



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

(21) BR 112019023979-0 A2



(22) Data do Depósito: 17/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS

(51) Int. Cl.: C07D 487/10; C07D 495/14; C07D 495/20.

(30) Prioridade Unionista: 17/05/2017 US 62/507,682.

(71) Depositante(es): DENALI THERAPEUTICS INC..

(72) Inventor(es): GIORGIO BONANOMI; ZACHARY K. SWEENEY; JAVIER DE VICENTE FIDALGO; ANTHONY A. ESTRADA; JIANWEN A. FENG; BRIAN FOX; CINZIA MARIA FRANCINI; CHENG HU; COLIN PHILIP LESLIE; MAKSIM OSIPOV; ANANTHA SUDHAKAR.

(86) Pedido PCT: PCT US2018033269 de 17/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/213634 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 14/11/2019

(57) Resumo: A presente descrição refere-se geralmente a métodos e composições para prevenir ou interromper a morte celular e/ou inflamação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. 119 (e) ao Pedido Provisório dos EUA No. 62/507.682, depositado em 17 de maio de 2017, cujo conteúdo é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

CAMPO

[002] A presente descrição refere-se geralmente a compostos, métodos e composições para prevenir ou interromper a morte celular e/ou inflamação.

ANTECEDENTE

[003] A morte celular necrótica programada, da mesma forma chamada necroptose, é uma forma de morte celular na qual vários estímulos como o TNF α , certos agonistas do receptor toll-like (TLR) e isquemia podem induzir necrose celular. A necroptose é uma forma altamente inflamatória de morte celular e acredita-se ser um importante contribuinte para a patologia em várias doenças degenerativas e inflamatórias. Essas doenças incluem doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral, cardiopatia coronariana e infarto do miocárdio, doenças degenerativas da retina, doença inflamatória intestinal, doença renal, doença hepática e outras.

[004] A necrose é caracterizada por ruptura das membranas e organelas celulares, inchaço celular e comprometimento mitocondrial, seguido por lise celular. Da mesma forma, as lises celulares normalmente são acompanhadas por uma resposta inflamatória. Alguns dos eventos bioquímicos subjacentes neste processo são agora entendidos e a atividade da proteína quinase 1 que interage com o receptor demonstrou ser importante para as células sofrerem necroptose. Além disso, essa atividade é da mesma forma conhecida para promover a

liberação de mediadores inflamatórios, como o TNF alfa, a partir de células que podem induzir inflamação e da mesma forma promover necroptose adicional. Portanto, identificar e preparar moléculas de baixo peso molecular que previnem a morte celular necrótica e/ou inflamação por inibição deste ou de outros mecanismos podem fornecer compostos úteis para intervenção terapêutica em doenças caracterizadas por morte celular necrótica e/ou inflamação.

[005] Embora tenham sido feitos progressos, continua a haver uma necessidade na técnica por compostos melhorados para prevenir e tratar doenças que envolvem morte celular e/ou inflamação. A presente descrição fornece esse e outros benefícios relacionados.

SUMÁRIO

[006] Fornecidos aqui são compostos que são úteis como inibidores da proteína quinase 1 de interação com o receptor. A descrição da mesma forma fornece composições, incluindo composições farmacêuticas, *kits* que incluem os compostos e métodos de uso (ou administração) e fabricação dos compostos. A descrição fornece ainda compostos ou composições para uso em um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição que é mediada pela proteína cinase 1 de interação com o receptor. Além disso, a descrição fornece utilizações dos compostos ou composições dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição mediada por (ou mediada, pelo menos em parte, por) proteína quinase de interação com o receptor 1.

[007] Em certos aspectos, é fornecido um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos dos mesmos. Em certos aspectos, é fornecido um composto como mostrado na Tabela 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou pro-

fármacos dos mesmos. Em certos aspectos, é fornecido um composto como mostrado na Tabela 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômeros ou profármacos dos mesmos. Da mesma forma é aqui fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um composto quando aqui descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos dos mesmos e um excipiente.

[008] Fornecidos aqui são compostos e composições para uso em medicina. Em certas modalidades, os compostos e composições são para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por proteína quinase 1 de interação com o receptor.

[009] Fornecido aqui é um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por proteína-quinase 1 de interação com o receptor, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica aqui divulgada a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[0010] Em certas modalidades, a doença ou distúrbio é doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, descolamento de retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite (por exemplo, pancreatite aguda), dermatite atópica, artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, SoJIA, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistêmica, síndrome antifosfolídeo, vasculite, osteoartrite, esteatoepatite não alcoólica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária, nefrite, doença celíaca, ITP autoimune, rejeição a transplante, lesão de reperfusão de isquemia de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença de Huntington, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, doenças alérgicas, asma, dermatite ató-

pica, esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da febre associada à enzima de conversão da interleucina-1, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose de tumor, aterosclerose, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, enterocolite necrosante, esclerose tuberosa, doença de Tangier, síndrome de Wohlman, queimaduras, hipóxia, encefalopatia, transtorno depressivo grave, transtorno bipolar, delírio, comprometimento cognitivo pós-operatório, autismo, esquizofrenia, hidradenite supurativa ou peridontite. Em certas modalidades, a doença ou distúrbio é trauma, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto cardíaco, infecção, doença de Gaucher, doença de Krabbe, sepse, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, demência associada ao HIV, doença degenerativa da retina, glaucoma, degeneração macular relacionada à idade, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática ou doença inflamatória intestinal. Em certas modalidades, a doença ou distúrbio é a mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de ALS/Lou Gehrig), ataxia de Friedreich, doença de Huntington, doença dos corúsculos de Lewy, mal de Parkinson ou atrofia muscular espinhal. Em certas modalidades, a doença ou distúrbio é lesão cerebral, lesão medular, demência, acidente vascular cerebral, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de ALS/Lou Gehrig), mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla, neuropatia diabética, doenças de poliglutamina (polyQ), acidente vascular cerebral, doença de Fahr, doença de Menke, doença de Wilson, isquemia cerebral ou distúrbio de príons.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0011] A descrição a seguir apresenta modalidades exemplares da presente tecnologia. Deve-se reconhecer, no entanto, que essa des-

crição não é pretendida ser uma limitação do escopo da presente descrição, porém é fornecida como uma descrição de modalidades exemplares.

1. Definições

[0012] Como usado no presente relatório descritivo, as seguintes palavras, frases e símbolos geralmente têm o significado estabelecido abaixo, exceto na medida em que o contexto em que são usados indica o contrário.

[0013] Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -C(O)NH_2 é ligado através do átomo de carbono. Um traço na frente ou no final de um grupo químico é uma questão de conveniência; grupos químicos podem ser representados com ou sem um ou mais traços, sem perder seu significado comum. Uma linha ondulada ou tracejada traçada através de uma linha em uma fórmula indica um ponto específico de ligação de um grupo. A menos que quimicamente ou estruturalmente requerido, nenhuma direcionalidade ou estereoquímica é indicada ou implícita pela ordem em que um grupo químico é escrito ou nomeado.

[0014] O prefixo " C_{u-v} " indica que o grupo a seguir possui de u até v átomos de carbono. Por exemplo, "C1-6 alquila" indica que o grupo alquila possui de 1 a 6 átomos de carbono.

[0015] A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro neste documento inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a esse valor ou parâmetro per si próprio. Em certas modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada $\pm 10\%$. Em certas modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada $\pm 5\%$. Em certas modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada $\pm 1\%$. Além disso, o termo "cerca de X" inclui a descrição de "X". Além disso, as formas singulares "um" e "o" incluem referências plurais, a menos que

o contexto indique claramente o contrário. Desse modo, por exemplo, a referência ao "composto" inclui uma pluralidade de tais compostos e a referência ao "ensaio" inclui a referência a um ou mais ensaios e seus equivalentes dos mesmos conhecidos por aqueles versados na técnica.

[0016] "Alquila" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada não ramificada ou ramificada. Quando aqui usada, a alquila possui 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{1-20} alquila), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C_{1-12} alquila), 1 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{1-8} alquila), 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{1-6} alquila) ou 1 a 4 átomos de carbono (isto é, C_{1-4} alquila). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, pentila, 2-pentila, isopentila, neopentila, hexila, 2-hexila, 3-hexila e 3-metilpentila. Quando um resíduo de alquila com um número específico de carbonos é nomeado por nome químico ou identificado por fórmula molecular, todos os isômeros posicionais com esse número de carbonos podem ser abrangidos; assim, por exemplo, "butila" inclui n-butila (isto é, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butila (isto é, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutila (isto é, $-CH_2CH(CH_3)_2$) e terc-butila (isto é, $-C(CH_3)_3$); e "propila" inclui n-propila (isto é, $(CH_2)_2CH_3$) e isopropila (isto é, $-CH(CH_3)_2$).

[0017] Certos nomes químicos alternativos comumente usados podem ser usados. Por exemplo, um grupo divalente, como um grupo "alquila" divalente, um grupo "arila" divalente, etc., pode da mesma forma ser chamados de um grupo "alquileno" ou um grupo "alquilenila", um grupo "arileno" ou um grupo "arilenila", respectivamente. Além disso, a menos que indicado explicitamente em contrário, em que as combinações de grupos são aqui referidas como uma porção, por exemplo, arilalquila ou aralquila, o último grupo mencionado contém o átomo pelo qual a fração é ligada ao restante da molécula.

[0018] "Alquenila" refere-se a um grupo alquila que contém pelo

menos uma ligação dupla carbono-carbono e que possui de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{2-20} alquenila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{2-8} alquenila), 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{2-6} alquenila) ou 2 a 4 átomos de carbono (isto é, C_{2-4} alquenila). Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, butadienila (incluindo 1,2-butadienila e 1,3-butadienila).

[0019] "Alquinila" refere-se a um grupo alquila contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e possuindo de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{2-20} alquinila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{2-8} alquinila), 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{2-6} alquinila) ou 2 a 4 átomos de carbono (isto é, C_{2-4} alquinila). O termo "alquinila" da mesma forma inclui aqueles grupos tendo uma ligação tripla e uma ligação dupla.

[0020] "Alcóxi" refere-se ao grupo "alquila-O-". Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi e 1,2-dimetilbutóxi.

[0021] "Alcoxialquila" refere-se ao grupo "alquil-O-alquila".

[0022] "Alquiltio" refere-se ao grupo "alquila-S-".

[0023] "Acila" refere-se a um grupo $-C(O)R$, em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido. Exemplos de acila incluem formila, acetila, ciclo-hexilcarbonila, ciclo-hexilmetil-carbonila e benzoíla.

[0024] "Amido" refere-se a um grupo "C-amido" que se refere ao grupo $-C(O)NR^YR^Z$ e a um grupo "N-amido" que se refere ao grupo $-NR^YC(O)R^Z$, em que R^Y e R^Z são independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0025] "Amino" refere-se ao grupo $-NR^YR^Z$ em que R^Y e R^Z são in-

dependentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0026] "Amidino" refere-se a $-C(NR)(NR_2)$, em que cada R é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0027] "Arila" refere-se a um grupo carbocíclico aromático tendo um único anel (por exemplo, monocíclico) ou anéis múltiplos (por exemplo, bicíclico ou tricíclico) incluindo sistemas fundidos. Quando aqui usado, arila tem 6 a 20 átomos de carbono no anel (isto é, C_{6-20} arila), 6 a 18 átomos de carbono no anel (isto é, C_{6-18} arila) e 6 a 12 átomos de carbono no anel (isto é, C_{6-12} arila) ou 6 a 10 átomos no anel de carbono (isto é, C_{6-10} arila). Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, fluorenila e antrila. Arila, no entanto, não abrange ou se sobrepõe de forma alguma com heteroarila definida abaixo. Se um ou mais grupos arila são fundidos com uma heteroarila, o sistema de anel resultante é heteroarila. Se um ou mais grupos arila são fundidos com uma heterociclila, o sistema de anel resultante é heterociclila.

[0028] "Arilalquila" ou "Aralquila" refere-se ao grupo "aril-alquila-".

[0029] "Carbamoíla" refere-se a um grupo "O-carbamoíla" que se refere ao grupo $-OC(O)NR^YR^Z$ e a um grupo "N-carbamoíla" que se refere ao grupo $-NR^YC(O)OR^Z$, em que R^Y e R^Z são independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclilaa, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0030] "Éster carboxílico" ou "éster" refere-se a $-OC(O)R$ e $-C(O)OR$, em que R é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclilaa, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0031] "Cicloalquila" refere-se a um grupo alquila cíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo um único anel ou múltiplos anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro. O termo "cicloalquila" inclui grupos cicloalquenila (isto é, o grupo cíclico tendo pelo menos uma ligação dupla). Quando aqui usado, a cicloalquila tem de 3 a 20 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₂₀ cicloalquila), 3 a 15 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₁₅ cicloalquila), 3 a 12 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₁₂ cicloalquila), 3 a 10 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₁₀ cicloalquila), 3 a 8 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₈ cicloalquila) ou 3 a 6 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₆ cicloalquila). Cicloalquila da mesma forma inclui "espiro cicloalquila" quando existem duas posições para substituição no mesmo átomo de carbono. Os radicais monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclo-octila. Os radicais policíclicos incluem, por exemplo, adamantila, norbornila, decalinila, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanila e similares. Além disso, o termo cicloalquila é pretendido abranger qualquer anel não aromático que possa ser fundido a um anel de arila, independentemente da ligação ao restante da molécula.

[0032] "Cicloalquilalquila" refere-se ao grupo "cicloalquil-alquila".

[0033] "Guanidino" refere-se a -NRC(NR)(NR₂). em que cada R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0034] "Imino" refere-se a um grupo -C(NR)R, em que cada R é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0035] "Ímido" refere-se a um grupo -C(O)NRC(O)R, em que cada R é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, ciclo-

alquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0036] "Halogênio" ou "halo" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

[0037] "Haloalquila" refere-se a um grupo alquila não ramificado ou ramificado como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio. Por exemplo, quando um resíduo é substituído por mais de um halogênio, pode ser referido usando um prefixo correspondente ao número de porções de halogênio ligadas. Dialoalquila e trialoalquila se referem a alquila substituída com dois grupos ("di") ou três ("tri") halo, que podem ser, porém não necessariamente, o mesmo halogênio. Exemplos de haloalquila incluem trifluorometila, difluorometila, triclorometila, 2,2,2 trifluoroetila, 1,2 difluoroetila, 3 bromo-2-fluoropropila, 1,2 dibromoetila e similares.

[0038] "Haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio.

[0039] "Hidroxialquila" refere-se a um grupo alquila como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo hidróxi.

[0040] "Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila no qual um ou mais átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogênio associados) são independentemente substituídos por um grupo heteroatômico igual ou diferente, desde que o ponto de ligação ao restante da molécula seja através de um átomo de carbono. O termo "heteroalquila" inclui cadeia saturada não ramificada ou ramificada com carbono e heteroátomos. A título de exemplo, 1, 2 ou 3 átomos de carbono podem ser independentemente substituídos pelo mesmo ou por outro grupo heteroatômico. Grupos heteroatômicos incluem, porém não estão limitados a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- e similares, em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, hete-

roalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido. Exemplos de grupos heteroalquila incluem $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$, em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido. Quando aqui utilizado, heteroalquila inclui 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono; e 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos ou 1 heteroátomo.

[0041] "Heteroarila" refere-se a um grupo aromático (por exemplo, um sistema de anel de 5 a 14 membros) tendo um único anel, múltiplos anéis ou múltiplos anéis fundidos, com um ou mais heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Quando aqui usado, a heteroarila inclui 1 a 20 átomos de carbono no anel (isto é, C_{1-20} heteroarila), 1 a 13 átomos de carbono no anel (isto é, C_{3-12} heteroarila), 3 a 12 átomos de carbono no anel (isto é, C_{3-12} heteroarila) ou 3 a 8 átomos no anel de carbono (isto é, C_{3-8} heteroarila); e 1 a 6 heteroátomos, 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos em anel, 1 a 2 heteroátomos em anel ou 1 heteroátomo em anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos heteroarila incluem azepinila, acridinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzindolila, benzodioxolila, benzofuranila, benzooxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzo [b] [1,4] dioxepinila, 1,4 benzodioxanila, benzonofoxandinila, benzonoxodinil benzopiranila, benzofuranila, benzofuranonila, benzotienila (benzotiofenila), benzotriazolila, benzo [4,6] imidazo [1,2 a] piridinila, carbazolila, cinolinolina, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furanonol, indotazazilila, indotazazilila, indotazazilila, indotazazilila, indotazazolila, , isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazolila, naftiridinila, oxadiazolila, 2 oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 1-oxidopiridinila, 1 oxidopirimidinila, 1-oxidopirazinila,

1-oxopirazinila, 1-oxopirazinila, 1-oxopirazinila, 1-ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, quinuclidinila, isoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila e tiofenila (isto é, tienila). Exemplos de anéis heteroarila fundidos incluem, porém não são limitados a, benzo[d]tiazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzo[b]tiofenila, indazolila, benzo[d]imidazolila, pirazolo[1,5-a]piridinila e imidazo[1,5-a]piridinila, em que a heteroarila pode ser ligada por qualquer anel do sistema fundido. Qualquer anel aromático, com anéis fundidos simples ou múltiplos, contendo pelo menos um heteroátomo, é considerado uma heteroarila, independentemente da ligação ao restante da molécula (isto é, através de qualquer um dos anéis fundidos). A heteroarila não abrange ou se sobrepõe à arila como definido acima.

[0042] "Heteroarilalquila" refere-se ao grupo "heteroarila-alquila".

[0043] "Heterociclila" refere-se a um grupo alquila cíclico saturado ou insaturado, com um ou mais heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O termo "heterociclila" inclui grupos heterocicloalquenila (isto é, o grupo heterociclila tendo pelo menos uma ligação dupla), grupos heterociclila em ponte, grupos heterociclila fundidos e grupos espiro-heterociclila. Uma heterociclila pode ser um anel único ou múltiplos anéis em que os múltiplos anéis podem ser fundidos, em ponte ou espiro, e podem compreender uma ou mais porções oxo (C=O) ou N-óxido (N-O-). Qualquer anel não aromático contendo pelo menos um heteroátomo é considerado uma heterociclila, independentemente da ligação (isto é, pode ser ligado através de um átomo de carbono ou um heteroátomo). Além disso, o termo heterociclila destina-se a abranger qualquer anel não aromático contendo pelo menos um heteroátomo, cujo anel pode ser fundido com um anel arila ou heteroarila, independentemente da

ligação ao restante da molécula. Quando aqui usado, a heterociclila possui 2 a 20 átomos de carbono no anel (isto é, C₂₋₂₀ heterociclila), 2 a 12 átomos de carbono no anel (isto é, C₂₋₁₂ heterociclila), 2 a 10 átomos de carbono no anel (isto é, C₂₋₁₀ heterociclila), 2 a 8 átomos de carbono no anel (isto é, C₂₋₈ heterociclila), 3 a 12 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₁₂ heterociclila), 3 a 8 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₈ heterociclila) ou 3 a 6 átomos de carbono no anel (isto é, C₃₋₆ heterociclila); possuindo 1 a 5 heteroátomos no anel, 1 a 4 heteroátomos no anel, 1 a 3 heteroátomos no anel, 1 a 2 heteroátomos no anel ou 1 heteroátomo no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Exemplos de grupos heterociclila incluem dioxolanila, tienil[1,3] ditianila, deca-hidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octa-hidroindolila, octa-hidroisoindolila, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperazina, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetra-hidrofurila, tritianila, tetra-hidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolila, 1-oxo tiomorfolinila e 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Exemplos de anéis espiro-heterociclila incluem sistemas de anéis bicíclicos e tricíclicos, como 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanila, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanila e 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanila. Exemplos dos anéis de heterociclila fundidos incluem, porém não estão limitados a, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinila, 4,5,6,7-tetra-hidrotieno[2,3-c]piridinila, indolinila e isindolinila, em que a heterociclila pode ser ligada através de qualquer anel do sistema fundido.

[0044] "Heterociclilalquila" refere-se ao grupo "heterociclil-alquila".

[0045] "Oxima" refere-se ao grupo -CR(=NOH) em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0046] "Sulfonila" refere-se ao grupo $-S(O)_2R$, em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido. Exemplos de sulfonila são metilsulfonila, etilsulfonila, fenilsulfonila e toluenossulfonila.

[0047] "Sulfinila" refere-se ao grupo $-S(O)R$, em que R é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido. Exemplos de sulfinila são metilsulfinila, etilsulfinila, fenilsulfinila e toluenossulfinila.

[0048] "Sulfonamido" refere-se aos grupos $-SO_2NRR$ e $-NRSO_2R$, em que cada R é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila ou heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como aqui definido.

