alquil, $-C_{3-6}$ cicloalquil, $-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, benzil,



em que, o C_{1-3} alquil, $-C_{3-6}$ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH_2 , ou OMe;

R^{a2a} , R^{a2b} , R^{b3a} , R^{b3b} , R^{3b2b} , e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

X^2 e Y^2 são cada um independentemente $-SH$, $-OH$, $-NH_2$, BH_3^- , $BH(OR^7)_2^-$ ou $BH(R^b)_2^-$;

X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são cada um independentemente O ou NH; e

Z^1 e Z^2 são cada um independentemente O ou S;

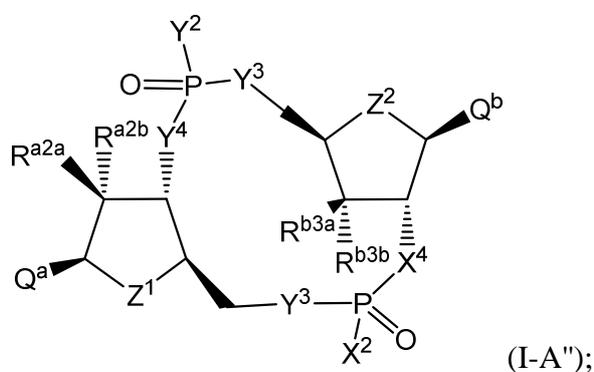
R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH_3 , ou CH_2CH_3 ; e

R^7 é cada um independentemente H ou CH_3 ;

desde que quando R^{a2b} , R^{b3b} , e R^{3b2b} são cada qual OH; R^{a2a} , R^{b3a} , e R^{3b2a} são cada qua H; X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são cad qual O; Z^1 e Z^2 são cada qual O; e X^2 é BH_3^- , então, Y^2 não é OH ou BH_3^- ;

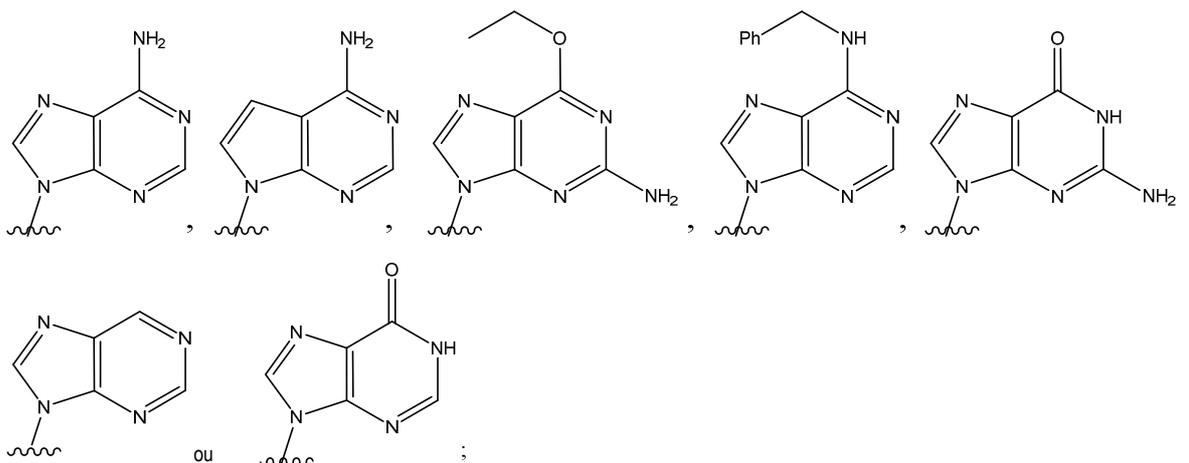
desde que, queo R^{a2b} , R^{b3b} , e R^{3b2b} são cada um OH; R^{a2a} , R^{b3a} , e R^{3b2a} são cada um H; X^3 , X^4 , Y^3 e Y^4 são cada um O; Z^1 e Z^2 são cada um O; e Y^2 é BH_3^- , então X^2 não é OH ou BH_3^- .

64. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura da fórmula (I-A''):



ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

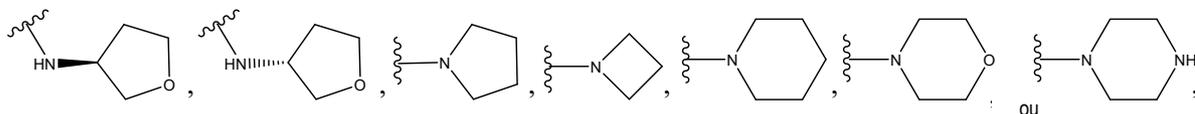
Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de:



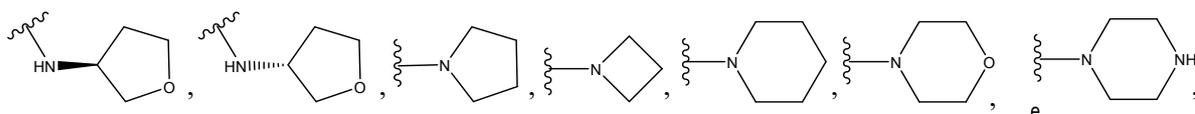
em que, Q^a e Q^b podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três ou quatro R^1 ; e

R^1 é cada um hidrogênio independentemente, F, Cl, Br, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O-C_{1-3}$ alquil, $-O-C_{3-6}$ cicloalquil, $-O-CH_2-C_{3-6}$ cicloalquil, $-S-C_{1-3}$ alquil, $-S-C_{3-6}$ cicloalquil,

-S-CH₂-C₃₋₆ cicloalquil, -NH(C₁₋₃ alquil), -N(C₁₋₃ alquil)₂, -NH(C₃₋₆ cicloalquil), -NH(CH₂-C₃₋₆ cicloalquil), -NCH₃(C₃₋₆ cicloalquil), -NCH₃(CH₂-C₃₋₆ cicloalquil), C₁₋₃ alquil, -C₃₋₆ cicloalquil, -CH₂-C₃₋₆ cicloalquil, benzil,



em que, o C₁₋₃ alquil, -C₃₋₆ cicloalquil,



pode ser opcionalmente substituído por até 3 grupos selecionados de F, OH, CN, NH₂, ou OMe;

R^{a2a}, R^{a2b}, R^{b3a}, R^{b3b}, R^{3b2b}, e R^{3b2a} são cada um independentemente H, F, ou OH;

X² e Y² são cada um independentemente -SH, -OH, -NH₂, BH₃⁻, BH(OR⁷)₂⁻ ou BH(R^b)₂⁻;

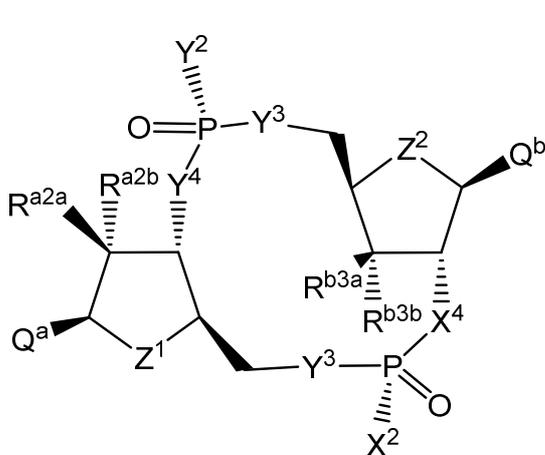
X³, X⁴, Y³ e Y⁴ são cada um independentemente O ou NH; e

Z¹ e Z² são cada um independentemente O ou S;

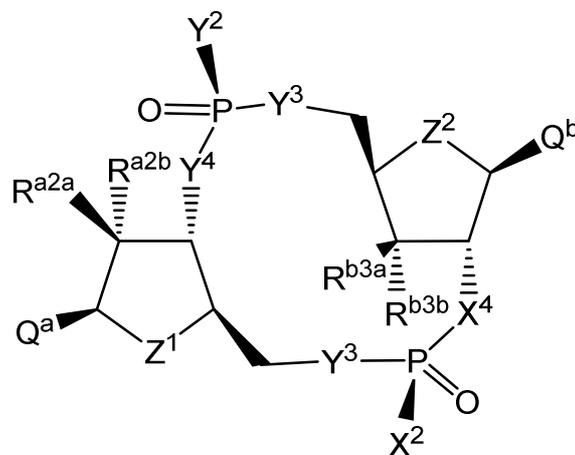
R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, CH₃, ou CH₂CH₃; e

R⁷ é cada um independentemente H ou CH₃.