[0049] "Alquilsulfonila" refere-se ao grupo $-S(O)_2R$, em que R é alquila.

[0050] "Alquilsulfinila" refere-se ao grupo $-S(O)R$, em que R é alquila.

[0051] Os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode ou não ocorrer e que a descrição inclui instâncias em que o referido evento ou circunstância ocorre e instâncias em que não ocorre. Além disso, o termo "opcionalmente substituído" refere-se a qualquer um ou mais átomos de hidrogênio no átomo ou grupo designado pode ou não ser substituído por uma fração diferente de hidrogênio.

[0052] O termo "substituído" usado aqui significa qualquer um dos grupos acima (isto é, alquila, alquenila, alquinila, alquilenos, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila e/ou heteroalquila) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído.

[0053] O termo "substituído" usado aqui significa qualquer um dos grupos acima (isto é, alquila, alquilenos, alcóxi, haloalcóxi, arila, cicloalquila, haloalquila, heterociclila, heteroarila, hidroxialquila e/ou alcoxialquila) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por uma ligação a um átomo que não seja hidrogênio, tal como, porém não limitado a: um grupo alquila, um grupo haloalquila, um átomo de halogênio como F, Cl, Br e I; uma alquenila, um grupo haloalquenila, um grupo alquinila, um grupo haloalquinila, um grupo cíclico como um grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila, um átomo de oxigênio em grupos como grupos hidroxila, grupos alcóxi e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos como grupos tiol, grupos tioalquila, grupos tioalquila, grupos sulfona, grupos sulfonila e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos como amina, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-

óxidos, imidas e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como grupos trialquilsilila, grupos dialquilarilsilila, grupos alquildiarilsilila e grupos triarilsilila; e outros heteroátomos em vários outros grupos. "Substituído" da mesma forma significa qualquer um dos grupos acima nos quais 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 grupos oxo, carbonila, formila, carboxila, carbonato e éster; e nitrogênio em grupos como iminas, oximas, hidrazonas e nitrilas.

[0054] Em certas modalidades, "substituído" inclui qualquer um dos grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são independentemente substituídos por deutério, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ ou $-OCF_3$. "Substituído" da mesma forma significa qualquer um dos grupos acima nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. "Substituído" significa ainda qualquer um dos grupos acima nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$, $-CH_2S(O)R^g$, $-CH_2S(O)NR^gR^h$, $-OC(=O)OR^g$, $-SF_5$, $-SCF_3$ ou $-OCF_3$. "Substituído" significa ainda qualquer um dos grupos acima nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por uma ligação a amino, ciano, hidroxila, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquila, alcóxi, alquilamino, tioalquila, arila, grupo aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, N-heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e/ou hetero-

arilalquila. No anterior, R^g e R^h e R^i são iguais ou diferentes e independentemente hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e/ou heteroarilalquila, ou dois de R^g e R^h e R^i são empregados juntamente com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel heterociclila opcionalmente substituída por oxo, halo ou alquila opcionalmente substituída por oxo, halo, amino, hidroxila ou alcóxi. Em uma modalidade, cada um dos referidos hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e/ou heteroarilalquila são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais oxo, alquila, halo, amino, hidroxila ou alcóxi. Além disso, cada um dos substituintes anteriores pode da mesma forma ser opcionalmente substituído com um ou mais dos substituintes acima. Em algumas modalidades, "substituído" significa que qualquer um ou mais átomos de hidrogênio em um átomo ou grupo designado é substituído por um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio, desde que a valência normal do átomo ou grupo designado não seja excedida.

[0055] Polímeros ou estruturas indefinidas similares obtidas definindo-se substituintes com outros substituintes anexados ao infinito (por exemplo, um arila substituída com um alquila substituída que é também substituída por um grupo arila substituída, que é também substituído por um grupo heteroalquila substituída etc.) não são pretendidas para inclusão aqui. A menos que de outra maneira notado, o número máximo de substituições em série nos compostos aqui descritos são três. Por exemplo, as substituições em série de grupos arila substituídas por dois outros grupos arila substituída são limitadas a ((arila substituída) arila substituída) arila substituída. Da mesma forma, as definições acima não são pretendidas incluir padrões de substitui-

ção inadmissíveis (por exemplo, metila substituída com 5 flúor ou grupos heteroarila com dois átomos de anel de oxigênio adjacentes). Tais padrões de substituição inadmissíveis são bem conhecidos do técnico versado. Quando usado para modificar um grupo químico, o termo "substituído" pode descrever outros grupos químicos aqui definidos. A menos que de outra maneira especificado, onde um grupo é descrito como opcionalmente substituído, quaisquer substituintes do grupo são eles próprios não substituídos. Por exemplo, em certas modalidades, o termo "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila com um ou mais substituintes, incluindo hidróxi, halo, alcóxi, acila, oxo, amino, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila. Em certas modalidades, o um ou mais substituintes podem ainda ser substituídos por halo, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, cada um dos quais é substituído. Em certas modalidades, os substituintes podem ainda ser substituídos por halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, cada um dos quais não é substituído.

[0056] Qualquer composto ou fórmula determinada aqui, se da mesma forma pretendida representar formas não rotuladas, bem como formas isotopicamente rotuladas dos compostos. Os compostos isotopicamente rotulados têm estruturas representadas pelas fórmulas aqui apresentadas, exceto que um ou mais átomos sejam substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos divulgados incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro e iodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I , respectivamente. Vários compostos isotopicamente rotulados da presente descrição, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos, como ^3H , ^{13}C e ^{14}C são incorporados. Tais compostos isotopicamente rotulados podem

ser úteis em estudos metabólicos, estudos cinéticos de reação, técnicas de detecção ou imagem, tal como tomografia de emissão positrônica (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton isolado (SPECT), incluindo ensaios de distribuição de tecidos de fármacos ou substratos ou no tratamento radioativo de pacientes.

[0057] A descrição da mesma forma inclui "análogos deuterados" de compostos aqui descritos nos quais de 1 a n hidrogênios ligados a um átomo de carbono é/são substituídos por deutério, em que n é o número de hidrogênios na molécula. Tais compostos exibem maior resistência ao metabolismo e são, portanto, úteis para aumentar a meia-vida de qualquer composto quando administrados a um mamífero, particularmente um humano. Veja, por exemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tais compostos são sintetizados por meios bem conhecidos na técnica, por exemplo, empregando materiais de partida nos quais um ou mais hidrogênios foram substituídos por deutério.

[0058] Os compostos terapêuticos rotulados ou substituídos com deutério da descrição podem ter propriedades melhoradas de DMPK (metabolismo de fármacos e farmacocinética), relacionadas à distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A substituição por isótopos mais pesados, tal como o deutério, pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada, necessidade de dosagem reduzida e/ou melhora no índice terapêutico. Um composto rotulado com ^{18}F , ^3H , ^{11}C pode ser útil para PET ou SPECT ou outros estudos de imagem. Compostos isotopicamente rotulados desta descrição e profármacos dos mesmos podem geralmente ser preparados realizando os procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos abaixo substituindo-se um reagente facilmente isotopicamente rotulado disponível por um reagente não isotopicamente

marcado. Entende-se que o deutério, neste contexto, é considerado como um substituinte em um composto aqui descrito.

[0059] A concentração de um isótopo mais pesado, especificamente deutério, pode ser definida por um fator de enriquecimento isotópico. Nos compostos desta descrição, qualquer átomo não designado especificamente como um isótopo particular pretende representar qualquer isótopo estável desse átomo. A menos que de outra maneira declarado, quando uma posição é designada especificamente como "H" ou "hidrogênio", entende-se que a posição possui hidrogênio em sua composição isotópica de abundância natural. Desta maneira, nos compostos desta descrição, qualquer átomo especificamente designado como deutério (D) pretende representar deutério.

[0060] Em muitos casos, os compostos desta descrição são capazes de formar sais ácidos e/ou básicos em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares a eles.

[0061] Da mesma forma são fornecidos sais, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, estereoisômeros e profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. "Farmaceuticamente aceitável" ou "fisiologicamente aceitável" refere-se a compostos, sais, composições, formas de dosagem e outros materiais que são úteis na preparação de uma composição farmacêutica adequada para uso farmacêutico veterinário ou humano.

[0062] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" de um determinado composto refere-se a sais que retêm a eficácia e as propriedades biológicas do composto em questão e que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. "Sais farmaceuticamente aceitáveis" ou "sais fisiologicamente aceitáveis" incluem, por exemplo, sais com ácidos inorgânicos e sais com um ácido orgânico. Além disso, se os compostos aqui descritos forem obtidos como um sal de adição de ácido, a base livre pode ser obtida basificando uma solução do sal áci-

do. Por outro lado, se o produto for uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmacologicamente aceitável, pode ser produzido dissolvendo a base livre em um solvente orgânico adequado e tratando a solução com um ácido, de acordo com os procedimentos convencionais para a preparação de sais de adição de compostos de base. Aqueles versados na técnica reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser usadas para preparar sais de adição não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados a partir de ácidos inorgânicos e orgânicos. Os sais derivados de ácidos inorgânicos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Os sais derivados de ácidos orgânicos incluem ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Da mesma forma, os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados a partir de bases inorgânicas e orgânicas. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem, apenas a título de exemplo, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio e magnésio. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, porém não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, tal como alquilaminas (por exemplo, $\text{NH}_2(\text{alquila})$), dialquilaminas (por exemplo, $\text{HN}(\text{alquila})_2$), trialquilaminas (isto é, $\text{N}(\text{alquila})_3$), alquilaminas substituídas (isto é, $\text{NH}_2(\text{alquila substituída})$), di(alquila substituída) aminas (isto é, $\text{HN}(\text{alquila substituída})_2$), tri(alquila substituída) aminas (isto é, $\text{N}(\text{alquila substituída})_3$), alquenilaminas (por exemplo, $\text{NH}_2(\text{alquenila})$), dialquenilaminas (por exemplo, $\text{HN}(\text{alquenila})_2$), trialquilaminas (por exemplo, $\text{N}(\text{alquenila})_3$), alquenilaminas substituídas (por exemplo,

NH₂(alquenila substituída)), di(alquenila substituída) aminas (isto é, HN(alquenila substituída) 2), tri(alquenila substituída) aminas (isto é, N(alquenila substituída) 3, mono-, di ou tri cicloalquilaminas (isto é, NH₂(cicloalquila), HN(cicloalquila)₂, N(cicloalquila)₃), mono-, di- ou tri-arilaminas (isto é, NH₂(arila), HN(arila)₂, N(arila)₃) ou aminas mistas , etc. Exemplos específicos de aminas adequadas incluem, apenas a título de exemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietilamina, tri (iso-propil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina e similares.

[0063] O termo "hidrato" refere-se ao complexo formado pela combinação de um composto aqui descrito e água.

[0064] Um "solvato" refere-se a uma associação ou complexo de uma ou mais moléculas de solvente e um composto da descrição. Exemplos de solventes que formam solvatos incluem, porém não estão limitados a, água, isopropanol, etanol, metanol, dimetil sulfóxido, acetato de etila, ácido acético e etanolamina.

[0065] Alguns dos compostos existem como tautômeros. Os tautômeros estão em equilíbrio um com o outro. Por exemplo, os compostos contendo amida podem existir em equilíbrio com os tautômeros do ácido imídico. Independentemente de qual tautômero é mostrado e independentemente da natureza do equilíbrio entre os tautômeros, os compostos são entendidos por alguém versado na técnica como compreendendo tautômeros de amida e ácido imídico. Desse modo, entende-se que os compostos contendo amida incluem os seus tautômeros de ácido imídico. Da mesma forma, os compostos contendo ácido imídico incluem os seus tautômeros de amida.

[0066] Os compostos descritos aqui, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, incluem um centro assimétrico e podem, desse modo, originar enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica

absoluta, tal como (R) ou (S) ou, tal como (D) ou (L) para aminoácidos. A descrição pretende incluir todos esses possíveis isômeros, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros opticamente ativos (+) e (-), (R) e (S) ou (D) e (L) podem ser preparados usando sintons 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) usando, por exemplo, cromatografia líquida quiral de alta pressão (HPLC). Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefinicas ou outros centros de assimetria geométrica e, a menos que de outra maneira especificado, pretende-se que os compostos incluam ambos os isômeros geométricos E e Z. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também devem ser incluídas.

[0067] Um "estereoisômero" refere-se a um composto formado pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, porém com estruturas tridimensionais diferentes, que não são alternáveis. A presente descrição contempla vários estereoisômeros e suas misturas e inclui "enantiômeros", os quais se referem a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens refletidas não sobreponíveis umas das outras.

[0068] "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que possuem pelo menos dois átomos assimétricos, porém que não são imagens refletidas um do outro.

[0069] "Profármacos" significa qualquer composto que libera um medicamento parental ativo de acordo com uma Fórmula aqui descrita *in vivo* quando esse profármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Os profármacos de um composto aqui descrito são preparados modificando os grupos funcionais presentes no composto aqui descrito, de modo que as modificações possam ser clivadas *in vivo* para

liberar o composto parental. Os profármacos podem ser preparados modificando grupos funcionais presentes nos compostos de tal maneira que as modificações são clivadas, seja em manipulação de rotina ou *in vivo*, nos compostos originais. Os profármacos incluem compostos aqui descritos em que um grupo hidróxi, amino, carboxila ou sulfidril em um composto aqui descrito está ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidróxi livre, amino ou sulfidril, respectivamente. Exemplos de profármacos incluem, porém não estão limitados a ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formato e benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) de grupos hidróxi funcionais em compostos descritos neste documento e similares. A preparação, seleção e uso de profármacos é discutida em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; e in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, cada um dos quais são incorporados por referência na sua totalidade.

[0070] Quando usado neste documento, "veículo farmacêuticamente aceitável" ou "excipiente farmacêuticamente aceitável" ou "excipiente" inclui todo e qualquer solvente, meio de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e similares. A utilização de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticamente ativas é bem conhecida na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas é contemplado. Os ingredientes ativos suplementares podem da mesma forma ser incorporados nas composições.

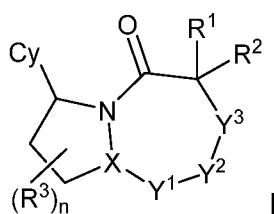
[0071] O termo "doença celular necrótica" refere-se a doenças associadas ou causadas por necrose celular. Doenças celulares necróticas

cas exemplares incluem, porém não estão limitadas a, doenças agudas, tal como trauma, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto cardíaco, choque séptico induzido por toxina letal do antraz, sepse, morte celular induzida por LPS e morte de células T induzida por HIV, levando à imunodeficiência. O termo "doença das células necróticas" da mesma forma inclui, porém não está limitado a doenças neurodegenerativas crônicas, tal como mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, mal de Alzheimer, encefalopatias infecciosas, demência como demência associada ao HIV. O termo "doença celular necrótica" da mesma forma inclui, porém não se limita a, doenças como doença inflamatória intestinal e doença renal aguda e crônica, caracterizadas por inflamação e morte celular.

[0072] Os nomes químicos usados aqui são gerados usando os programas de nomeação de software MarvinSketch Versão 6.1.6 (ChemAxon) ou ChemDraw Ultra Versão 13.0.

2. Compostos

Fornecidos são compostos da Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Cy é cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O

ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

ou R¹ e Y³ juntos formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

cada R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída; ou dois R³ juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou uma heterociclila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou quaisquer dois grupos R⁵ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^7 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída; e

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0073] Em certas modalidades, Cy é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

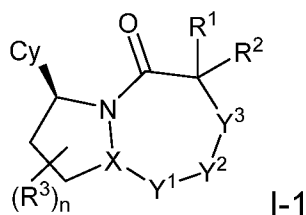
[0074] Em certas modalidades, Cy é fenila opcionalmente substituída, piridila opcionalmente substituída, pirimidina opcionalmente substituída ou pirazina opcionalmente substituída. Em certas modalidades, Cy é fenila opcionalmente substituída, piridila opcionalmente substituída ou pirazina opcionalmente substituída.

[0075] Em certas modalidades, Cy é independentemente opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} , em que

R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SF_5$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$, $C=NOR^{11}$, C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila, C_{2-12} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que a C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; a C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ; R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo.

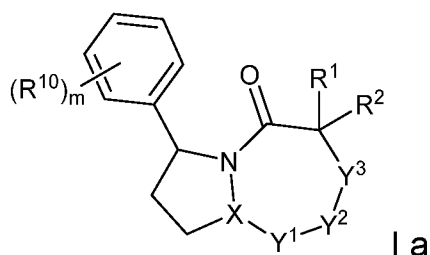
[0076] Em certas modalidades, Cy é 5-ciano-pirid-3-ila, 5-fluoropirid-3-ila, 3-fluorofenila, 3-cianofenila, 3-ciano-5-fluorofenila, 5-metilpirazin-2-ila, 3,4-difluorofenila ou 3,5-difluorofenila.

[0077] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula I-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos, em que Cy, n, X, Y¹, Y², Y³, R¹ e R² são como aqui definidos.

[0078] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ia:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^2 é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^1 e R^2 juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^5 e R^6 , juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R^5 e R^6 ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^7 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída;

R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, -OR¹¹, -SR¹¹, -SF₅, -NR¹¹R¹², -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹³, -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -S(=O)₁₋₂R¹³, -S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(=O)₁₋₂R¹³, -NR¹¹S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R¹³, -NR¹¹C(=O)OR¹², -C=NOR¹¹, C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila, C₂₋₁₂ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que a C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila e C₂₋₁₂ alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais halo; a C₃₋₁₀ cicloalquila, hete-

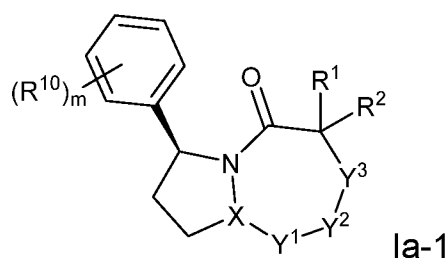
rociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

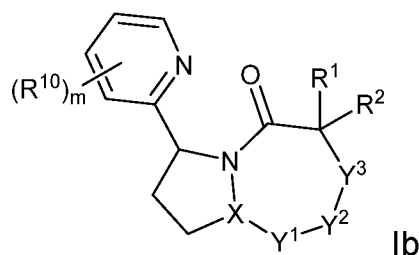
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0079] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ia-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R^{10} , m, X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0080] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ib:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do

mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^7 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída;

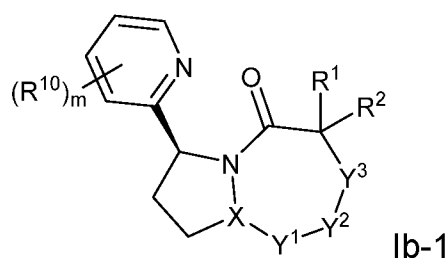
R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SF_5$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$, $-C=NOR^{11}$, C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila, C_{2-12} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que a C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; a C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

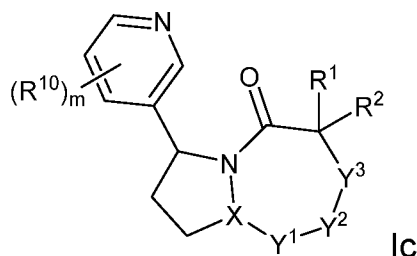
[0081] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ib-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do

mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0082] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ic:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR^4 , em que R^4 é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são independentemente CR^5R^6 , S , SO , SO_2 , O ou NR^7 ;

R^1 é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^2 é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^1 e R^2 juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente

substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R⁷ é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R⁸ é alquila opcionalmente substituída;

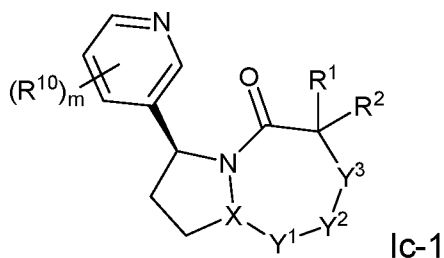
R¹⁰ é independentemente ciano, halo, nitro, -OR¹¹, -SR¹¹, -SF₅, -NR¹¹R¹², -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹³, -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -S(=O)₁₋₂R¹³, -S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(=O)₁₋₂R¹³, -NR¹¹S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R¹³, -NR¹¹C(=O)OR¹², -C=NOR¹¹, C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila, C₂₋₁₂ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila e C₂₋₁₂ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -SF₅, -NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₁₋₂R¹⁶, -S(=O)₁₋₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴S(=O)₁₋₂R¹⁶ ou R¹⁶;

R¹¹, R¹², R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente H ou C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R¹¹ e R¹² ou dois de R¹⁴ e R¹⁵, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R¹³ e R¹⁶ são independentemente C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

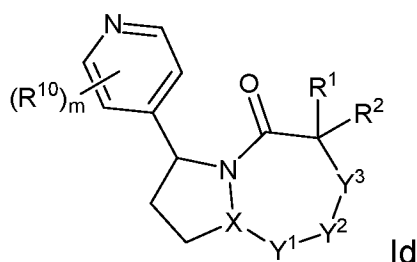
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0083] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ic-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R¹⁰, m, X, Y¹, Y², Y³, R¹ e R² são como aqui definidos.

[0084] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Id:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída;

ída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R⁷ é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R⁸ é alquila opcionalmente substituída;

R¹⁰ é independentemente ciano, halo, nitro, -OR¹¹, -SR¹¹, -SF₅, -NR¹¹R¹², -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹³, -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -S(=O)₁₋₂R¹³, -S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(=O)₁₋₂R¹³, -NR¹¹S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R¹³, -NR¹¹C(=O)OR¹², -C=NOR¹¹, C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila, C₂₋₁₂ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que C₁₋₁₂ alquila, alquenila C₂₋₁₂ e C₂₋₁₂ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substi-

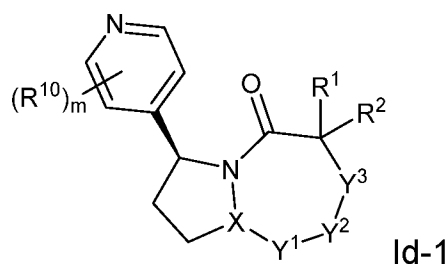
tuídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

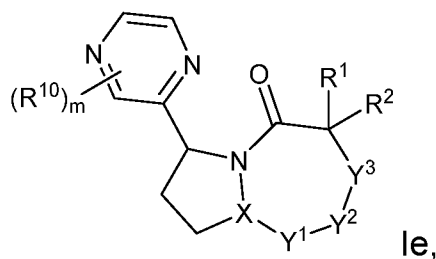
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0085] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Id-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0086] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ie:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R⁷ é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída;

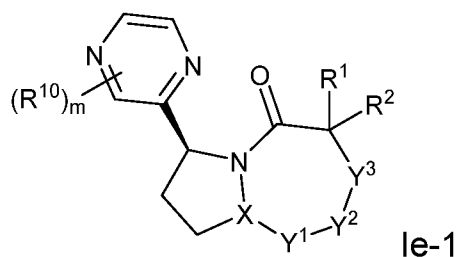
R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SF_5$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$, $-C=NOR^{11}$, C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila, C_{2-12} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que a C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

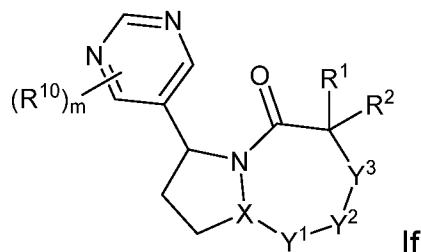
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0087] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ie-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0088] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula If:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, opcionalmente heterociclila substituído, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente subs-

tituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R⁷ é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R⁸ é alquila opcionalmente substituída;

R¹⁰ é independentemente ciano, halo, nitro, -OR¹¹, -SR¹¹, -SF₅, -NR¹¹R¹², -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹³, -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -S(=O)₁₋₂R¹³, -S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(=O)₁₋₂R¹³, -NR¹¹S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R¹³, -NR¹¹C(=O)OR¹², -C=NOR¹¹, C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila, C₂₋₁₂ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila e C₂₋₁₂ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -SF₅, -NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₁₋₂R¹⁶, -S(=O)₁₋₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴S(=O)₁₋₂R¹⁶ ou R¹⁶;

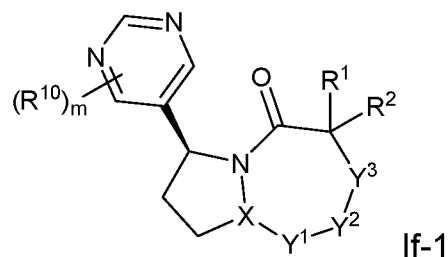
R¹¹, R¹², R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente H ou C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R¹¹ e R¹² ou dois de R¹⁴ e R¹⁵, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo;

R¹³ e R¹⁶ são independentemente C₁₋₁₂ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

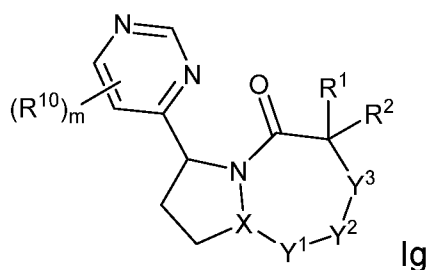
[0089] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fór-

mula If-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0090] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ig:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR^4 , em que R^4 é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são independentemente CR^5R^6 , S, SO, SO_2 , O ou NR^7 ;

R^1 é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^2 é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcional-

mente substituída, arila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R³ é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R⁵ e R⁶ são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R⁵ e R⁶, juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R⁵ e R⁶ ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R⁷ é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R⁸ é alquila opcionalmente substituída;

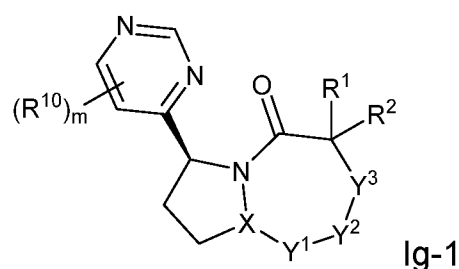
R¹⁰ é independentemente ciano, halo, nitro, -OR¹¹, -SR¹¹, -SF₅, -NR¹¹R¹², -C(=O)R¹³, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹³, -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -S(=O)₁₋₂R¹³, -S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(=O)₁₋₂R¹³, -NR¹¹S(=O)₁₋₂NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R¹³, -NR¹¹C(=O)OR¹², -C=NOR¹¹, C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila, C₂₋₁₂ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que C₁₋₁₂ alquila, C₂₋₁₂ alquenila e C₂₋₁₂ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -SF₅, -NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₁₋₂R¹⁶, -S(=O)₁₋₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴S(=O)₁₋₂R¹⁶ ou R¹⁶;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída por um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída por um ou mais aréola;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e

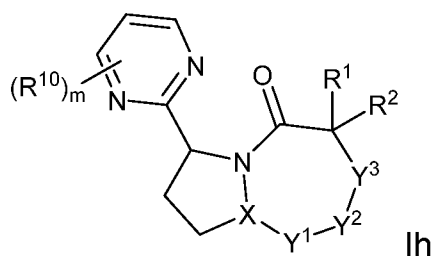
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0091] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ig-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0092] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fórmula Ih:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR^4 , em que R^4 é H ou alquila opcionalmente substituída;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são independentemente CR^5R^6 , S, SO, SO_2 , O ou NR^7 ;

R^1 é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R^2 é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^1 e R^2 juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^3 é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, $-SH$, $-SR^8$, SOR^8 , SO_2R^8 , cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^5 e R^6 , juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou R^5 e R^6 ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^7 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída;

R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, -

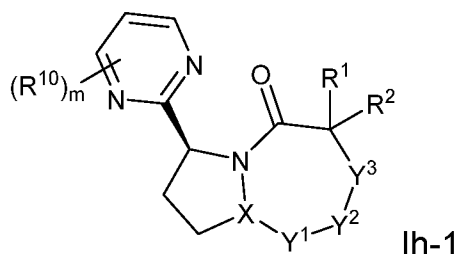
SF_5 , $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{13}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}=\text{NOR}^{11}$, C_{1-12} alquila, C_{2-12} al-
 quenila, C_{2-12} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila ou hetero-
 arila; em que a C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcio-
 nalmente substituídas com um ou mais halo; C_{3-10} cicloalquila, hetero-
 ciclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substi-
 tuídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{SF}_5$,
 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{16}$ ou R^{16} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alqui-
 la opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e
 R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão
 ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um
 ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou
 mais halo;

R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcional-
 mente substituída com um ou mais halo; e

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

[0093] Em certas modalidades, é fornecido um composto da fór-
 mula lh-1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoi-
 sômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do
 mesmo, em que R^{10} , m , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são como aqui definidos.

[0094] Em certas modalidades, X é N.

[0095] Em certas modalidades, X é CR^4 . Em certas modalidades,

X é CH.

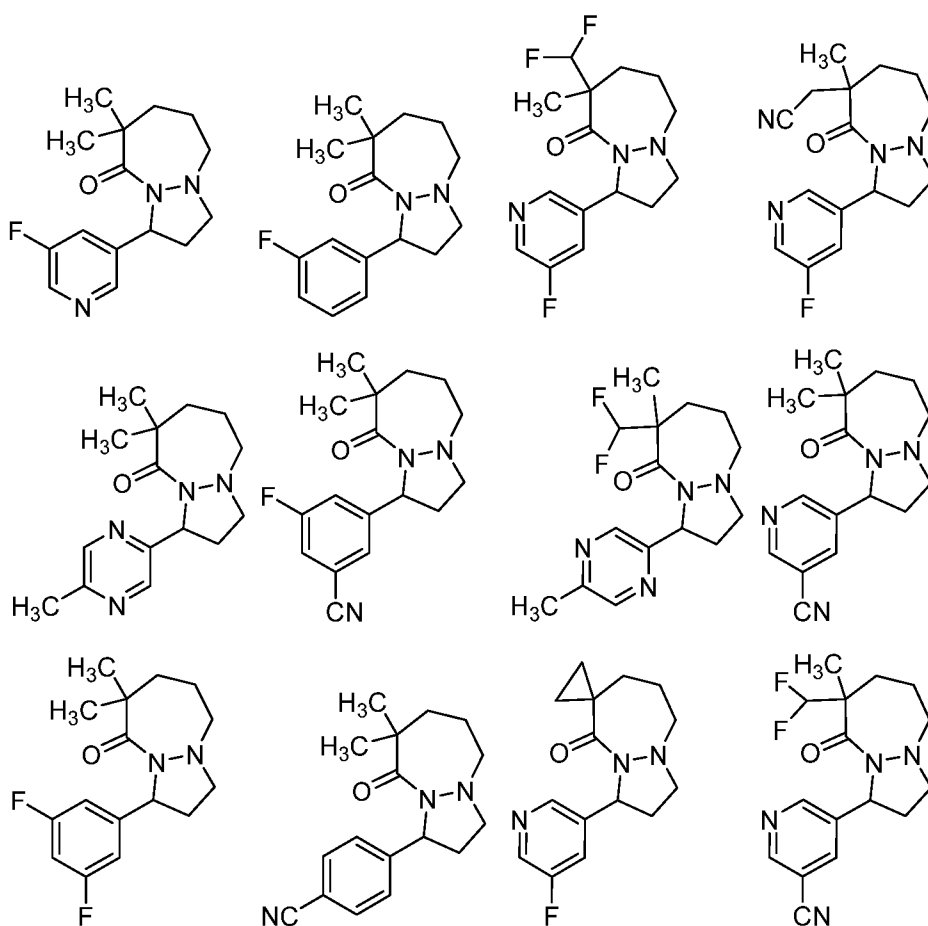
- [0096] Em certas modalidades, Y^2 é O e Y^1 e Y^3 são CR^5R^6 .
- [0097] Em certas modalidades, Y^3 é O e Y^1 e Y^2 são CR^5R^6 .
- [0098] Em certas modalidades, Y^1 , Y^2 e Y^3 são CR^5R^6 .
- [0099] Em certas modalidades, Y^3 são CF_2 .
- [00100] Em certas modalidades, Y^1 , Y^2 e Y^3 são CH_2 .
- [00101] Em certas modalidades, quando X é CR^4 , pelo menos um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é diferente de CH_2 .
- [00102] Em certas modalidades, X é N; e Y^1 , Y^2 e Y^3 são CH_2 .
- [00103] Em certas modalidades, X é CR^4 ; Y^2 é O; e Y^1 e Y^3 são CR^5R^6 . Em certas modalidades, X é CR^4 ; Y^1 e Y^2 são CR^5R^6 ; e Y^3 é O. Em certas modalidades, X é CR^4 ; Y^1 é O; e Y^2 e Y^3 são CR^5R^6 .
- [00104] Em certas modalidades, X é CH; Y^2 é O; e Y^1 e Y^3 são CH_2 . Em certas modalidades, X é CH; Y^1 e Y^2 são CH_2 ; e Y^3 é O. Em certas modalidades, X é CH; Y^1 é O; e Y^2 e Y^3 são CH_2 .
- [00105] Em certas modalidades, n é 1. Em certas modalidades, n é 0.
- [00106] Em certas modalidades, R^1 e R^2 são alquila opcionalmente substituída.
- [00107] Em certas modalidades, R^1 e R^2 juntos formam um anel de ciclopropila.
- [00108] Em certas modalidades, R^1 é haloalquila, cianometila, metila ou etila.
- [00109] Em certas modalidades, R^1 é difluorometila, cianometila, metila ou etila.
- [00110] Em certas modalidades, R^2 é metila.
- [00111] Em certas modalidades, R^{10} é independentemente ciano, halo, C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila ou C_{2-12} alquinila; em que C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais halo. Em certas modalidades, R^{10} é independentemente

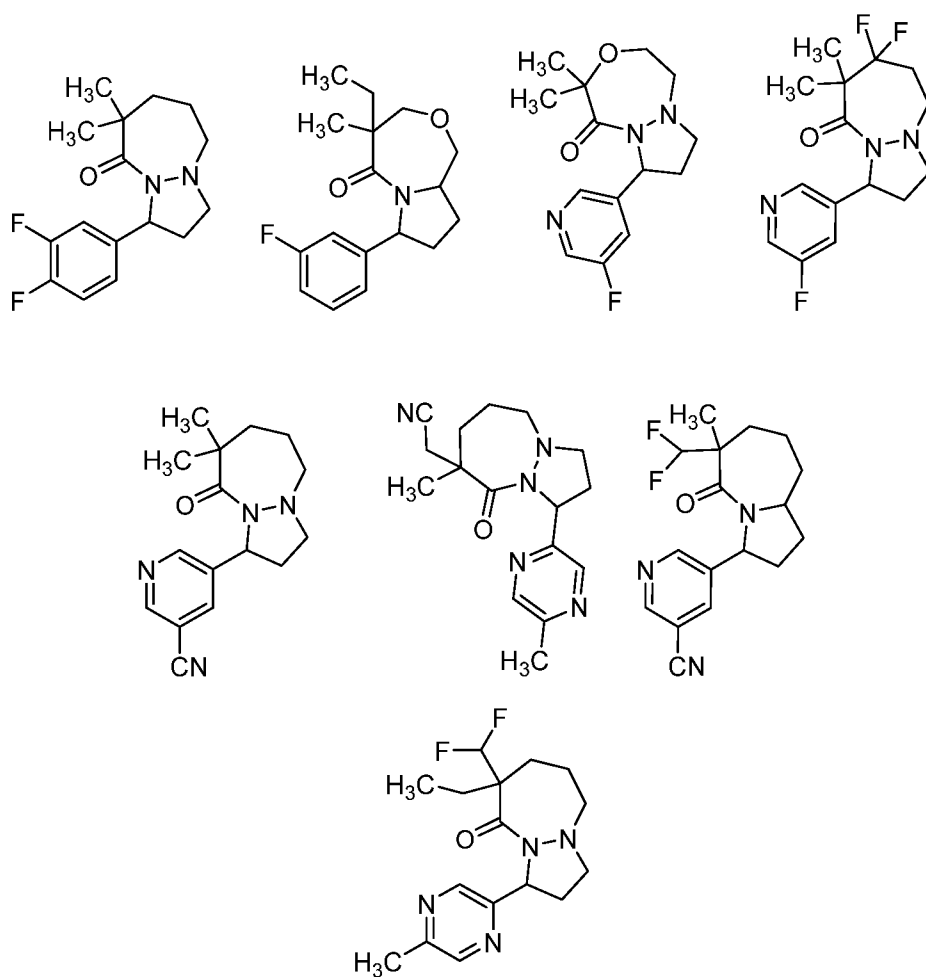
ciano, halo ou C₁₋₁₂ alquila; em que C₁₋₁₂ alquila é opcionalmente substituída com um ou mais halo. Em certas modalidades, R¹⁰ é independentemente ciano, halo, metila, etil ou difluorometila.

[00112] Em certas modalidades, m é 2. Em certas modalidades, m é 1. Em certas modalidades, m é 0.

[00113] Em certas modalidades, o composto é um composto selecionado da Tabela 1. Da mesma forma incluído dentro da descrição são sais farmaceuticamente aceitáveis, análogos deuterados, estereoisômeros, misturas de estereoisômeros, tautômeros e/ou profármacos dos mesmos.

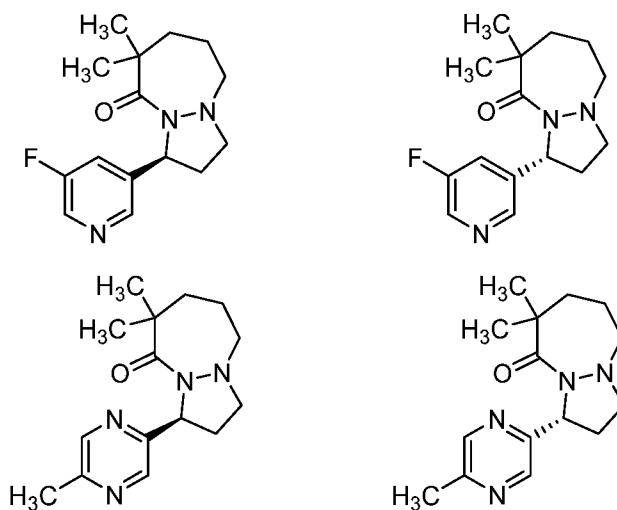
Tabela 1

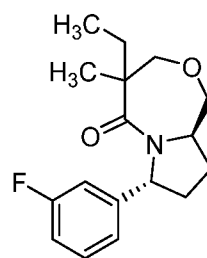
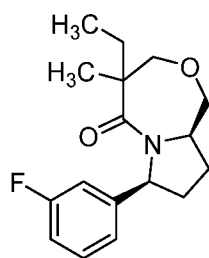
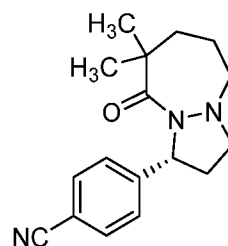
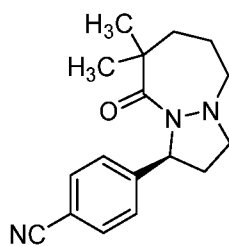
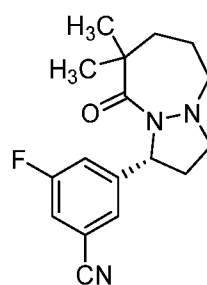
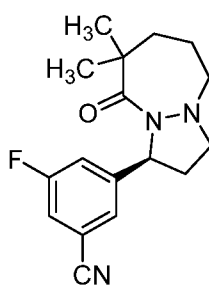
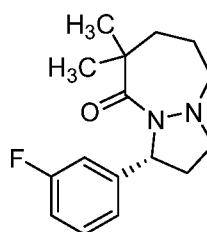
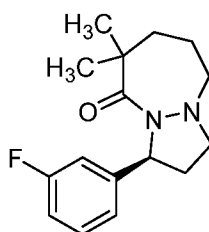
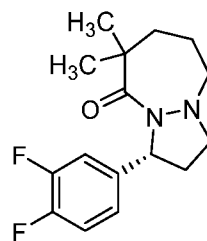
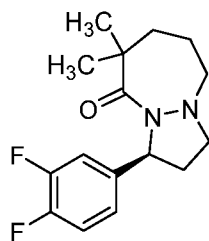
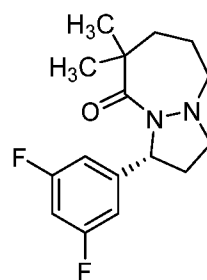
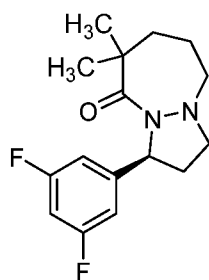