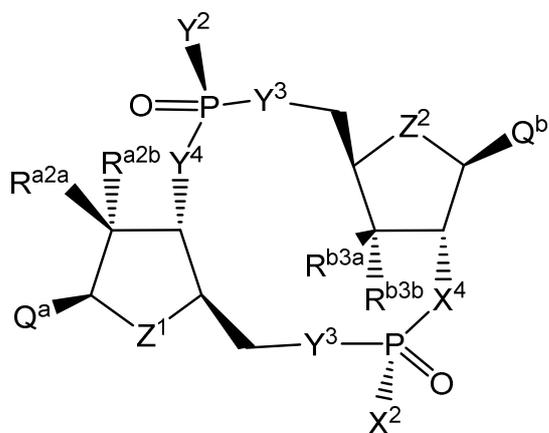
65. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura de um dos seguintes estereoisômeros:



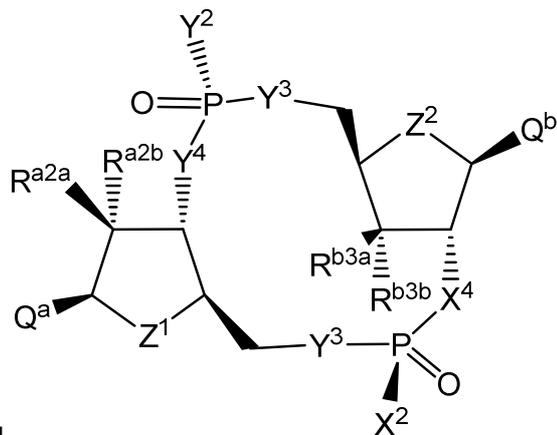
(I-A1)



(I-A2)



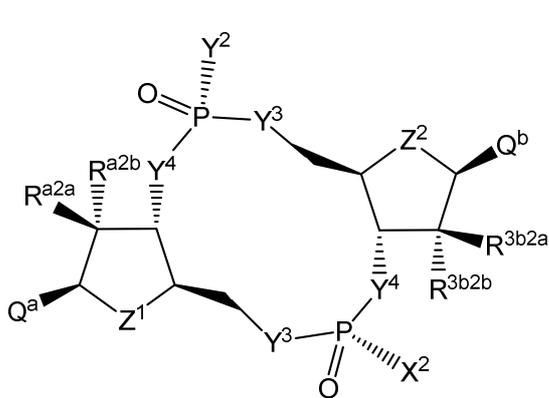
(I-A3)



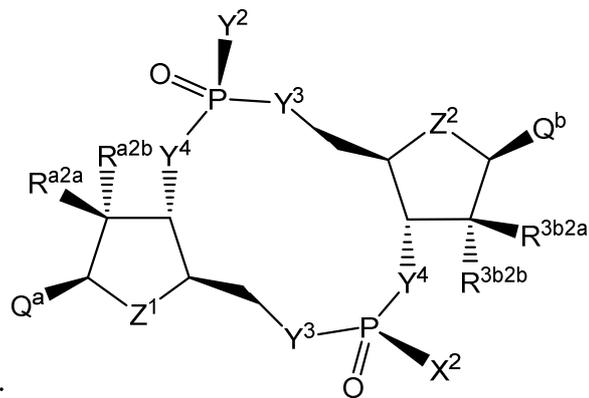
(I-A4)

ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

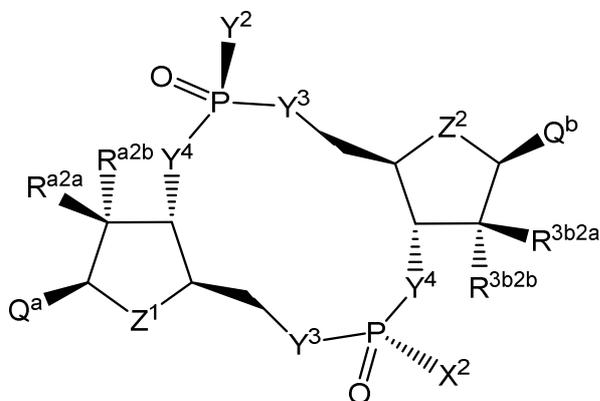
66. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura de um dos seguintes estereoisômeros:



(II-A1)



(II-A2)

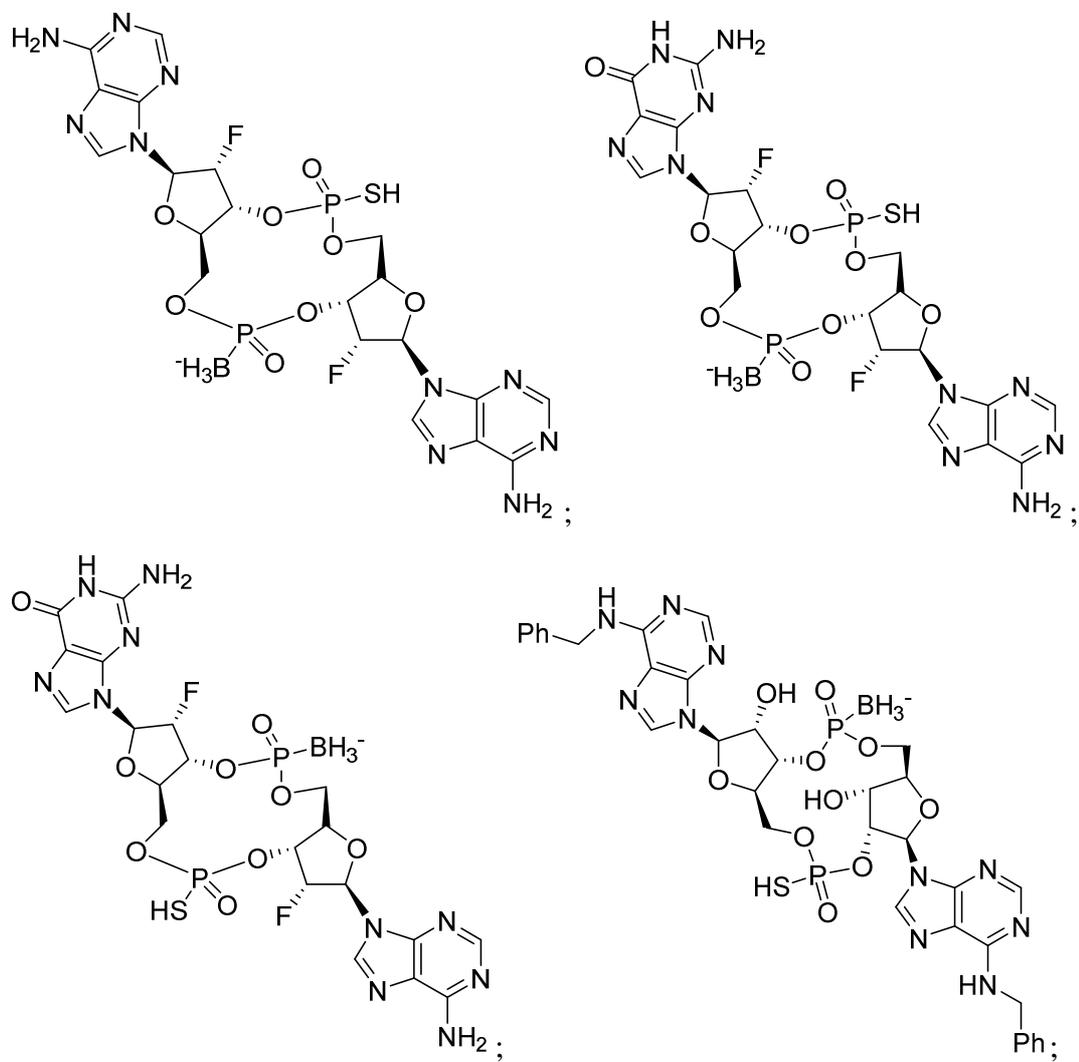


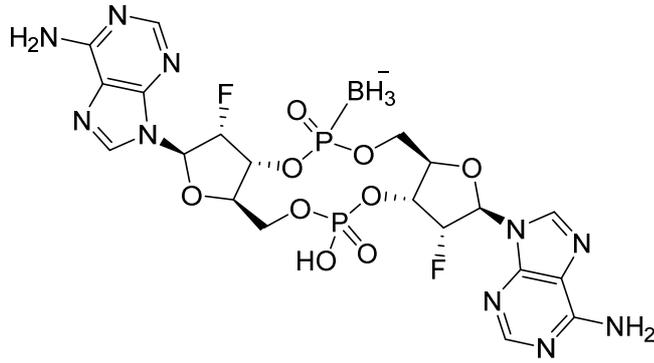
ou

(II-A3)

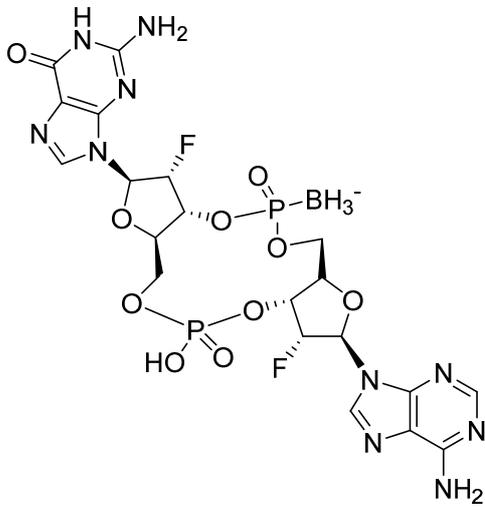
ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de

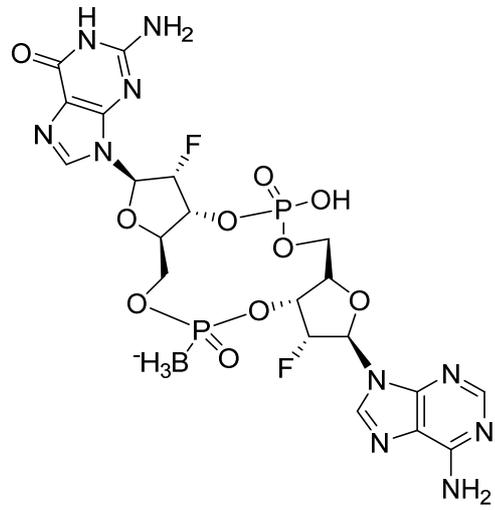




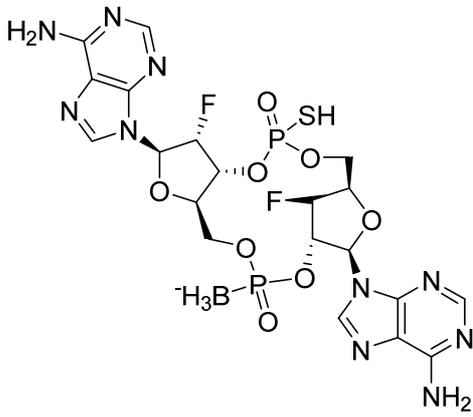
;



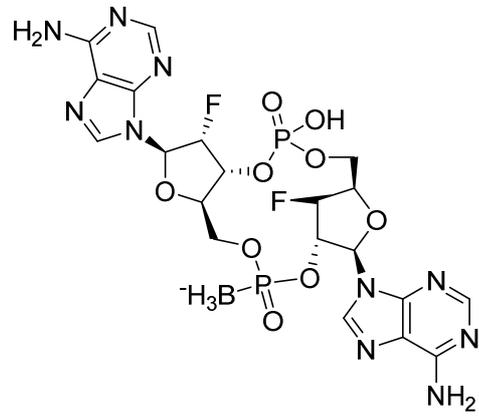
;



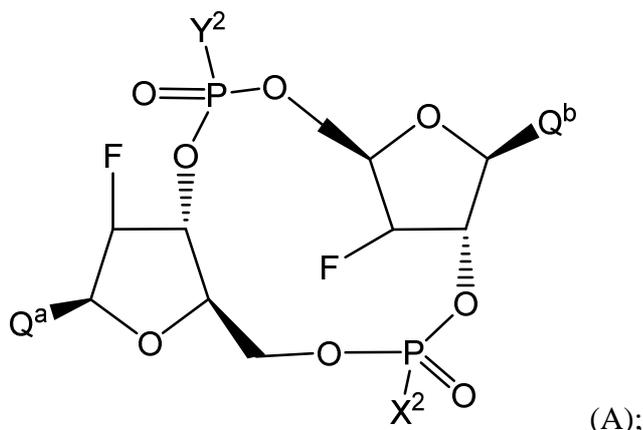
;



;



;



ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

Q^a e Q^b são cada um independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{cl}$, $-SR^{cl}$, $-N(R^{cl})_2$, $-C(O)R^{cl}$, $-CO_2R^{cl}$, $-C(O)C(O)R^{cl}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{cl}$, $-C(O)N(R^{cl})_2$, $-C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-C(=NOR^{cl})R^{cl}$, $-S(O)R^{cl}$, $-S(O)_2R^{cl}$, $-SO_2N(R^{cl})_2$, $-OC(O)R^{cl}$, $-N(R^{cl})C(O)R^{cl}$, $-NR^{cl}N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(=NR^{cl})N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})C(O)N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2N(R^{cl})_2$, $-N(R^{cl})SO_2R^{cl}$, $-N(R^{cl})SO_2NR^{cl}C(=O)OR^{cl}$, $-OC(O)N(R^{cl})_2$, ou R^{cl} ;

R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-NO_2$, $-NR^{ns}R^{ns}$, $-OH$, $=O$, ou $COOR^{cs}$; ou

R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $R^{cs}-C(O)-$, $R^{cs}-S(O)_2-$, $R^{cs}R^{cs}N-C(O)-$, ou $R^{cs}R^{cs}NS(O)_2-$;

R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente

substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

X² e Y² são cada um independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻; e

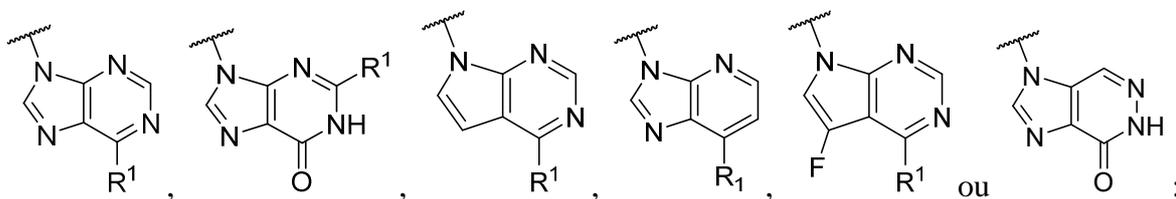
R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcoxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcoxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

69. Composto, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que:

X² e Y² são cada qual selecionados de -OH, -SH ou BH₃⁻, em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻.

70. Composto, de acordo com a reivindicação 68 ou 69, caracterizado pelo fato de que:

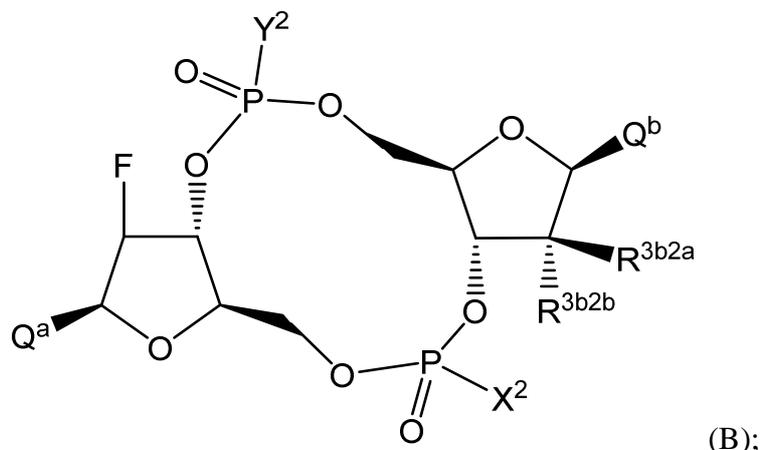
Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de:



e

R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

71. Composto de fórmula (B),



ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

Q^a e Q^b são cada um independentemente cicloalquil, heterociclil, aril ou heteroaril, em que cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco R^1 ;