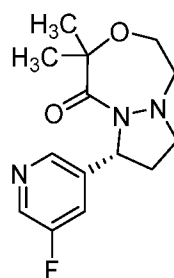
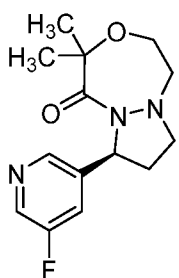
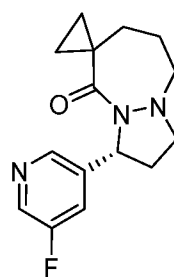
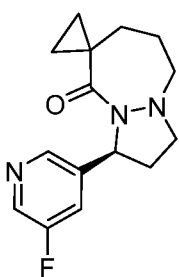
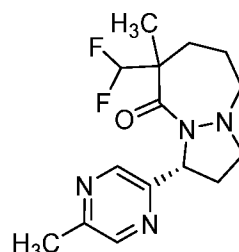
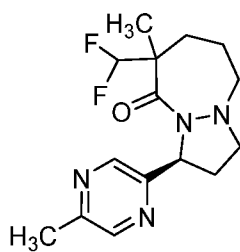
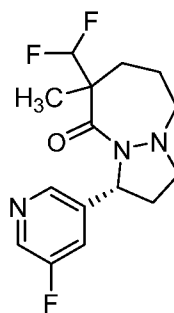
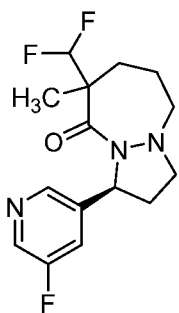
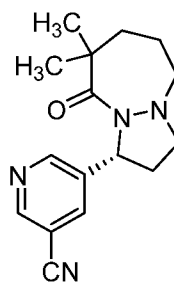
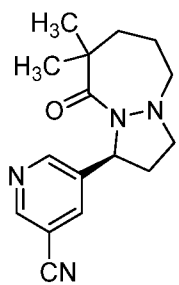
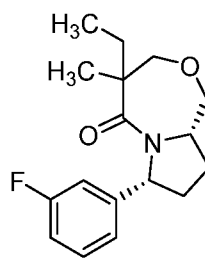
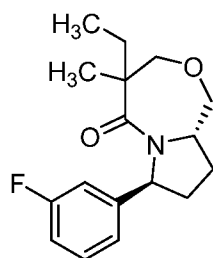


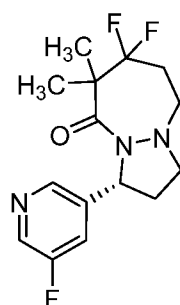
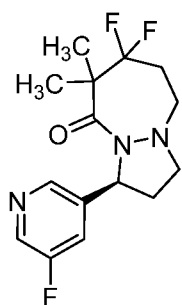
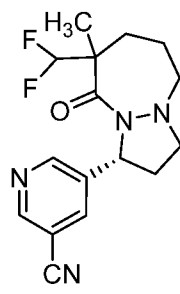
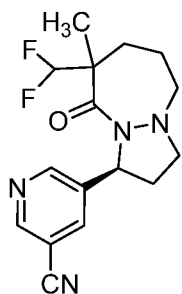
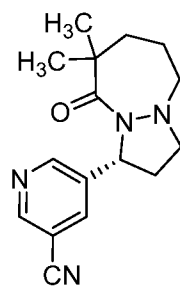
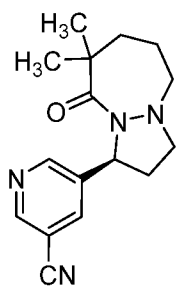
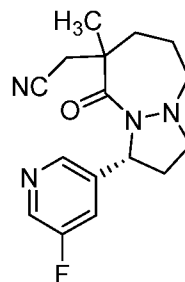
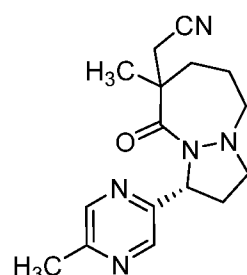
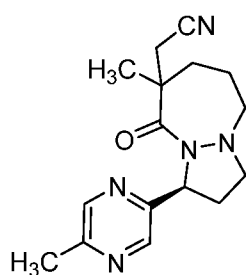
[00114] Em certas modalidades, o composto é um composto selecionado da Tabela 2. Da mesma forma incluídos na descrição são sais farmaceuticamente aceitáveis, análogos deuterados, tautômeros e/ou profármacos dos mesmos.

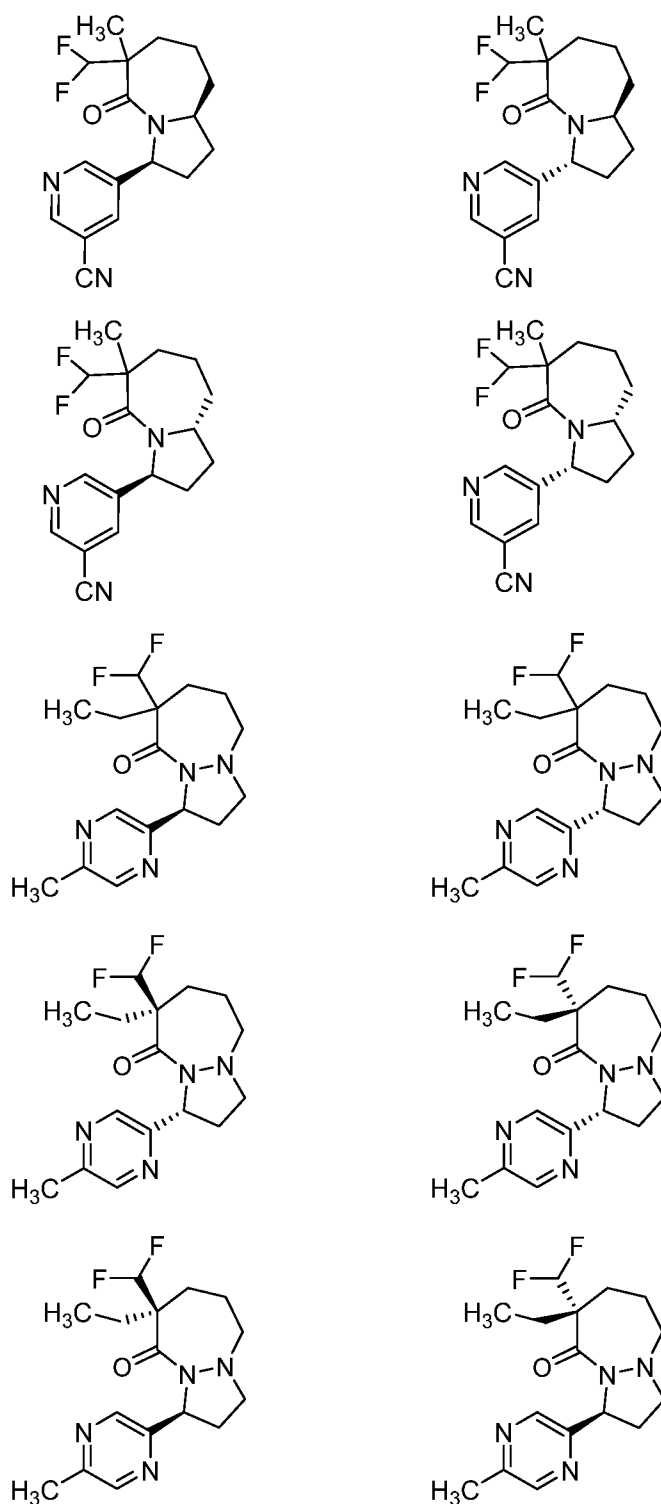
Tabela 2











[00115] Em certas modalidades, o composto de qualquer Fórmula fornecida aqui é fornecido na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Sais exemplares para esta finalidade são descritos aqui.

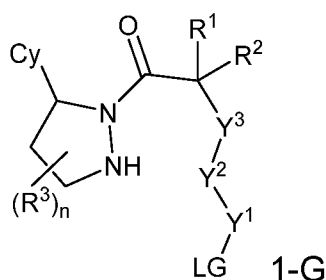
[00116] Em certas modalidades, a descrição fornece um profármaco que converte em um composto de qualquer Fórmula fornecida aqui

in vivo. Os profármacos exemplares para este fim são conhecidos na técnica e aqui descritos.

[00117] Composições enantiomericamente enriquecidas dos compostos descritos aqui são da mesma forma fornecidas. Em certas modalidades, a relação enantiomérica da composição é superior a 50:50. Em certas modalidades, a relação enantiomérica é calculada apenas em relação a um único estereocentro (por exemplo, a porção Cy opcionalmente substituída) sem levar em consideração outros estereocentros que podem estar presentes na molécula. Em certas modalidades, a composição compreende um único enantiômero do composto e é substancialmente livre (isto é, com menos de ou cerca de 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05 % ou 0,01%) do outro enantiômero (ou diastereômeros).

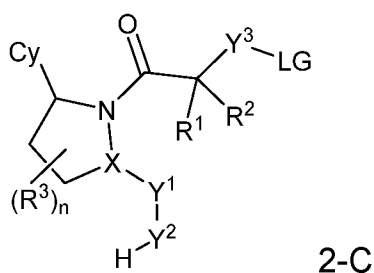
3. Síntese Geral

[00118] Em certas modalidades, é fornecido um método de preparação de um composto da Fórmula I, em que X é N, compreendendo a ciclização de um composto da Fórmula 1-G:



sob condições para fornecer o composto da Fórmula I, em que Cy, n, Y¹, Y², Y³, R¹, R² e R³ são como aqui definidos e LG é um grupo de saída.

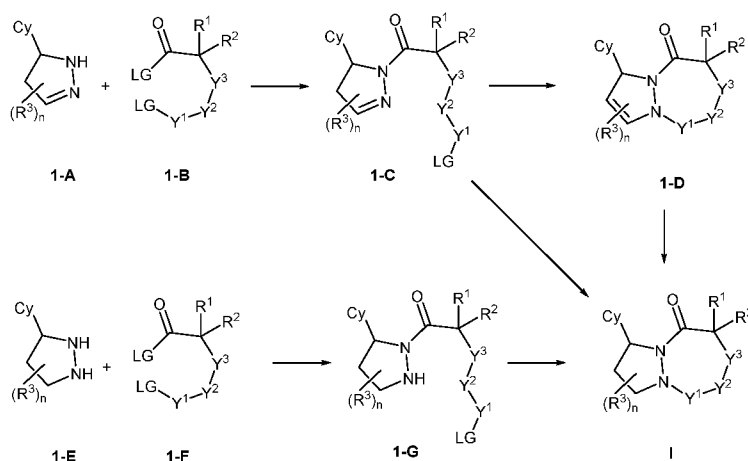
[00119] Em certas modalidades, é fornecido um método de preparação de um composto da Fórmula I, compreendendo a ciclização de um composto da Fórmula 2-C:



sob condições para fornecer o composto da Fórmula I, em que X, Cy, n, Y¹, Y², Y³, R¹, R² e R³ são como aqui definidos e LG é um grupo de saída.

[00120] Os seguintes Esquemas Gerais de Reação 1 e 2 também ilustram métodos para produzir compostos de Fórmula I. Outros métodos para preparar compostos da Fórmula I e intermediários relacionados são fornecidos nos Exemplos e/ou conhecidos na técnica. Entende-se que alguém versado na técnica pode ser capaz de fabricar esses compostos por métodos similares ou combinando outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Em geral, os componentes e reagentes de partida podem ser obtidos de fontes como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI e Fluorochem USA, etc., ou sintetizados de acordo com fontes conhecidas pelos especialistas na técnica (ver por exemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5ª edição (Wiley, dezembro de 2000)) ou preparado como descrito nesta descrição.

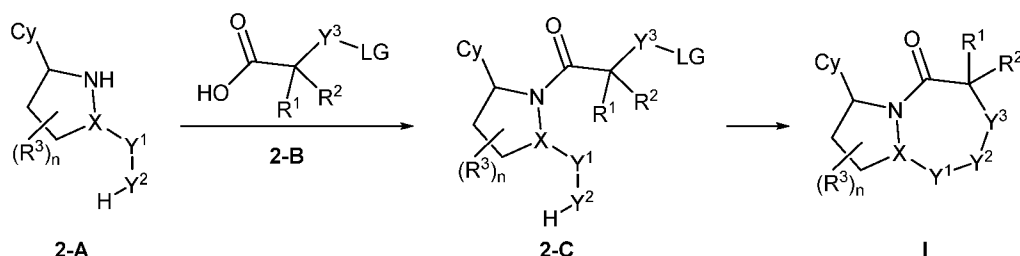
Esquema 1



[00121] Com referência ao Esquema 1, compostos da Fórmula I, em que Cy, n, Y¹, Y², Y³, R¹, R² e R³ são como aqui definidos, X é N e LG é um grupo de saída (por exemplo, halo), podem ser preparados reduzindo o composto **1-D** com um reagente de hidreto adequado (por exemplo, cianoboroidreto de sódio, trietilboroidreto de lítio, etc.). O composto **1-D** pode ser preparado ciclizando o composto **1-C** sob condições de reação adequadas, tal como com iodeto de sódio, opcionalmente em um reator de micro-ondas. O composto **1-C** pode ser preparado entrando em contato com o composto **1-A** com o composto **1-B** sob condições de reação de formação de ligação de amida padrão em um solvente adequado. Alternativamente, o contato do composto **1-E** com o composto **1-F** sob condições de reação de formação de ligação de amida padrões em um solvente adequado fornece o composto **1-G**, que sob condições de reação de ciclização adequadas, pode ser ciclizado para fornecer compostos da Fórmula I. Alternativamente, o composto **1-C** pode ser hidrogenado, seguido de ciclização para fornecer compostos da Fórmula I.

[00122] Os compostos apropriados **1-A**, **1-B**, **1-E** e **1-F** podem ser preparados de acordo com os métodos mais específicos descritos nos Exemplos que seguem ou por métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

Esquema 2



[00123] Referindo-se ao Esquema 2, compostos da Fórmula I, em que Cy, n, Y¹, Y², Y³, R¹, R² e R³ são como aqui definidos, X é N e LG é um grupo de saída (por exemplo, halo), pode ser preparado ciclizando-se o composto **2-C** sob condições de reação adequadas, tal como

com iodeto de sódio, opcionalmente em um reator de micro-ondas. O composto **2-C** pode ser preparado contatando-se com o composto **2-A** com o composto **2-B** sob condições de reação de formação de ligação de amida padrões em um solvente adequado.

[00124] Os compostos apropriados **D** ou **E** podem ser preparados de acordo com os métodos mais específicos descritos nos Exemplos que seguem ou por métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

[00125] Quando compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos são desejados, a cromatografia quiral e/ou materiais de partida enantiomericamente puros ou enriquecidos (por exemplo, composto A ou D) podem ser utilizados como descrito nos Exemplos. Será da mesma forma apreciado por aqueles versados na técnica que, no processo aqui descrito, os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção adequados. Tais grupos funcionais incluem hidróxi, amino, mercapto e ácido carboxílico. Grupos protetores adequados para hidróxi incluem trialkilasilila ou diarilalkilasilila (por exemplo, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila ou trimetilsilila), tetra-hidropiranila, benzila e similares. Grupos protetores adequados para amino, amidino e guanidino incluem t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila e similares. Grupos protetores adequados para mercapto incluem C(O)R" (onde R" é alquila, arila ou arilalquila), p-metoxibenzila, tritila e similares. Grupos protetores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alquila, arila ou arilalquila. Grupos de proteção podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padrões, que são conhecidas por alguém versado na técnica e como descrito neste documento. O uso de grupos de proteção é descrito em detalhes em Green, T.W. e P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Como alguém versado na técnica apreciaria, o grupo protetor pode da mesma forma ser

uma resina de polímero, tal como uma resina Wang, resina Rink ou uma resina de cloreto de 2-clorotritila.

[00126] Será da mesma forma apreciado por aqueles versados na técnica, embora tais derivados protegidos dos compostos desta descrição possam não possuir atividade farmacológica como tal, eles podem ser administrados a um mamífero e posteriormente metabolizados no corpo para formar compostos da descrição que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem, portanto, ser descritos como "profármacos". Todos os profármacos dos compostos desta descrição estão incluídos no escopo da descrição. Além disso, o esquema geral acima pode ser aplicado a qualquer outra fórmula ou composto como aqui descrito.

[00127] Além disso, todos os compostos da Fórmula I ou qualquer outra Fórmula ou composto como aqui descrito que existem na forma de base ou de ácido livre podem ser convertidos em seus sais farmacologicamente aceitáveis por tratamento com a base ou ácido inorgânico ou orgânico apropriado por métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Os sais dos compostos da descrição podem ser convertidos na sua base livre ou na forma ácida por técnicas padrão.

4. Métodos de tratamento

[00128] "Tratamento" ou "tratar" é uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Os resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir um ou mais dos seguintes itens: a) inibição da doença ou condição (por exemplo, diminuição de um ou mais sintomas resultantes da doença ou condição e/ou diminuição da extensão da doença ou condição); b) retardar ou interromper o desenvolvimento de um ou mais sintomas clínicos associados à doença ou condição (por exemplo, estabilizar a doença ou condição, impedir ou retardar a piora ou progressão da doença ou condição e/ou impedir ou retardar a propagação (por exemplo, metás-

tase) da doença ou condição); e/ou c) aliviar a doença, isto é, causar a regressão dos sintomas clínicos (por exemplo, melhorar o estado da doença, fornecer remissão parcial ou total da doença ou condição, aumentar o efeito de outro medicamento, retardar a progressão da doença, aumentar a qualidade de vida e/ou prolongar a sobrevida).

[00129] "Prevenção" ou "prevenir" significa qualquer tratamento de uma doença ou condição que faça com que os sintomas clínicos da doença ou condição não se desenvolvam. Os compostos podem, em certas modalidades, ser administrados a um indivíduo (incluindo um humano) que está em risco ou tem um histórico familiar da doença ou condição.

[00130] "Indivíduo" refere-se a um animal, tal como um mamífero (incluindo um humano), que foi ou será objetivo de tratamento, observação ou experimento. Os métodos descritos aqui podem ser úteis em terapia humana e/ou aplicações veterinárias. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero. Em certas modalidades, o indivíduo é um humano.

[00131] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" de um composto descrito aqui ou de um sal, profármacos, estereoisômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável ou uma mistura de estereoisômeros dos mesmos significa uma quantidade suficiente para efetuar o tratamento quando administrado a um indivíduo, para fornecer um benefício terapêutico, tal como melhora dos sintomas ou redução da progressão da doença. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade suficiente para diminuir um sintoma de uma doença ou condição descrita aqui. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com o indivíduo e a doença ou condição a ser tratada, o peso e a idade do indivíduo, a gravidade da doença ou condição e a maneira de administrar, que pode ser facilmente determinada por alguém versado na téc-

nica.

[00132] O termo "trauma", quando aqui usado, refere-se a qualquer dano físico ao corpo causado por violência, acidente, fratura etc. O termo "isquemia" refere-se a um distúrbio cardiovascular caracterizado por um estado de baixo oxigênio, geralmente devido à obstrução do sangue arterial fornecimento ou fluxo sanguíneo inadequado levando a hipóxia no tecido. O termo "acidente vascular cerebral" refere-se a distúrbios cardiovasculares causados por um coágulo sanguíneo ou sangramento no cérebro, mais geralmente causado por uma interrupção no fluxo de sangue no cérebro a partir do bloqueio do coágulo de um vaso sanguíneo e em certas modalidades da descrição o termo acidente vascular cerebral refere-se a acidente vascular cerebral isquêmico ou acidente vascular cerebral hemorrágico. O termo "infarto do miocárdio" refere-se a um distúrbio cardiovascular caracterizado por necrose localizada resultante de obstrução do suprimento sanguíneo.

[00133] Os métodos descritos aqui podem ser aplicados a populações celulares *in vivo* ou *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de um indivíduo vivo, tal como dentro de um animal ou humano. Neste contexto, os métodos descritos aqui podem ser utilizados terapeuticamente em um indivíduo. "*Ex vivo*" significa fora de um indivíduo vivo. Exemplos de populações celulares *ex vivo* incluem culturas celulares *in vitro* e amostras biológicas, incluindo amostras de fluido ou tecido obtidas de indivíduos. Tais amostras podem ser obtidas por métodos bem conhecidos na técnica. Exemplos de amostras de fluidos biológicos incluem sangue, líquido cefalorraquidiano, urina e saliva. Neste contexto, os compostos e composições aqui descritos podem ser utilizados para uma variedade de propósitos, incluindo propósitos terapêuticos e experimentais. Por exemplo, os compostos e composições aqui descritos podem ser utilizados *ex vivo* para determinar o cronograma ideal e/ou dosagem da administração de um composto da presente descrição

para uma determinada indicação, tipo de célula, parâmetros individuais e outros. As informações obtidas com esse uso podem ser usadas para fins experimentais ou na clínica para estabelecer protocolos para tratamento *in vivo*. Outros usos *ex vivo* para os quais os compostos e composições aqui descritos podem ser adequados são descritos abaixo ou se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica. Os compostos selecionados podem ainda ser caracterizados para examinar a dosagem de segurança ou tolerância em indivíduos humanos ou não humanos. Tais propriedades podem ser examinadas usando métodos geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica.

[00134] Experiências com modelos animais knockout e Necrostatina 1, um inibidor da proteína quinase 1 de interação com o receptor, demonstraram a eficácia da inibição da proteína quinase 1 de interação com o receptor na proteção de tecidos contra doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), psoríase, necrose fotorreceptora induzida por descolamento de retina, retinite pigmentosa, pancreatites agudas induzidas por ceruleína e sepse/síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e alívio de lesão cerebral isquêmica, isquemia retinal/lesão por reperfusão, doença de Huntington, lesão por reperfusão de isquemia renal, lesão renal induzida por cisplatina, lesão por cérebro traumático, malignidades hematológicas e de órgãos sólidos, infecções bacterianas e infecções virais (por exemplo, tuberculose e gripe) e doenças de armazenamento lisossômico.

[00135] Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor da presente descrição são, portanto, úteis para o tratamento de doenças e condições mediadas pela proteína quinase 1 de interação com o receptor, incluindo, porém não limitado a doenças ou distúrbios inflamatórios, doenças celulares necróticas, doenças neurodegenerativas, doenças do sistema nervoso central (CNS), doenças ocu-

lares, infecções e malignidades. Em certas modalidades, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem inibir a inflamação, proteger tecidos ou células de danos ou morte celular indesejada (por exemplo, necrose ou apoptose), melhorar os sintomas e melhorar a resposta imune em um paciente sofrendo de qualquer uma das doenças ou condições prescritas. Além disso, os compostos podem ser adequados para o tratamento de doenças imunomediadas, tais como, porém não limitadas a, doenças alérgicas, doenças autoimunes e prevenção de rejeição de transplantes.

Doenças das Células Necróticas

[00136] Os compostos aqui descritos podem ser utilizados para o tratamento de doenças/distúrbios causados ou associados à necrose celular. Em particular, a descrição fornece métodos para prevenir ou tratar um distúrbio associado à necrose celular em um mamífero, compreendendo a etapa de administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição aqui descrita. O termo "doença celular necrótica" refere-se a doenças associadas ou causadas por necrose celular, por exemplo trauma, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto cardíaco, infecção, doença de Gaucher, doença de Krabbe, sepse, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, demência associada ao HIV, doença degenerativa da retina, glaucoma, degeneração macular relacionada à idade, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática ou doença inflamatória intestinal.

[00137] As doenças celulares necróticas podem ser doenças agudas, tal como trauma, isquemia, acidente vascular cerebral, infarto cardíaco, choque séptico induzido por toxina letal antraz, sepse, morte celular induzida por LPS e morte de células T induzida por HIV, levando à imunodeficiência. Em certas modalidades, o distúrbio é uma doença isquêmica de órgãos, incluindo, porém não limitado a, cérebro,

coração, rim e fígado.

[00138] As doenças celulares necróticas da mesma forma incluem doenças neurodegenerativas crônicas, tal como mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, mal de Alzheimer, encefalopatia infecciosa, demência como demência associada ao HIV.

[00139] Em algumas modalidades diferentes, o distúrbio é um distúrbio ocular, tal como doença degenerativa da retina, glaucoma ou degeneração macular relacionada à idade. Em algumas modalidades diferentes, o distúrbio é um distúrbio do sistema nervoso central (SNC).

Doenças ou Distúrbios Inflamatórios

[00140] Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados para tratar doenças e distúrbios inflamatórios. As doenças e distúrbios inflamatórios exibem tipicamente altos níveis de inflamação nos tecidos conjuntivos ou degeneração desses tecidos.

[00141] Exemplos não limitantes de doenças e distúrbios inflamatórios incluem mal de Alzheimer, espondilite anquilosante, artrite incluindo osteoartrite, artrite reumatoide (AR), psoríase, asma, aterosclerose, doença de Crohn, colite, dermatite, diverticulite, fibromialgia, hepatite, síndrome do intestino irritável (IBS)), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite, mal de Parkinson e colite ulcerativa. Em certas modalidades, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento de um distúrbio autoimune, tal como artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, encefalite, rejeição de aloenxerto, doenças da tireoide autoimunes (tal como doença de Graves e tireoidite de Hashimoto), uveorretinite autoimune, arterite de células gigantes, doenças inflamatórias intestinais (incluindo doença de Crohn, colite ulcerativa, enterite regional, enterite granulomatosa, ileite distal, ileite regional e ileite terminal), diabetes

mellito insulino-dependente, esclerose múltipla, anemia perniciosa, sarcoidose, esclerodermia, e lúpus eritematoso sistêmico. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui são úteis para o tratamento de encefalite autoimune.

[00142] Em certas modalidades, os compostos e composições são úteis para o tratamento da artrite reumatoide (AR). Em certas modalidades, os compostos e composições são úteis para o tratamento da colite ulcerativa. Em certas modalidades, os compostos e composições são úteis para o tratamento da psoríase.

[00143] Em certas modalidades, o distúrbio é uma doença inflamatória intestinal, tal como a doença de Crohn ou colite ulcerativa (ambas geralmente conhecidas juntamente com doença inflamatória intestinal). Em certas modalidades, o mamífero é um indivíduo primata, canino ou felino. Em certas modalidades, o mamífero é um indivíduo humano. Embora não deseje estar limitado pela teoria, acredita-se que a inibição da proteína quinase 1 de interação com o receptor pelos compostos atualmente divulgados seja responsável, pelo menos em parte, por sua atividade anti-inflamatória. Desta maneira, modalidades da descrição da mesma forma incluem métodos para inibir a proteína cinase 1 de interação com o receptor, *in vitro* ou em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método compreende o contato de uma proteína cinase 1 de interação com o receptor com um composto descrito aqui. Em algumas dessas modalidades, a inibição da proteína quinase 1 de interação com o receptor é eficaz para bloquear (parcial ou totalmente) a liberação de mediadores inflamatórios, tal como TNF e/ou IL6.

Condições Oculares

[00144] Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem da mesma forma ser utilizados para tratar condições oculares, por exemplo, para reduzir ou impedir a perda

de fotorreceptor e/ou viabilidade da da célula epitelial do pigmento da retina.

[00145] Em um aspecto, a descrição fornece um método para preservar a função visual de um olho de um indivíduo com uma condição ocular, em que um sintoma da condição ocular é a perda da viabilidade das células fotorreceptoras na retina do olho com a condição. O método compreende a administração ao olho do indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição aqui descrita, desse modo preservando a viabilidade das células fotorreceptoras dispostas na retina do olho. Após a administração, a função visual (por exemplo, acuidade visual) do olho pode ser preservada ou melhorada em relação à função visual do olho antes da administração.

[00146] A condição ocular pode ser uma condição selecionada a partir do grupo consistindo em degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinose pigmentar (PR), edema macular, retinopatia diabética, distrofia coróide areolar central, doença de BEST, doença viteliforme adulta, distrofia padrão, degeneração míope, retinopatia serosa central, doença de Stargardt, distrofia de Cone-Rod, distrofia da Carolina do Norte, retinite infecciosa, retinite inflamatória, uveíte, retinite tóxica e toxicidade induzida pela luz. AMD pode ser a forma neovascular ou seca da AMD. O descolamento de retina pode ser um descolamento regmatogênico, seroso ou tracionado da retina.

[00147] Em outro aspecto, a descrição fornece um método para preservar a viabilidade das células epiteliais do pigmento da retina (EPR) na retina de um indivíduo com uma condição ocular, em que um sintoma da condição ocular é a perda de células epiteliais do pigmento retinal na retina do olho com a condição. O método compreende a administração ao olho do indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição descrita aqui, desse modo preservando a viabilidade das células epiteliais do pigmento da retina. A condição

ocular pode ser selecionada a partir do grupo consistindo em DMRI, doença de BEST, degeneração míope, doença de Stargardt, uveíte, distrofia foveomacular adulta, falvimaculatus fundo, síndrome evanescente múltipla de ponto branco, coroidopatia serpiginosa, epiteliopatia placóide posterior multifocal aguda (AMPPE) e outros distúrbios de uveíte.

[00148] A condição ocular pode ser uma condição selecionada a partir do grupo consistindo em degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinose pigmentar (PR), edema macular, retinopatia diabética, distrofia coróide areolar central, BEST, doença viteliforme adulta, distrofia padrão, degeneração míope, retinopatia serosa central, doença de Stargardt, distrofia de Cone-Rod, distrofia da Carolina do Norte, retinite infecciosa, retinite inflamatória, uveíte, retinite tóxica e toxicidade induzida pela luz. Portanto, em certas modalidades, o método compreende administrar ao olho uma quantidade eficaz de um composto ou composição descrita aqui, desse modo preservando a viabilidade das células fotorreceptoras dispostas na retina do indivíduo com uma condição.

[00149] Em outro aspecto, a descrição fornece um método para preservar a viabilidade das células fotorreceptoras dispostas dentro de uma retina de um olho de mamífero após o descolamento da retina. O método compreende a administração de um composto ou composição descrito aqui ao olho, no qual uma região da retina foi destacada em quantidades suficientes para preservar a viabilidade das células fotorreceptoras dispostas dentro da região da retina destacada.

[00150] Em certas modalidades, o descolamento de retina pode ser um descolamento de retina regmatogênico, descolamento de retina tracional ou descolamento de retina seroso. Em certas modalidades, o descolamento de retina pode ocorrer como resultado de ruptura da retina, retinoblastoma, melanoma ou outros tipos de câncer, retinopatia

diabética, uveíte, neovascularização coróide, isquemia retinal, miopia ou trauma patológico.

[00151] Em outro aspecto, a descrição fornece um método para preservar a função visual de um olho de um paciente com uma condição ocular selecionada a partir do grupo consistindo em AMD, RP, edema macular, distrofia coróide areolar central, descolamento de retina, retinopatia diabética, doença de BEST, doença viteliforme adulta, distrofia padrão, degeneração míope, retinopatia serosa central, doença de Stargardt, distrofia Cone-Rod, distrofia da Carolina do Norte, retinite infecciosa, retinite inflamatória, uveíte, retinite tóxica e toxicidade induzida pela luz, em que um sintoma da condição ocular é a perda da viabilidade das células fotorreceptoras na retina do olho, em que o método compreende tratar o indivíduo com um composto ou composição descrita aqui para o indivíduo.

[00152] Em outro aspecto, a descrição fornece um método para preservar a função visual de um olho de um indivíduo com uma condição ocular, em que um sintoma da condição ocular é a perda da viabilidade das células fotorreceptoras e/ou viabilidade de RPE na retina do olho em que o método compreende tratar o indivíduo com um composto ou composição descrita aqui para o indivíduo.

[00153] Em certas modalidades, é fornecido um método para preservar a função visual de um olho de um indivíduo com condições oculares, em que um sintoma da condição ocular é a perda da viabilidade das células ganglionares da retina na retina do olho com as condições. O método compreende administrar ao olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição, desse modo preservando a viabilidade das células ganglionares da retina dispostas dentro da retina do olho. Após a administração do composto ou composição, a função visual do olho pode ser preservada ou melhorada em relação à função visual do olho antes da administração. Além disso, após a ad-

ministração, a célula ganglionar da retina preservada é capaz de suportar a regeneração axonal.

[00154] Em cada um dos métodos anteriores, a condição ocular, em que um sintoma da condição é a perda da viabilidade das células ganglionares da retina na retina do olho, inclui porém não limitada a glaucoma, lesão do nervo óptico, neurite ótica, neuropatias óticas, retinopatia diabética, oclusão da artéria central da retina e oclusão da veia central da retina. Está contemplado que os métodos anteriores podem ser utilizados para o tratamento de neuropatias óticas, tal como neuropatia óptica isquêmica (por exemplo, neuropatia isquêmica anterior arterítica ou não arterítica e neuropatia óptica isquêmica posterior), neuropatia óptica compressiva, neuropatia óptica infiltrativa, neuropatia óptica traumática, neuropatia óptica mitocondrial (por exemplo, neuropatia óptica de Leber), neuropatia óptica nutricional, neuropatia óptica tóxica e neuropatia óptica hereditária (por exemplo, neuropatia óptica de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome de Behr).

[00155] Da mesma forma descrito é um método de preservar a função visual de um olho de um indivíduo com uma condição ocular selecionada a partir do grupo consistindo em glaucoma, lesão do nervo óptico, neuropatias óticas, retinopatia diabética, oclusão da artéria central da retina e oclusão da veia central da retina. O método compreende a administração ao olho do indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição descrita aqui, desse modo preservando a viabilidade das células ganglionares da retina dispostas dentro da retina do olho e a função visual do olho.

[00156] Em outro aspecto, descrito aqui é um método de preservar a viabilidade das células ganglionares da retina dispostas na retina de um olho de mamífero afetadas por, por exemplo, glaucoma, lesão do nervo óptico, neurite ótica, neuropatias óticas, retinopatia diabética, oclusão da artéria central da retina e oclusão da veia central da retina.

O método compreende a administração de um composto ou composição aqui descrito ao olho, em que uma região da retina foi afetada em quantidades suficientes para preservar a viabilidade das células ganglionares da retina dispostas na região da retina afetada. A célula ganglionar da retina preservada é capaz de suportar a regeneração axonal.

[00157] Da mesma forma é descrito um método para promover a regeneração do axônio no olho de um indivíduo com uma condição ocular, em que um sintoma da condição ocular é a perda da viabilidade das células ganglionares da retina na retina do olho com a condição. O método compreende a administração ao olho do indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto ou composição descrita aqui, desse modo fornecendo a regeneração do axônio da célula ganglionar da retina dentro da retina do olho.

[00158] Em cada uma das modalidades anteriores, entende-se que os métodos e composições descritos aqui podem ser utilizados para preservar a viabilidade e/ou promover a regeneração axonal das células ganglionares da retina durante o tratamento das condições subjacentes, incluindo, porém, não limitado a glaucoma, lesão do nervo óptico, neurite óptica, neuropatias óticas, retinopatia diabética, oclusão da artéria central da retina e oclusão da veia central da retina.

Doenças Neurodegenerativas e do SNC

[00159] Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem da mesma forma ser utilizados para tratar doenças neurodegenerativas. As doenças neurodegenerativas podem afetar muitas das atividades do corpo, tal como equilíbrio, movimento, conversação, respiração e função cardíaca. As doenças neurodegenerativas podem ser genéticas ou causadas por condições médicas tal como alcoolismo, tumores, derrames, toxinas, produtos químicos e vírus.

[00160] Exemplos não limitantes de doenças neurodegenerativas e doenças do SNC incluem doença de Niemann-Pick, tipo C1 (NPC1), mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich, doença de Huntington, doença do corpúsculo de Lewy, mal de Parkinson e atrofia muscular espinhal.

[00161] Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados para tratar NPC1 por meio de inibição de necroptose que causa perda neuronal. Em certas modalidades, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento da mal de Alzheimer. Em certas modalidades, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento da mal de Parkinson. Em certas modalidades, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA).

[00162] Mais geralmente, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser usados para preservar a viabilidade do neurônio e promover o crescimento do axônio e as funções nervosas no sistema nervoso central (SNC). Desta maneira, os compostos podem ser utilizados para reduzir ou até reverter a perda de funções cognitivas, motoras e sensoriais associadas a uma doença ou distúrbio do SNC, preservando-se a viabilidade do neurônio e/ou promover regeneração axonal e/ou funções nervosas.

[00163] Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser usados em um método para promover a regeneração do axônio em um neurônio do SNC, tal como um neurônio sensitivo do SNC, um neurônio motor, um neurônio cortical, um neurônio cerebelar, um neurônio hipocampal e um neurônio do mesencéfalo. Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados em um método para promover a função nervosa ou preservar a viabilidade após lesão de

um neurônio do SNC. Em certas modalidades, esses compostos podem ser usados para promover a regeneração de um axônio em um neurônio do SNC que é degenerado na doença ou distúrbio do SNC. Os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor podem ser administrados por qualquer meio convencional, tal como localmente ao neurônio ou aplicado *ex vivo* antes do reimplante.

[00164] Desta maneira, em um aspecto, a descrição fornece um método de tratamento de um distúrbio do SNC em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que um sintoma do distúrbio do SNC é a degeneração ou lesão do axônio dentro de um neurônio do SNC. O método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição divulgada aqui, desse modo, para promover a regeneração de um axônio em um neurônio do SNC afetado pelo distúrbio do SNC. Após a administração, as funções neurais podem ser medidas, por exemplo, tal como uma indicação da regeneração do axônio. É da mesma forma contemplado que, após a administração do composto ou composição, a função do neurônio do neurônio do SNC é preservada ou melhorada em relação à função do neurônio antes da administração.

[00165] O distúrbio do SNC inclui, porém não é limitado a, lesão cerebral, lesão medular, demência, acidente vascular cerebral, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de ALS/Lou Gehrig), mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla, neuropatia diabética, poliglutamina (polyQ), acidente vascular cerebral, doença de Fahr, doença de Menke, doença de Wilson, isquemia cerebral e distúrbio de príons. Em modalidades exemplares, o distúrbio do SNC é lesão cerebral ou lesão medular.

[00166] Da mesma fornecidos aqui são métodos para promover a sobrevivência de neurônios e a regeneração de axônios no SNC. Os distúrbios do SNC caracterizados por crescimento ou degeneração

prejudicada ou degeneração do axônio podem surgir a partir da lesão do neurônio do SNC (por exemplo, trauma, cirurgia, compressão nervosa, contusão nervosa, transecção do nervo, neurotoxicidade ou outra lesão física no cérebro ou medula espinhal) ou doença neurodegenerativa do SNC, em que um sintoma do distúrbio é a degeneração do axônio (por exemplo, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de ALS/Lou Gehrig), mal de Parkinson, esclerose múltipla, neuropatia diabética, doenças da poliglutamina (polyQ), acidente vascular cerebral, doença de Fahr, doença de Menke, Doença de Wilson, isquemia cerebral, distúrbio de príons (por exemplo, doença de Creutzfeldt-Jakob). Em certas modalidades, o distúrbio do SNC é lesão cerebral (por exemplo, lesão cerebral traumática) ou lesão medular (por exemplo, lesão medular crônica, aguda ou traumática). Em certas modalidades, o distúrbio do SNC afeta as funções vitais básicas de um indivíduo, tal como respiração, batimentos cardíacos e pressão sanguínea, por exemplo, uma lesão ou aneurisma no tronco cerebral.

[00167] Em certas modalidades, o distúrbio do SNC afeta a capacidade cognitiva de um indivíduo, tal como lesão cerebral no córtex cerebral ou um distúrbio neurodegenerativo do SNC, tal como mal de Alzheimer, demência frontotemporal, demência com corpúsculos de Lewy, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva e distúrbios de príon.

[00168] Em certas modalidades, o distúrbio do SNC afeta o movimento e/ou a força de um indivíduo, tal como lesão no cérebro ou medula espinhal ou um distúrbio neurodegenerativo do SNC, tal como mal de Parkinson, demência frontotemporal, demência com corpúsculos de Lewy, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Huntington, atrofia de sistemas múltiplos, esclerose lateral amiotrófica e paresia espástica hereditária.

[00169] Em certas modalidades, o distúrbio do SNC afeta a coordenação

nação de um indivíduo, tal como lesão cerebral no cerebelo ou um distúrbio neurodegenerativo do SNC, tal como atrofia espinocerebelares, ataxia de Friedreich e distúrbios de príons.

[00170] Em cada um dos métodos anteriores, o distúrbio do SNC inclui, porém não é limitado a, lesão cerebral, lesão medular, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de ALS/Lou Gehrig), mal de Parkinson, esclerose múltipla, neuropatia diabética, poliglutamina (polyQ), acidente vascular cerebral, doença de Fahr, doença de Menke, doença de Wilson, isquemia cerebral, distúrbio de príons (por exemplo, doença de Creutzfeldt-Jakob), demência (por exemplo, demência frontotemporal, demência com corpúsculos de Lewy), degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de sistemas múltiplos, paraparesia espástica hereditária e atrofia espinocerebelares.

Lesões ou danos nos tecidos

[00171] A capacidade dos compostos descritos aqui para inibir a inflamação e a morte celular os torna adequados para melhorar lesões ou danos nos tecidos. As lesões ou danos nos tecidos podem resultar em quaisquer doenças ou condições descritas acima. Por exemplo, os compostos podem ser utilizados para melhorar a lesão ou dano cerebral do tecido cerebral após lesão cerebral isquêmica ou lesão cerebral traumática ou para melhorar a lesão ou dano cerebral do tecido cardíaco após infarto do miocárdio ou para melhorar a lesão ou dano cerebral do tecido associado à doença de Huntington, mal de Alzheimer ou mal de Parkinson ou para melhorar lesão do tecido hepático ou danos associados a esteatoepatite não alcoólica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes ou colangite esclerosante primária ou para a melhoria de lesão do tecido hepático ou dano associado à overdose de acetaminofeno ou para melhorar a lesão ou dano no tecido renal após transplante renal ou administra-

ção de fármacos ou substâncias nefrotóxicas.