R^1 é cada um independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{SR}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{C}(\text{=NOR}^{\text{cl}})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{=NR}^{\text{cl}})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})\text{SO}_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cl}})_2$, ou R^{cl} ;

R^{cl} é cada um independentemente H, C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, ou heteroaril- C_{1-6} alquil-, em que C_{1-12} alquil, C_{2-12} alquenil, C_{2-12} alquinil, C_{3-12} cicloalquil, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, heterociclil, heterociclil- C_{1-6} alquil-, aril, aril- C_{1-6} alquil-, heteroaril, e heteroaril- C_{1-6} alquil- pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de C_{1-6} alquil, halogênio, C_{1-6} alcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{ns}}\text{R}^{\text{ns}}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, ou COOR^{cs} ; ou

R^{ns} é cada um independentemente H, R^{cs} , $\text{R}^{\text{cs}}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{\text{cs}}-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, ou $\text{R}^{\text{cs}}\text{R}^{\text{cs}}\text{NS}(\text{O})_2-$;

R^{cs} é cada um independentemente H, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 haloalquenil, ou C_2-C_6 haloalquinil; ou

alternativamente, dois R^{cs} ligados ao mesmo átomo N podem, juntamente com o átomo N, formar um anel heterocíclico de 4-7 membros, contendo até um outro heteroátomo escolhido de O, S ou NR^{ns} , em que o anel heterocíclico de 4-7 membros é opcionalmente

substituído por até três substituintes selecionados de hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ hidroxialcoxi, oxo, tiono, ciano ou halo;

R^{3b2a} e R^{3b2b} estamos cada independentemente H, halogênio, -OH ou -O (C₁₋₃ alquil);

X² e Y² são cada um independentemente SR⁴, OR⁴, NR⁴R⁴, BH(OR⁷)₂⁻, ou BH(R^b)₂⁻; em que pelo menos um de X² e Y² é BH(R^b)₂⁻; e

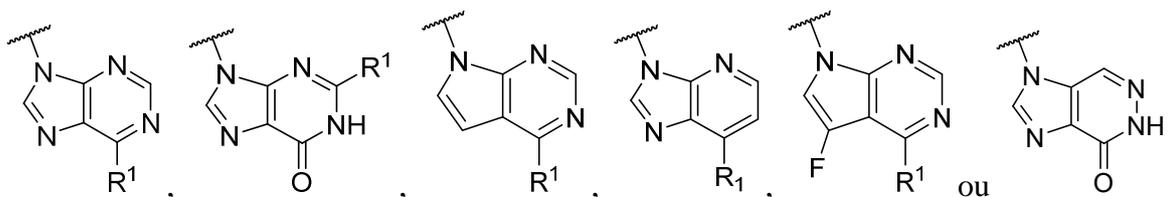
R^b é cada um independentemente H, CN, carboxil, sais carboxil, C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil ou alquilaminocarbonil, em que o C₁₋₆ alquil, alquilaril, aril, alcóxicarbonil e alquilaminocarbonil é cada um opcionalmente substituído por até 3 substituintes selecionados de OH, -P(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)₂, CO₂H, ou F.

72. Composto, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que:

X² e Y² são cada qual selecionados de -OH, -SH ou BH₃⁻, em que pelo menos um de X² e Y² é BH₃⁻.

73. Composto, de acordo com a reivindicação 71 ou 72, caracterizado pelo fato de que:

Q^a e Q^b são cada qual selecionados independentemente de:



e

R¹ é cada um independentemente hidrogênio, halogênio ou -N(R^{cl})₂, e R^{cl} é cada um independentemente H, C₁₋₆ alquil, C₃₋₆ cicloalquil, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, heterociclil de 3 a 6 membros, (heterociclil de 3 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-, aril de 5-6 membros, (aril de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, heteroaril de 5 a 6 membros, ou heteroaril de 5 a 6 membros)-C₁₋₆ alquil-.