[00172] Exemplos não limitantes de lesão ou dano cerebral incluem acidente vascular cerebral (por exemplo, hemorrágico e não hemorrágico), lesão cerebral traumática (TCE), hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, hemorragia intracraniana secundária a malformação arterial cerebral, infarto cerebral, lesão cerebral perinatal, lesão cerebral não traumática, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hemorragia cerebral, infecções cerebrais, tumor cerebral, lesão cerebral subclínica, lesão medular, lesão cerebral anóxica-isquêmica, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global isquemia e hipoxia hipóxica.

[00173] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição podem ser utilizados para tratar lesões no tecido peritoneal. Exemplos não limitantes de lesão de tecido peritoneal incluem deterioração peritoneal, esclerose peritoneal e câncer peritoneal. Por exemplo, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser usados para tratar danos peritoneais causados por fluido de diálise peritoneal (PDF) e efeitos colaterais relacionados à DP.

Lesões e Doenças do Fígado

[00174] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição podem ser utilizados para tratar lesões e doenças do fígado. Exemplos não limitantes de lesão ou dano hepático incluem não apenas a degeneração ou necrose das células do parênquima hepático resultantes de lesão causada por um determinado fator, porém da mesma forma fenômenos indesejáveis causados por reações biológicas à lesão, tal como mobilização, infiltração, ativação de células Kupffer, leucócitos e similares, fibrose do tecido hepático, etc., cujas reações ocorrem sozinhas ou em combinação. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor des-

critos aqui podem ser usados para tratar esteatoepatite e carcinoma hepatocelular por meio de apoptose dependente de atividade da proteína quinase 1 de interação com o receptor de inibição de hepatócitos e hepatocarcinogênese. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser usados para tratar colestase aguda e lesão hepática.

Lesões e Doenças Renais

[00175] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição podem ser utilizados para tratar lesões e doenças renais. Exemplos não limitantes de doenças renais incluem doença renal crônica (DRC) (por exemplo, doenças glomerulares, doenças tubulointersticiais, obstrução, doença renal policística), lesão renal aguda (LRA), nefropatia diabética, glomerulonefrite, glomerulosclerose focal, nefropatia do complexo imune ou nefrite por lúpus. A doença renal pode ser causada por lesão renal induzida por medicamento ou rejeição de enxerto renal. A doença renal pode ser caracterizada como síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados para tratar doenças renais (por exemplo, AKI) por meio de inibição da trilha de morte celular em doenças renais. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser usados para tratar pacientes com pedras nos rins e para prevenir citotoxicidade induzida por cristal e lesão renal aguda por meio de inibição da necroptose mediada por 3-MLKL da proteína quinase de interação com o receptor.

Malignidades

[00176] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento de neoplasias/cânceres como carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma ou leucemia. Exemplos não limitantes de doenças malignas adequadamente tratadas pelos

inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas), câncer hepatocelular, melanoma, câncer de pâncreas, câncer urológico, câncer de bexiga, câncer colorretal, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de próstata, câncer renal, câncer da tireoide, câncer de vesícula biliar, câncer peritoneal, câncer de ovário, câncer de colo do útero, câncer de estômago, câncer de endométrio, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer de neuroendócrino, CNS câncer, tumores cerebrais (por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma adulto multifome e astrocitoma anaplásico adulto), câncer ósseo, sarcoma de tecidos moles, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneais, derrames pleurais malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixóide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas do esôfago, carcinomas orais, câncer de colo uterino, câncer do córtex adrenal, tumores de produção de ACTH, linfoma e leucemia.

Doenças infecciosas

[00177] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento de doenças infecciosas resultantes da presença de agentes patogênicos, incluindo vírus patogênicos, bactérias patogênicas, fungos, protozoários, parasitas multicelulares e proteínas aberrantes conhecidas como príons. Exemplos não limitantes de doenças infecciosas tratadas adequadamente pelos inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem doenças infecciosas por vírus e doenças infecciosas bacterianas. A doença infecciosa do vírus não é particularmente limitada e inclui, por exemplo, doenças infecciosas com vírus infecciosos

respiratórios (por exemplo, doenças infecciosas devidas a vírus infecciosos respiratórios, tal como vírus influenza, rinovírus, vírus corona, vírus parainfluenza, vírus RS, adeno vírus, reo vírus e similares), herpes zoster causada pelo vírus do herpes, diarreia causada pelo rotavírus, hepatite viral, AIDS e similares. A doença infecciosa bacteriana não é particularmente limitada e inclui, por exemplo, doenças infecciosas causadas por *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Escherichia coli* enteroemorrágica, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida* e similares.

Doenças Ósseas

[00178] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento de doenças ósseas que podem resultar em um distúrbio de remodelação óssea, pelo qual o equilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção óssea é alterado. Exemplos não limitantes de distúrbios da remodelação óssea incluem osteoporose, doença de Paget, osteoartrite, artrite reumatoide, acondroplasia, osteocodrite, hiperparatireoidismo, osteogênese imperfeita, hipofosfatasia congênita, lesões fibromatosas, displasia fibrosa, mieloma múltiplo, doença óssea e osteoporose. Exemplos adicionais de doenças ósseas adequadamente tratadas pelos inibidores da proteína-quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem fratura óssea, trauma ósseo ou uma condição de déficit ósseo associada a cirurgia óssea pós-traumática, cirurgia articular pós-protética, cirurgia óssea pós-plástica, pós cirurgia dentária, tratamento quimioterápico ósseo ou tratamento radioterápico. Exemplos adicionais de doenças que afetam osso ou articulações ósseas adequadamente tratadas pelos inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem câncer ósseo metastático, doenças reumáticas como artrite reumatoide, osteoartrite e outras artropatias inflamatórias. Em uma modalidade, os inibidores da proteína quinase 1 que intera-

gem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados para tratar a osteoporose pós-menopausa por meio de inibição da necroptose dos osteócitos e deterioração trabecular.

Doenças Cardiovasculares

[00179] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição são úteis para tratar doenças cardiovasculares que podem estar relacionadas aos distúrbios cardiovasculares do distúrbio de placa frágil, distúrbio oclusivo e estenose. As doenças cardiovasculares não limitantes incluem distúrbios da artéria coronária e distúrbios arteriais periféricos, incluindo, entre outros, aterosclerose, oclusão arterial, formação de aneurisma, trombose, formação de aneurisma pós-traumático, reestenose e oclusão de enxerto pós-operatório. Acredita-se que a aterosclerose resulte de inflamação desadaptativa dirigida principalmente por macrófagos. Desse modo, os compostos e composições da presente descrição podem ser utilizados para tratar a aterosclerose por meio de inibição da necroptose de macrófagos.

Transplante

[00180] Em uma modalidade, os compostos e composições da presente descrição são úteis para o tratamento de pacientes transplantados. Exemplos não limitantes de paciente de transplante tratado adequadamente pelos inibidores de proteína-quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem pacientes com transplantes e transplantes de órgãos e tecidos sólidos e não sólidos, tal como transplantes de fígado, coração, rim e de medula óssea heterólogos e autólogos/transplantes. Tipicamente, a terapia imunossupressora é usada para evitar a rejeição do enxerto em receptores de transplantes de órgãos sólidos. Receptores de transplantes de medula óssea são geralmente submetidos a irradiação e quimioterapia extensas antes do transplante. Acredita-se que a proteína quinase 1 de interação com receptor com o receptor e a sinalização de NF- κ B em células mortas

determina a iniciação cruzada das células T CD8⁺. Desse modo, os inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui podem ser utilizados para tratar pacientes transplantados e evitar a rejeição de enxertos modulando a iniciação cruzada de células T CD8⁺.

Outras doenças e condições

[00181] Exemplos adicionais de doenças e distúrbios tratados adequadamente pelos inibidores da proteína quinase 1 que interagem com o receptor descritos aqui incluem doença de Gaucher, falência de órgãos, pancreatite (por exemplo, pancreatite aguda), dermatite atópica, espondiloartrite, gota, artrite idiopática juvenil sistêmica (SoJIA), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome antifosfolipídica (SAF), vasculite, colangite esclerosante primária (PSC), toxicidade do acetaminofeno, dano/lesão renal (nefrite, transplante renal, cirurgia, administração de medicamentos nefrotóxicos, tal como cisplatina, lesão renal aguda (LRA)), doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune (ITP autoimune), acidente vascular cerebral (AVC, acidente vascular cerebral), infarto do miocárdio (IM), doenças alérgicas (incluindo asma), diabetes, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behçet, síndrome de febre associada à enzima de conversão de interleucina-1 (ICE/caspase-1)), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome periódica associada a receptor de fator de necrose de tumor (TRAPS), peridontite, síndrome de deficiência de NEMO (gene modulador essencial F-kappa-B (da mesma forma conhecido como síndrome de deficiência de IKK gama ou IKKG)), deficiência de HOIL-1 ((da mesma forma conhecido como RBCKI) deficiência de ligase-1 de ubiquitina IRP2 heme-oxidado IRP2), síndrome da deficiência de complexo linear de cadeia de ubiquitina (LUBAC), neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos, infecções bacterianas (por exemplo, infecção por

estafilococos e infecção por micobactérias) e infecções virais (por exemplo, tuberculose e influenza) e doenças de armazenamento lisossômico.

[00182] Exemplos não limitantes de doenças de armazenamento lisossômico incluem doença de Gaucher, gangliosidose GM2, alfa-manosidose, aspartilglucosaminúria, doença de armazenamento de éster de colestera, deficiência crônica de hexosaminidase A, cistinose, doença de Danon, doença de Fabry, doença de Farber, fucosidose, galactosialidose, gangliosidose GM1, mucopolidose, doença de armazenamento de ácido siálico livre infantil, deficiência de hexosaminidase A juvenil, doença de Krabbe, deficiência de lipase ácida lisossômica, leucodistrofia metacromática, distúrbios de mucopolissacarídeos, deficiência de sulfatase múltipla, doença de Niemann-Pick, lipofuscinoses ceróides neuronais, doença de Pompe, picnodisostose, Sandhoff, doença de armazenamento de ácido siálico, doença de Tay-Sachs e Wolman.

[00183] Em certas modalidades, compostos e composições são fornecidos para uso em medicina. Em certas modalidades, os compostos e composições são para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela proteína quinase 1 de interação com o receptor. Da mesma forma é fornecido um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por proteína-quinase 1 de interação com o receptor, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica descrita aqui a um indivíduo em necessidade do mesmo.

5. Composições

[00184] Para os propósitos de administração, os compostos da presente descrição podem ser administrados como um produto químico bruto ou podem ser formulados como composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas da presente descrição compreendem um

composto da Fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Desta maneira, modalidades diferentes são direcionadas a composições farmacêuticas compreendendo qualquer um ou mais dos compostos anteriores da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável, profármaco, estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros dos mesmos e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável são da mesma forma fornecidos em modalidades.

[00185] As composições farmacêuticas da presente descrição podem ser especialmente formuladas para administração na forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: administração oral, por exemplo, banhos (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos, por exemplo, aqueles alvejados para absorção bucal, sublingual e sistêmica, bolo, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua; administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou peridural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação de liberação prolongada; aplicação tópica, por exemplo, tal como creme, unguento ou um emplastro ou spray de liberação controlada aplicado à pele; intravaginalmente ou intrarectalmente, por exemplo, tal como um pessário, creme ou espuma; sublingualmente; ocularmente; transdermicamente; ou nasalmente, pulmonar e outras superfícies mucosas.

[00186] A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para se referir aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo de um julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação benefício/risco razoável.

[00187] A frase "veículo farmacêuticamente aceitável", quando aqui

usado, significa um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um material de encapsulação líquido ou carga sólida, diluente, excipiente ou solvente, envolvido no carregamento ou transporte do composto em questão de um órgão ou porção do corpo para outro órgão ou porção do corpo. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tal como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetato de celulose; tensoativos, tais como polissorbato 80 (isto é, Tween 80); tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tal como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções tamponadas de pH; poliésteres, policarbonatos e/ou polianidretos; e outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas. Exemplos de tais formulações incluem, entre outros, DMSO, 10 mM de DMSO, 8% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina em PBS, propilenoglicol, etc. Por exemplo, em uma certa modalidade, os compostos da descrição podem ser usados como 4 mM de solução em hidroxipropil-beta-ciclodextrina a 8% em PBS para administração parentérica. Em outras certas modalidades, os compostos da descrição podem ser usados como uma suspensão em CMC aquoso a 0,5% contendo TWEEN 80 a 0,1%.

[00188] Como mencionado aqui, certas modalidades dos presentes compostos podem conter um grupo funcional básico, tal como amino ou metilamino (NCH_3) e são, portanto, capazes de formar sais farmacologicamente aceitáveis com ácidos farmacologicamente aceitáveis. O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" a este respeito refere-se aos sais de adição de ácidos relativamente não tóxicos, inorgânicos e orgânicos dos compostos da presente descrição. Estes sais podem ser preparados *in situ* no veículo de administração ou no processo de fabricação da forma de dosagem ou por reagir separadamente um composto purificado da descrição em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolar o sal desse modo formado durante a purificação subsequente. Os sais representativos incluem o bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, sais de glucoptonato, lactobionato e laurilsulfonato e similar.

[00189] Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos em questão incluem os sais não tóxicos convencionais ou sais de amônio quaternário dos compostos, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Por exemplo, esses sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroxmaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isotiônico e similares.

[00190] Em outros casos, os compostos da presente descrição po-

dem conter um ou mais grupos funcionais ácidos e, portanto, são capazes de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" nesses casos refere-se aos sais de adição de base relativamente não tóxicos, inorgânicos e orgânicos dos compostos da presente descrição. Esses sais podem da mesma forma ser preparados *in situ* no veículo de administração ou no processo de fabricação da forma de dosagem ou por reagir separadamente o composto purificado em sua forma de ácido livre com uma base adequada, tal como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal farmaceuticamente aceitável, com amônia ou com uma amina primária, secundária ou terciária orgânica farmaceuticamente aceitável. Os sais alcalinos ou alcalino terrosos representativos incluem os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio e similares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e similares.

[00191] Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tal como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem da mesma forma estar presentes nas composições.

[00192] Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol e similares; e agentes quelantes de metais, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e simila-

res.

[00193] As formulações da presente descrição incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), retal, vaginal e/ou parentérica. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material de veículo para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro a ser tratado, do modo particular de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material de veículo para produzir uma forma de dosagem única será geralmente a quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, esta quantidade varia de cerca de 1% a cerca de 99% do ingrediente ativo, preferencialmente de cerca de 5% a cerca de 70%, mais preferencialmente de cerca de 10% a cerca de 30%.

[00194] Em certas modalidades, uma formulação da presente descrição compreende um excipiente selecionado a partir do grupo consistindo em ciclodextrinas, lipossomas, agentes formadores de micelas, por exemplo, ácidos biliares e veículos poliméricos, por exemplo, poliésteres e polianidretos; e um composto da presente descrição. Em certas modalidades, uma formulação mencionada acima torna oralmente biodisponível um composto da presente descrição.

[00195] Os métodos de preparação dessas formulações ou composições incluem a etapa de associar um composto da presente descrição ao veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por associação uniforme e íntima de um composto da presente descrição com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e, em seguida, se necessário, moldar o produto.

[00196] As formulações da descrição adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, sinetes, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos ou como uma solução ou suspensão em uma solução aquosa ou líquido não aquoso ou como emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo ou como elixir ou xarope ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia) e/ou como antissépticos bucais e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente descrição como ingrediente ativo. Um composto da presente descrição pode da mesma forma ser administrado como um bolo, electuário ou pasta.

[00197] Nas formas de dosagem sólidas da descrição para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcico e/ou qualquer um dos seguintes: cargas ou extensores, tal como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou acácia; humectantes, tais como glicerol; agentes desintegrantes, tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; agentes retardantes de solução, tal como parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico, monoestearato de glicerol e tensoativos não iônicos; absorventes, tal como caulim e argila bentonita; lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurilsulfato de sódio e suas misturas; e agentes colorantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas podem da

mesma forma compreender agentes de tamponamento. Composições sólidas de um tipo similar podem da mesma forma ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina de casca macia e dura, usando excipientes como lactose ou açúcares de leite, bem como polietileno-glicóis de alto peso molecular e similares.

[00198] Um comprimido pode ser fabricado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos compactados podem ser preparados usando aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilametil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido sódico ou carboximetil celulose sódica reticulada), agente tensoativo ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos em uma máquina adequada em que uma mistura do composto em pó é umedecida com um diluente líquido inerte.

[00199] Os comprimidos e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas da presente descrição, tal como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem opcionalmente ser pontuados ou preparados com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem da mesma forma ser formulados de para fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo, utilizando, por exemplo, hidroxipropilametilcelulose em proporções variáveis para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser formulados para liberação rápida, por exemplo, liofilizados. Eles podem ser esterilizados por, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactérias ou incorporando-se agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou em outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Essas composições podem da mesma forma opcionalmente conter agentes opacifi-

cantes e podem ser de uma composição que libere o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou preferencialmente, em uma determinada porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições de incrustação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo pode da mesma forma estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

[00200] As formas de dosagem líquidas para administração oral dos compostos da descrição incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tal como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em especial sementes de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos sorbitano e suas misturas dos mesmos.

[00201] Além dos diluentes inertes, as composições orais podem da mesma forma incluir adjuvantes, tal como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçante, aromatizante, colorante, perfumante e conservante.

[00202] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão tal como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e suas misturas.

[00203] As formulações das composições farmacêuticas da descrição para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como

um supositório, que pode ser preparado misturando um ou mais compostos da descrição com um ou mais excipientes ou veículos não irritantes adequados, compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato e que é sólido em temperatura ambiente, porém líquido em temperatura corporal e, portanto, derrete no reto ou na cavidade vaginal e libera o composto ativo.

[00204] As formulações da presente descrição que são adequadas para administração vaginal da mesma forma incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em *spray* contendo os veículos que são conhecidos na técnica como apropriados.

[00205] As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta descrição incluem pós, *sprays*, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, adesivos e inalantes. O composto ativo pode ser misturado em condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que possam ser necessários.

[00206] Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta descrição, excipientes, tal como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou suas misturas.

[00207] Pós e *sprays* podem conter, além de um composto desta descrição, excipientes como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e poliamida em pó ou misturas dessas substâncias. Os *sprays* podem adicionalmente conter propelentes habituais, tal como clorofluoroidrocarbonetos e hidrocarbonetos voláteis não substituídos, tal como butano e propano.

[00208] Os emplastros transdérmicos têm a vantagem adicional de fornecer distribuição controlada de um composto da presente descri-

ção ao corpo. Dissolvendo ou dispersando o composto no meio apropriado pode produzir essas formas de dosagem. Os realçadores de absorção podem da mesma forma ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. O fornecimento de uma membrana de controle de taxa ou a dispersão do composto em uma matriz ou gel de polímero pode controlar a taxa desse fluxo.

[00209] Formulações oftálmicas, unguentos para os olhos, pós, soluções e similares, são da mesma forma contemplados como estando dentro do escopo desta descrição.

[00210] As composições farmacêuticas desta descrição adequadas para administração parentérica compreendem um ou mais compostos da descrição em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões ou pós estéreis isotônicos e aquosos isotônicos estéreis farmacêuticamente aceitáveis, que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso, que podem conter açúcares, álcoois, antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

[00211] Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados, que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da descrição incluem água, etanol, polióis (como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e similares) e suas misturas adequadas, óleos vegetais, tal como azeitona óleo e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos.

[00212] Estas composições podem da mesma forma conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsi-

ficantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microrganismos sobre os compostos em questão pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, ácido fenila sórbico e similares. Pode da mesma forma ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tal como o monoestearato de alumínio e gelatina.

[00213] Em alguns casos, para prolongar o efeito de um medicamento, é desejável retardar a absorção do fármaco por injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco em seguida depende da sua taxa de dissolução, que por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco parenteralmente administrada é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo a óleo.

[00214] As formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes de microencapsulação dos compostos em questão em polímeros biodegradáveis, tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação entre o medicamento e o polímero e da natureza do polímero específico empregado, a taxa de liberação do medicamento pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli (ortoésteres) e poli (anidridos). As formulações injetáveis de depósito são da mesma forma preparadas capturando-se o fármaco em lipossomas ou microemulsões, que são compatíveis com o tecido corporal.

6. Dosagem

[00215] As frases "administração parenteral" e "administrada paren-

teralmente", quando aqui usadas neste documento, significam modos de administração diferentes da administração enteral e tópica, geralmente por injeção e incluem, sem limitação, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, injeção e infusão intraperitoneal, transtraceal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinal e intraesternal.

[00216] As frases "administração sistêmica", "administrada sistemicamente", "administração periférica" e "administrada periférica", quando aqui utilizadas, significam a administração de um composto, medicamento ou outro material que não seja diretamente no sistema nervoso central, de modo que ele entre no sistema do paciente e, desse modo, está sujeito a metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

[00217] Estes compostos podem ser administrados a seres humanos e outros animais para terapia por qualquer meio de administração adequado, incluindo oralmente, nasalmente, tal como por, por exemplo, um spray, retal, intravaginal, parenteral, intracisternal e tópico, tal como por pós, unguentos ou gotas, incluindo bucal e sublingualmente.

[00218] Independentemente da rotina de administração selecionada, os compostos da presente descrição, que podem ser utilizados em uma forma hidratada adequada e/ou as composições farmacêuticas da presente descrição, são formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos aqueles de experiência na técnica.

[00219] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta descrição podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente, composição e modo de administração em particular, sem ser tóxico ao pacien-

te.

[00220] O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico da presente descrição empregada ou o éster, sal ou amida do mesmo, a rotina de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção ou metabolismo da sendo utilizado um composto específico, a duração do tratamento, outro medicamento s, compostos e/ou materiais utilizados em combinação com o composto específico empregado, idade, sexo, peso, condição, estado geral de saúde e históricos médicos anteriores do paciente sendo tratado e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas. Uma dose diária, semanal ou mensal (ou outro intervalo de tempo) pode ser usada.

[00221] Um médico ou veterinário tendo experiência ordinária na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz da composição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou o veterinário pode iniciar doses dos compostos da descrição empregada na composição farmacêutica em níveis inferiores aos necessários para alcançar o efeito terapêutico desejado e depois aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

[00222] Em geral, uma dose diária adequada de um composto da descrição será a quantidade do composto que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico (por exemplo, inibir a necrose). Uma dose tão eficaz dependerá geralmente dos fatores descritos acima. Geralmente, as doses dos compostos desta descrição para um paciente, quando utilizadas para os efeitos indicados, variam de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia. Preferencialmente, a dosagem diária variará de 0,001 a 50 mg de composto por kg de peso corporal e ainda mais preferencialmente de 0,01 a 10 mg de composto por kg de peso corporal.

[00223] Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode

ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdosas administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias.

[00224] Em certas modalidades, a presente descrição refere-se a compostos para inibir a morte celular, em que os compostos são representados por estruturas (I). Em certas modalidades, os compostos da presente descrição são inibidores da morte celular. Em qualquer caso, os compostos da presente descrição exercem preferencialmente seu efeito na inibição da morte celular em uma concentração menor que cerca de 50 micromolar, mais preferencialmente em uma concentração menor que cerca de 10 micromolar e mais preferencialmente em uma concentração menor que 1 micromolar.

[00225] Os compostos da descrição podem ser testados em modelos animais padrões de acidente vascular cerebral e protocolos padrões, tal como descrito por Hara, H., e outro Proc Natl Acad Sci USA, 1997. 94 (5): 2007-12.

[00226] Quando os compostos da presente descrição são administrados como produtos farmacêuticos, a humanos e animais, eles podem ser determinados por si próprios ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1% a 99,5% (mais preferencialmente, 0,5% a 90%) de ingrediente ativo em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00227] Os compostos do presente pedido ou as composições podem ser administrados uma vez, duas, três ou quatro vezes ao dia, utilizando qualquer modo adequado descrito acima. Além disso, a administração ou tratamento com os compostos pode ser continuada por vários dias; por exemplo, geralmente o tratamento continuaria por pelo menos 7 dias, 14 dias ou 28 dias, por um ciclo de tratamento. Os ciclos de tratamento são bem conhecidos e são frequentemente alternados com períodos de descanso de cerca de 1 a 28 dias, geralmente

cerca de 7 dias ou cerca de 14 dias, entre os ciclos. Os ciclos de tratamento, em certas modalidades, podem da mesma forma ser contínuos.

[00228] Quando administrada oralmente, a dose diária total para um indivíduo humano pode estar entre 1 mg e 1.000 mg, entre cerca de 1.000-2.000 mg/dia, entre cerca de 10-500 mg/dia, entre cerca de 50-300 mg/dia, entre cerca de 75-200 mg/dia ou entre cerca de 100-150 mg/dia.

[00229] A dosagem diária pode da mesma forma ser descrita como uma quantidade total de um composto descrito aqui administrado por dose ou por dia. A dosagem diária de um composto pode estar entre cerca de 1 mg e 4.000 mg, entre cerca de 2.000 a 4.000 mg/dia, entre cerca de 1 a 2.000 mg/dia, entre cerca de 1 a 1.000 mg/dia, entre cerca de 10 a 500 mg/dia, entre cerca de 20 a 500 mg/dia, entre cerca de 50 a 300 mg/dia, entre cerca de 75 a 200 mg/dia ou entre cerca de 15 a 150 mg/dia.

[00230] Em certas modalidades, o método compreende administrar ao indivíduo uma dose diária inicial de cerca de 1 a 800 mg de um composto descrito aqui e aumentar a dose em incrementos até que a eficácia clínica seja alcançada. Incrementos de cerca de 5, 10, 25, 50 ou 100 mg podem ser utilizados para aumentar a dose. A dose pode ser aumentada diariamente, em dias alternados, duas vezes por semana ou uma vez por semana.

[00231] Em certas modalidades, um composto ou preparação farmacêutica é administrado oralmente. Em certas modalidades, o composto ou preparação farmacêutica é administrado intravenosamente. Rotinas alternativas de administração incluem administrações sublingual, intramuscular e transdérmica.

[00232] As preparações da presente descrição podem ser determinadas oralmente, parenteralmente, topicamente ou retalmente. Elas

são determinadas em formas adequadas para cada rotina de administração. Por exemplo, elas são administradas na forma de comprimidos ou cápsulas, por injeção, inalação, colírios, unguento, supositório, etc. por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou unguento; e retal por supositórios. Em certas modalidades, a administração é oral.

7. Combinações

[00233] Em outro aspecto da descrição, os compostos podem ser administrados em combinação com outros agentes, incluindo (porém não limitado a) compostos que são inibidores de apoptose; Inibidores de PARP poli (ADP-ribose) polimerase; Inibidores de Src; agentes para o tratamento de distúrbios cardiovasculares; agentes anti-inflamatórios, agentes anti-trombóticos; agentes fibrinolíticos; agentes antiplaquetários, agentes redutores de lipídeo, inibidores de trombina diretos; inibidores de receptor de glicoproteína IIb/IIIa; bloqueadores de canais de cálcio; agentes de bloqueio de receptores beta-adrenérgicos; inibidores da ciclooxygenase (por exemplo, COX-1 e COX-2); inibidor do sistema de angiotensina (por exemplo, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)); inibidores de renina; e/ou agentes que se ligam a moléculas de adesão celular e inibem a capacidade dos glóbulos brancos de se ligarem a essas moléculas (por exemplo, polipeptídeos, anticorpos policlonais e monoclonais).

[00234] Modalidades da descrição da mesma forma fornecem combinações de dois ou mais compostos que inibem a necrose celular (por exemplo, um composto como aqui divulgado e um agente adicional para inibir a necrose). A descrição da mesma forma fornece combinações de um ou mais compostos que inibem a necrose celular combinada com um ou mais agentes ou compostos adicionais (por exemplo, outros compostos terapêuticos para o tratamento de uma doença, condição ou infecção, tal como um inibidor de apoptose).

8. Kits

[00235] Fornecidos aqui são da mesma forma *kits* que incluem um composto da descrição, combinações ou um sal, profármacos, estereoisômero farmaceuticamente aceitável ou uma mistura de estereoisômeros dos mesmos e empacotamento adequado. Em certas modalidades, um *kit* inclui ainda instruções de uso. Em um aspecto, um *kit* inclui um composto da descrição ou um sal, profármacos, estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um rótulo e/ou instruções para uso dos compostos no tratamento das indicações, incluindo as doenças ou condições descritas aqui.

[00236] Fornecidos aqui são da mesma forma artigos de fabricação que incluem um composto descrito aqui ou um sal, profármacos, estereoisômero farmaceuticamente aceitável ou uma mistura de estereoisômeros destes em um recipiente adequado. O recipiente pode ser um frascote, frasco, ampola, seringa pré-carregada e bolsa intravenosa.

[00237] O *kit* pode da mesma forma conter instruções para usar os compostos de acordo com a descrição. O *kit* pode ser compartimentado para receber os recipientes em confinamento próximo. Quando aqui utilizado, um *kit* tal como um *kit* compartimentado inclui qualquer *kit* no qual compostos ou agentes estão contidos em recipientes separados. Exemplos ilustrativos de tais recipientes incluem, entre outros, pequenos recipientes de vidro, recipientes plásticos ou tiras de plástico ou papel. Tipos de recipientes particularmente preferidos permitem que o trabalhador qualificado transfira com eficiência os reagentes de um compartimento para outro, de modo que as amostras e reagentes não sejam contaminados de forma cruzada e os agentes ou soluções de cada recipiente possam ser adicionados quantitativamente de um compartimento para outro. Tais recipientes incluem, porém não são limitados a, um recipiente que aceitará um composto ou combinação de compostos e/ou outros agentes da descrição. Um ou mais compos-

tos ou agentes podem ser fornecidos como um pó (por exemplo, pó liofilizado) ou precipitado. Tais compostos podem ser ressuspensos antes da administração em uma solução que pode ser fornecida como parte do *kit* ou disponível separadamente. Um kit pode conter compostos ou agentes de outras formas, tal como líquidos, géis, sólidos, tal como aqui descrito. Diferentes compostos e/ou agentes podem ser fornecidos em diferentes formas em um único *kit*.

EXEMPLOS

[00238] Os exemplos e preparações fornecidos abaixo ilustram e exemplificam os compostos da presente descrição e métodos para testar esses compostos. Será entendido que o escopo da presente descrição não é limitado de forma alguma pelo escopo dos exemplos a seguir. Nos exemplos a seguir e em todo o relatório descritivo e reivindicações, moléculas com um centro quiral, a menos que de outra maneira indicado, existem como uma mistura de estereoisômeros. Os enantiômeros únicos podem ser obtidos por métodos conhecidos dos especialistas na técnica e descritos aqui. Os compostos foram nomeados usando o ChemBioDraw Ultra 13.0 ou o ChemAxon.

Procedimentos Gerais

[00239] Todos os solventes utilizados estavam comercialmente disponíveis e foram utilizados sem outra purificação. As reações foram tipicamente realizadas usando solventes anidros sob uma atmosfera inerte de nitrogênio.

Métodos Analíticos

[00240] Espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H (RMN) foi realizada usando um dos seguintes instrumentos: um instrumento Bruker Avance 400 equipado com sonda DUAL 400 MHz S1, um instrumento Bruker Avance 400 equipado com sonda 6 S1 400 MHz 5mm ^1H - ^{13}C ID, um Instrumento Bruker Avance III 400 com nanobay equipado com sonda Broadband BBFO 5 mm direto, um espec-

trômetro Bruker Mercury Plus 400 RMN equipado com uma sonda Bruker 400 BBO com todos operando a 400 MHz. Todos os solventes deuterados continham tipicamente 0,03% a 0,05% v/v de tetrametilsilano, que foi utilizado como sinal de referência (definido em d 0,00 para ^1H e ^{13}C). Em certos casos, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H foi realizada usando um instrumento Bruker Advance 400 operando a 400 MHz usando o solvente indicado em temperatura ambiente, a menos que de outra maneira indicado. Em todos os casos, os dados de RMN foram consistentes com as estruturas propostas. As trocas químicas características (δ) são determinadas em partes por milhão, usando abreviações convencionais para designação de picos principais: por exemplo s, singleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; dd, duplete de dupletos; dt, duplete de tripletos; br, amplo.

[00241] Quando a cromatografia de camada fina (TLC) foi usada, refere-se a TLC em sílica-gel usando placas de sílica-gel F254 (Merck), R_f é a distância percorrida pelo composto dividido pela distância percorrida pelo solvente em uma placa de TLC. A cromatografia de coluna foi realizada usando um sistema de cromatografia *flash* automático em cartuchos de sílica-gel ou no caso de cromatografia de fase reversa em cartuchos C18. Alternativamente, a cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em Alugram® (Silica gel 60 F254) da Mancherey-Nagel e a UV foi tipicamente usada para visualizar as manchas. Métodos de visualização adicionais foram da mesma forma empregados em alguns casos. Nesses casos, a placa de TLC foi desenvolvida com iodo (gerado pela adição de aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de sílica-gel e mistura completa), ninidrina (comercialmente disponível de Aldrich) ou Magic Stain (gerado pela mistura completa de 25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 g $(\text{NH}_4)_2\text{Ce(IV)(NO}_3)_6$ em 450 mL de água e 50 mL de H_2SO_4 concentrado) para visualizar o composto.

[00242] **Método A de cromatografia líquida-espectrometria de massa:** Corrente iônica total (TIC) e traços cromatográficos UV DAD, juntamente com os espectros de MS e UV associados aos picos, foram coletados em um sistema UPLC/MS Acquity™ equipado com detector de PDA e acoplado a um espectrômetro de massa quadrupolo único de Waters operando no modo de ionização por eletropulverização positiva e negativa alternada. [LC/MS-ES(+/-): análises realizadas usando uma coluna Acquity UPLCTM CSH, C18 (50 × 2,1 mm, tamanho de partícula de 1,7 µm), temperatura da coluna 40°C, fase móvel: A-água + 0,1% de HCOOH/B- CH₃CN + 0,1% de HCOOH, taxa de fluxo: 1,0 mL/min, tempo de execução =2,0 min, gradiente: t =0 min 3% B, t =1,5 min 99,9% B, t =1,9 min 99,9% B, t =2,0 min 3% B, tempo de parada 2,0 min. ES 100-1000 positivo, ES 100-1000 negativo, DAD de detecção de UV 210-350 nm.

[00243] **Método B de cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa:** Corrente iônica total (TIC) e traços cromatográficos UV DAD, juntamente com os espectros de MS e UV associados aos picos, foram empregados em um sistema UPLC/MS Acquity™ equipado com detector de PDA e acoplado a um espectrômetro de massa quadripolar única de Waters operando no modo de ionização por eletropulverização positiva e negativa alternada. A coluna utilizada foi um Cortecs UPLC C18, 1,6 µm, 2,1 × 50 mm. Um gradiente linear foi aplicado, iniciando em 95% A (A: ácido fórmico a 0,1% em água) e terminando em 95% B (B: ácido fórmico a 0,1% em MeCN) ao longo de 2,0 min com um tempo de execução total de 2,5 min. A temperatura da coluna foi de 40 °C com taxa de fluxo de 0,8 mL/min.

[00244] **Método C de cromatografia líquida-espectrometria de massa:** Corrente iônica total (TIC) e traços cromatográficos UV DAD, juntamente com espectros de MS e UV associados aos picos, foram empregados em um sistema UPLC/MS Acquity™ equipado com de-

detector de PDA e acoplado a um espectrômetro de massa quadripolar único de Waters operando no modo de ionização por eletropulverização positiva e negativa alternada. [LC/MS-ES(+/-): análises realizadas usando uma coluna Acquity UPLCTM BEH, C18 (50 × 2,1 mm, tamanho de partícula de 1,7 µm), temperatura da coluna 40°C, fase móvel: A- 0,1% v/v solução de amônia aquosa pH 10/B- CH₃CN, taxa de fluxo: 1,0 mL/min, tempo de execução = 2,0 min, gradiente: t = 0 min 3% B, t = 1,5 min 99,9% B, t = 1,9 min 99,9% B, t = 2,0 min 3% B, tempo de parada 2,0 min. ES 100-1000 positivo, ES 100-1000 negativo, DAD de detecção de UV 210-350 nm.

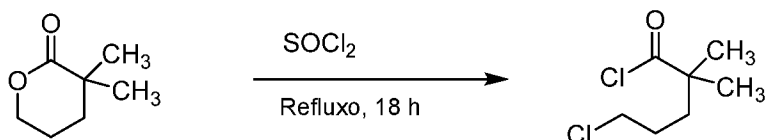
[00245] **Método D de HPLC preparativa:** A cromatografia líquida preparativa foi realizada em HPLC WATERS AUTOPREP. O detector de disposição de diodo foi digitalizado de 190 a 400 nm. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte de íons de electropulverização (ESI) operada em um modo positivo ou negativo. O espectrômetro de massa foi escaneado entre m/z 90-900 com um tempo de varredura de 0,5 a 1,0 s. A coluna utilizada foi uma Luna C18, 5 µm, 100 × 3000 mm. A coluna foi eluída com 95% de A (A: 0,1% de NH₄HCO₃ em água) e 5% de B (B: 0,1% de NH₄HCO₃ em MeCN) por 1 min. Um gradiente linear foi em seguida aplicado, começando em 70% A e terminando em 70% B durante 15 min. A temperatura da coluna estava em temperatura ambiente com uma taxa de fluxo de 25 mL/min.

[00246] **Método E de cromatografia líquida-espectrometria de massa:** A coluna usada para cromatografia foi uma Xtimate C18 2,1 x 30 mm (partículas de 3 µm). Os métodos de detecção são disposição de diodos (DAD). O modo de MS foi ionização por electropulverização positiva. A faixa de MS foi de 100-1000. A fase móvel A foi 0,037% de ácido trifluoroacético em água e a fase móvel B foi 0,018% de ácido trifluoroacético em acetonitrila para HPLC. O gradiente foi de 5-95% B (0,00-1,00 min) 95-100% B (1,00-1,80 min) 100-5% B (1,80 -1,81 min)

com uma retenção a 5% B por 0,19 min. A taxa de fluxo foi de 1,0 mL/min.

INTERMEDIÁRIO 1

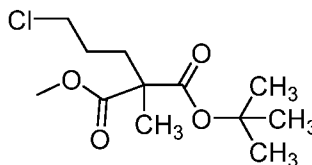
Cloreto de 5-cloro-2,2-dimetil-pentanoíla



[00247] 3,3-Dimetiltetra-hidropiran-2-ona (2,0 g, 15,6 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (30 g, 252 mmol). A mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 18 h, resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo para produzir o composto do título. O produto cru foi utilizado na próxima etapa sem purificação. LCMS(Método B): $m/z = 183,1, 185,1 [M+H]^+$.

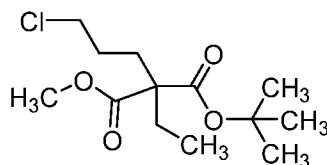
INTERMEDIÁRIO 2

2-(3-cloropropil)-2-metil-propanodioato de O1-terc-butil O3-metila



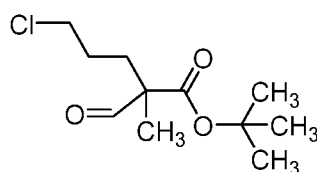
[00248] 2-Metilpropanodioato de O1-terc-butil O3-metila (11,6 g, 61,6 mmol) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (3,2 g, 60%, 80,1 mmols) em DMF (100 mL) a 0° C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos antes de 1-bromo-3-cloro-propano (12,5 g, 79,1 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL) e acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com água (100 mL x 2) e salmoura (150 mL) antes da concentração sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia *flash* (0-20% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título. LCMS(Método B): $m/z = 265,2, 267,3 [M+H]^+$.

[00249] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos análogos aos descritos acima.



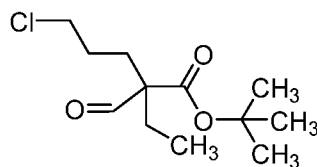
INTERMEDIÁRIO 3

5-cloro-2-formil-2-metil-pentanoato de terc-butila



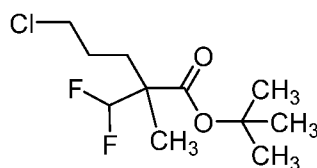
[00250] DIBAL (93,1 mL, 1,0 M, 93,1 mmol) foi adicionado por meio de um funil adicional a uma solução de 2-(3-cloropropil)-2-metilpropanodioato de O1-terc-butilO3-metila (11,2 g, 42,3 mmol) em DCM (100 mL) a -78°C sob argônio. A mistura reacional foi agitada a -78°C por 1 h e em seguida extinguida adicionando-se solução saturada de NH₄Cl (50 mL) a -78°C. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente e depois extraída com acetato de etila (100 mL x 2). As camadas orgânicas foram coletadas em seguida lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL) antes da concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir o composto do título como um óleo incolor (6,1 g, 61%). LCMS (Método B): m/z =235,2, 237,3 [M+H]⁺.