74. Composto, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que R^{3b2a} e R^{3b2b} são cada um independentemente selecionados de H, F ou OH.

75. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-74, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

76. Método para tratamento de uma doença ou condição em que a modulação de STING é benéfica em um sujeito, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-74, ou um sal, estereoisômero, solvato farmacêuticamente aceitável ou hidrato do mesmo ao sujeito em necessidade do mesmo.

77. Método para modular STING, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-74, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo para o sujeito em necessidade do mesmo.

78. Método para tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-74, ou um sal, estereoisômero, solvato farmacêuticamente aceitável ou hidrato do mesmo ao sujeito em necessidade do mesmo.

79. Método para tratamento de uma doença, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-74, ou um sal, estereoisômero, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo para o sujeito em necessidade do mesmo;

em que a doença é selecionada de câncer, artrite reumatoide, psoríase, rejeição aguda de um transplante de órgão, asma alérgica ou doença de Crohn.

FIG. 1

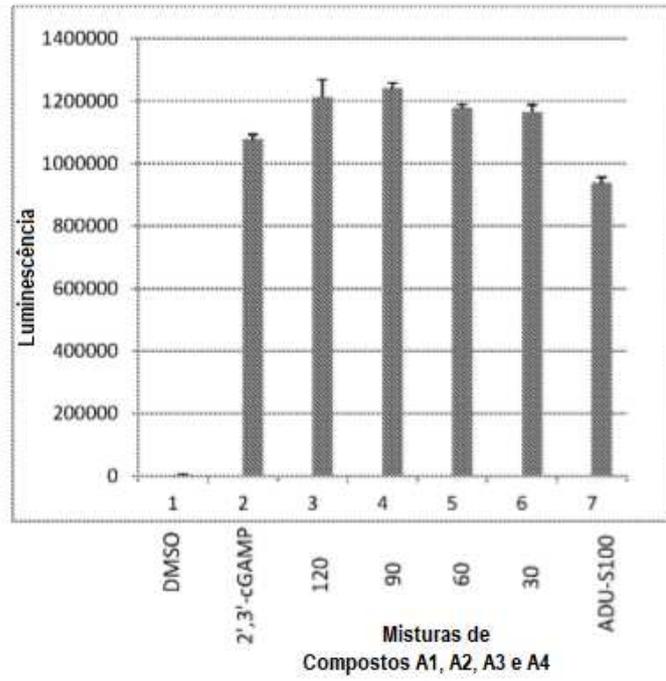
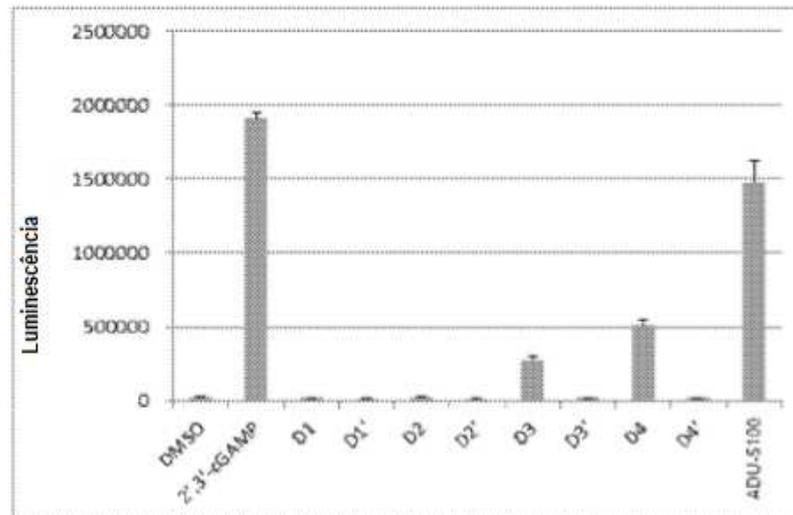


FIG. 2



RESUMO
DINUCLEOTÍDEOS CÍCLICOS COMO ESTIMULADORES DE
MODULADORES DE GENES INTERFERON

A presente divulgação se refere a um composto de fórmulas (I) ou (II), ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato, um hidrato do mesmo, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I) ou (II) e uso do mesmo, em que vários grupos Markush são como aqui descritos.