[00251] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos análogos aos descritos acima.



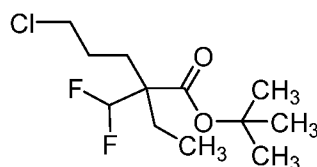
INTERMEDIÁRIO 4

5-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-pentanoato de terc-butila



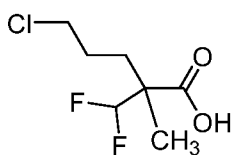
[00252] Trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre (2,52 mL, 2,7 M, 6,82 mmols) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-2-formil-2-metil-pentanoato de terc-butila (0,80 g, 3,41 mmol) em DCE (5 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 mL) em seguida lavada com solução de NaHCO₃ saturada (20 mL), água (20 mL) e salmoura (30 mL) antes da concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (0-25% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,51 g, 58%). LCMS (Método B): m/z =257,2, 259,3 [M+H]⁺.

[00253] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos análogos aos descritos acima.



INTERMEDIÁRIO 5

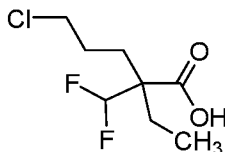
Ácido 5-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-pentanoico



[00254] TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-pentanoato de terc-butila (233 mg, 0,91 mmol) em DCM (2 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. LCMS (Método B): m/z =201.2, 203.2 [M+H]⁺.

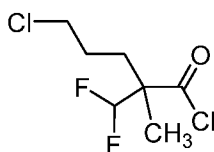
[00255] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos

análogos aos descritos acima.



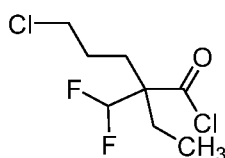
INTERMEDIÁRIO 6

Cloreto de 5-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-pentanoíla



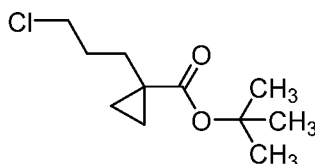
[00256] Ácido 5-cloro-2-(difluorometil)-2-metil-pentanoico (150 mg) foi dissolvido em cloreto de tionila (10 ml). A mistura foi agitada a 68°C por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada para produzir o composto do título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,11 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,43 (t, J = 1,1 Hz, 3H).

[00257] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos análogos aos descritos acima.



INTERMEDIÁRIO 7

1-(3-cloropropil)ciclopropanocarboxilato de terc-butila

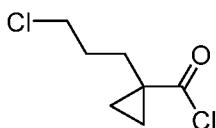


[00258] A uma solução de ciclopropanocarboxilato de terc-butila (5 g, 35,16 mmols) em THF seco (30 mL) foi adicionado LDA (2 M, 21,10 mL) gota a gota a -70° C sob N_2 . A mistura reacional foi agitada por 2 h a -35 ° C antes de adicionar uma solução de 1-bromo-3-cloro-propano (8,30 g, 52,74 mmols, 5,19 mL) em THF (10 mL). A mistura resultante

foi agitada a 25 ° C por 12 horas. A reação foi extinguida com solução de NH₄Cl saturada (50 mL) a 25 ° C e extraída com EtOAc (3 × 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título.

INTERMEDIÁRIO 8

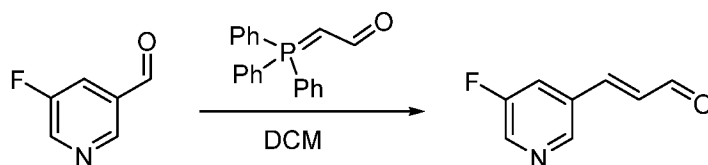
Cloreto de 1- (3-cloropropil)ciclopropanocarbonila



[00259] A uma solução de 1-(3-cloropropil)ciclopropanocarboxilato de terc-butila (5 g, 22,86 mmols) em DCM (40 mL) foi adicionado TFA (15,40 g, 135,06 mmol, 10 mL) a 0 ° C sob N₂. A solução reaccional foi agitada a 25 ° C durante 12 h antes de extinguir com solução de NaHCO₃ saturada (30 mL) a 25 ° C. A mistura foi extraída com DCM (3 x 20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o ácido carboxílico (2,4 g, 65%) como óleo marrom. A uma solução do ácido (300 mg, 1,84 mmol) e DMF (26,97 mg, 0,37 mmol) em DCM (6 mL) foi adicionado (COCl)₂ (280,99 mg, 2,21 mmol) a 0 ° C durante um período de 10 min sob N₂. A mistura reacional foi aquecida a 25 ° C durante um período de 20 min e agitada a 25 ° C por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título.

Preparação 1

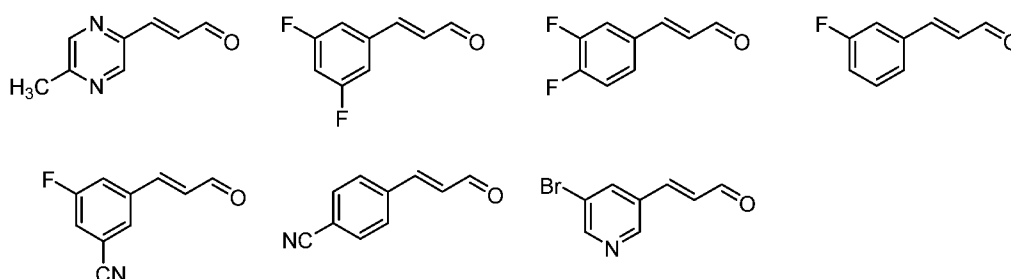
(E)-3-(5-fluoro-3-piridil)prop-2-enal



[00260] Uma solução de 5-fluoropiridina-3-carbaldeído (10 g, 79,94 mmol) e (trifenilfosforanilideno) acetaldeído (24,33 g, 79,94 mmol) em

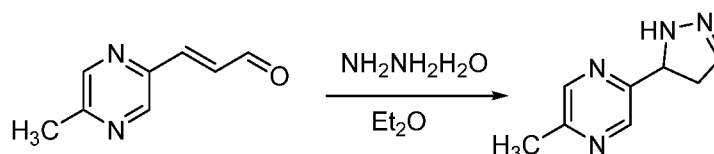
DCM (200 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi tratada com sílica, evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna eluindo com um gradiente de acetato de etila (0 a 100%) em hexanos para fornecer o composto do título. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,64 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,62 (dddd, $J = 8,9, 2,7, 1,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 6,79 (dd, $J = 16,1, 7,4$ Hz, 1H).

[00261] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



Preparação 2

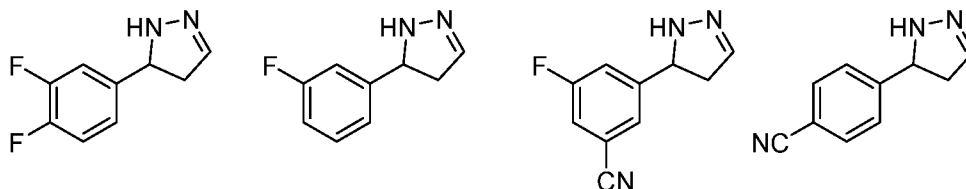
2-(4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5-metil-pirazina



[00262] Hidrato de hidrazina (1,94 mL, 39,62 mmols) a 25 mL de éter dietílico em um frasco de base redonda de 100 mL. À suspensão vigorosamente agitada (taxa de agitação 1200 rpm) foi adicionada uma solução de (E)-3-(5-metilpirazin-2-il)prop-2-enal (0,59 g, 3,96 mmols) em éter dietílico (25 mL) durante 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos após a conclusão da adição, seguida pela adição de 200 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5%. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL) secadas em MgSO_4 em seguida concentradas para produzir o composto do título, que foi

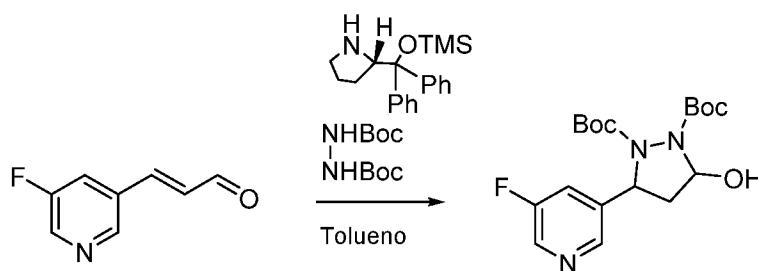
utilizado na próxima etapa sem purificação. LCMS (Método B): $m/z = 163,04$ $[M+H]^+$.

[00263] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



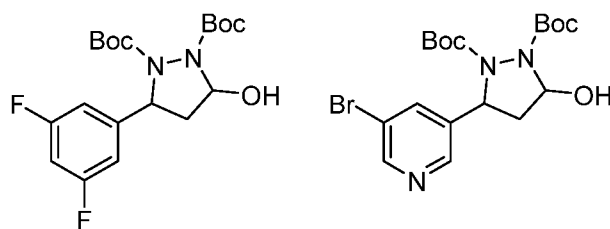
Preparação 3

3-(5-fluoro-3-piridil)-5-hidróxi-pirazolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila



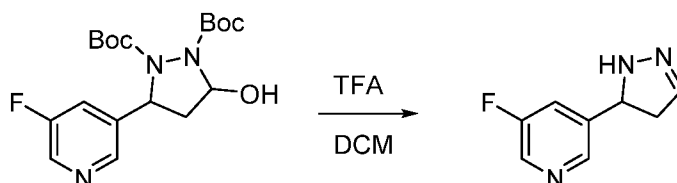
[00264] A uma solução de (E)-3-(5-fluoro-3-piridil)prop-2-enal (5,9 g, 39,04 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionado Éter (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinometanol trimetilsilílico (2,92 g, 8,98 mmols) seguido por N-(terc-butoxycarbonilamino)carbamato de terc-butila (13,6 g, 58,56 mmols). Tolueno (23 mL) foi usado para lavar os reagentes do frasco de reação e adicionado à mistura reacional. O vaso de reação foi selado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi carregada diretamente em sílica-gel e purificada por cromatografia flash (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título. LCMS (Método B): $m/z = 384,3$ $[M+H]^+$.

[00265] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



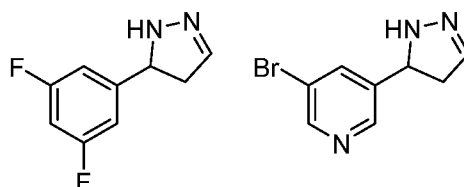
Preparação 4

3-(4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluoro-piridina



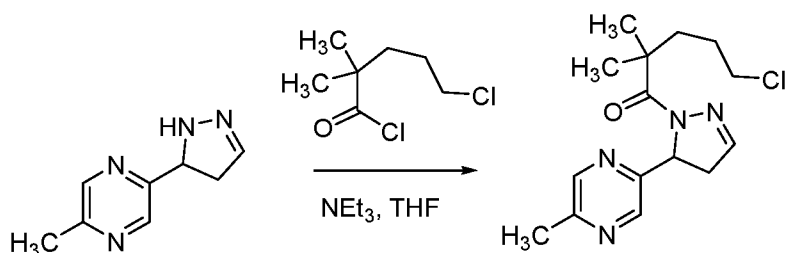
[00266] A uma solução de 3-(5-fluoro-3-piridil)-5-hidróxi-pirazolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila (2,0 g, 5,22 mmols) em DCM (20 mL) foi adicionado ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e lavado com NaHCO₃ a 5% (20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi coletada e secada em MgSO₄ antes da concentração sob pressão reduzida para produzir o composto do título, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação. LCMS (Método B): m/z = 166,1 [M+H]⁺.

[00267] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



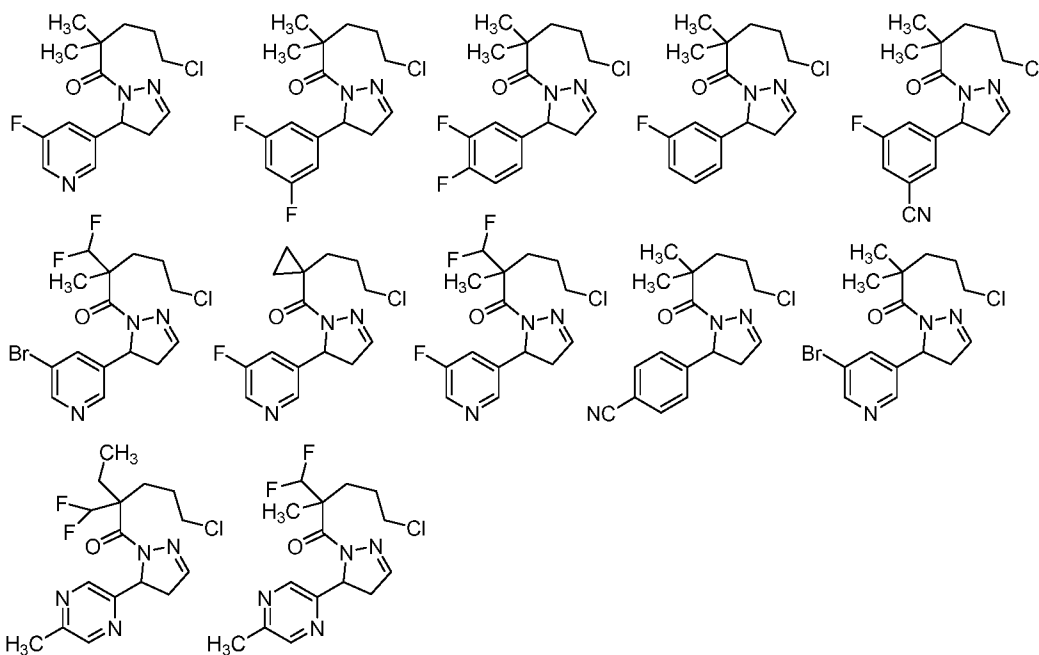
Preparação 5

5-cloro-2,2-dimetil-1-[3-(5-metilpirazin-2-il)-3,4-di-hidropirazol-2-il]pentan-1-ona



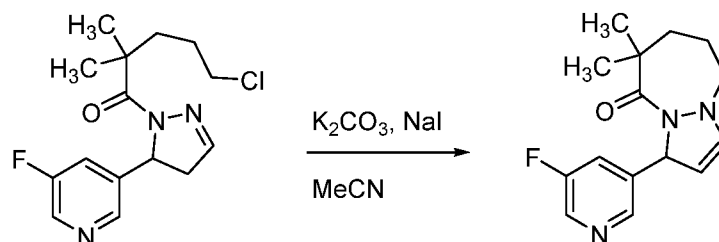
[00268] Uma solução de cloreto de 5-cloro-2,2-dimetil-pentanoila (364 mg, 1,99 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada a 2-(4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5-metil-pirazina (0,22 g, 1,33 mmol) e trietilamina (0,55 mL, 3,98 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 16 h antes de diluir com bicarbonato de sódio aquoso saturado (30 mL) e EtOAc (30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução de salmoura saturada (30 mL). Os orgânicos foram secados (MgSO_4) antes da concentração até a secura. O cru foi em seguida purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo com um gradiente de EtOAc (0% a 100%) em hexanos para fornecer o composto do título. LCMS (Método B): $m/z = 309,15, 311,04$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00269] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



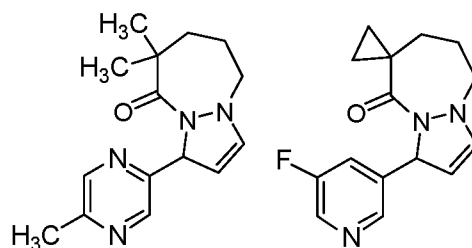
Preparação 6

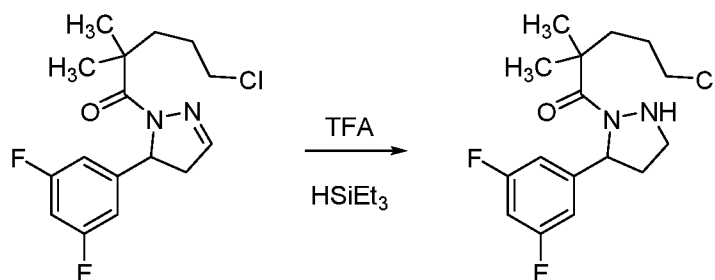
3-(5-fluoro-3-piridil)-6,6-dimetil-3,7,8,9-tetra-hidropirazolo[1,2-a]

diazepin-5-ona

[00270] A um frascote de micro-ondas carregado com iodeto de sódio (67,8 mg, 0,45 mmol) e carbonato de potássio (93,0 mg, 0,67 mmol) foi adicionada uma solução de 5-cloro-1-[3-(5-fluoro-3-piridil)-3,4-di-hidropirazol-2-il]-2,2-dimetil-pentan-1-ona (70 mg, 0,22 mmol) em MeCN(10 mL). O frascote foi selado e aquecido a 120 ° C por 20 min em um reator de micro-ondas. O material de partida mostra a conversão no iodo intermediário correspondente (LCMS (Método B): $m/z = 404,59 [M+H]^+$). A mistura reacional foi em seguida aquecida a 150 ° C por 110 min no reator de micro-ondas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi secada em $MgSO_4$ e concentrada para produzir o composto do título, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação. LCMS (Método B): $m/z = 276,53 [M+H]^+$.

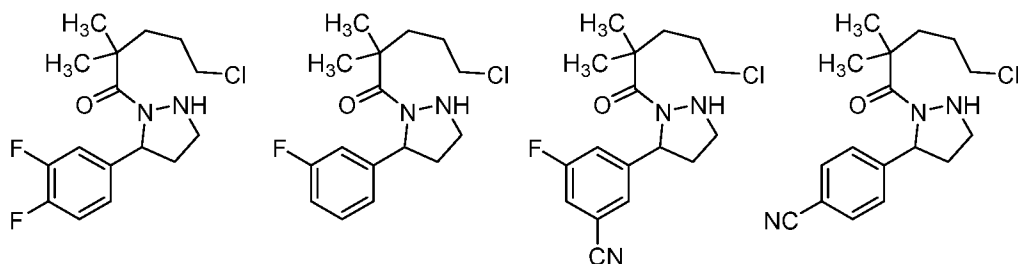
[00271] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.

**Preparação 7****5-cloro-1-[5-(3,5-difluorofenil)pirazolidin-1-il]-2,2-dimetil-pentan-1-ona**



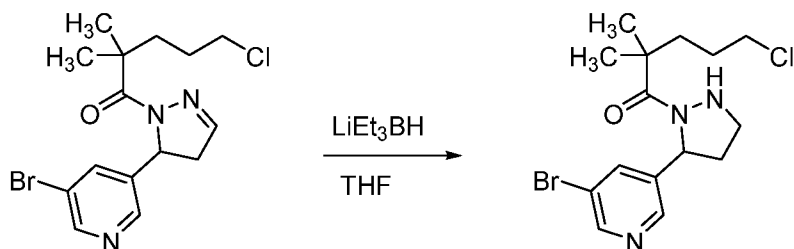
[00272] A uma solução de 5-cloro-1-[3-(3,5-difluorofenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]-2,2-dimetil-pentan-1-ona (100 mg, 0,30 mmol) em ácido 2,2,2-trifluoroacético (5,0 mL, 30,4 mmols) foi adicionado trietilsilano (0,24 mL, 1,52 mmol) e a mistura reacional resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (30 mL), lavado com solução de NaOH a 5% (20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi secada em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto cru, que foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (0-10% de MeOH/DCM) para produzir o composto do título.

[00273] Os seguintes intermediários foram preparados usando métodos análogos aos descritos acima.



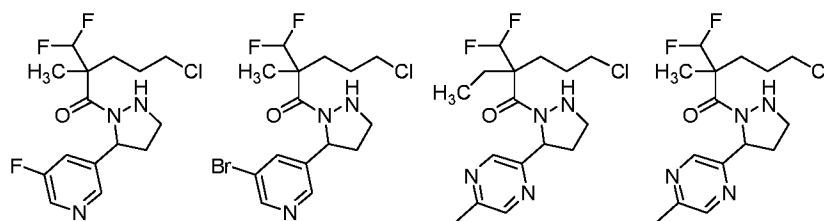
Preparação 8

1-(5-(5-bromo-3-piridil)pirazolidin-1-il-5-cloro-2,2-dimetil-pentan-1-ona



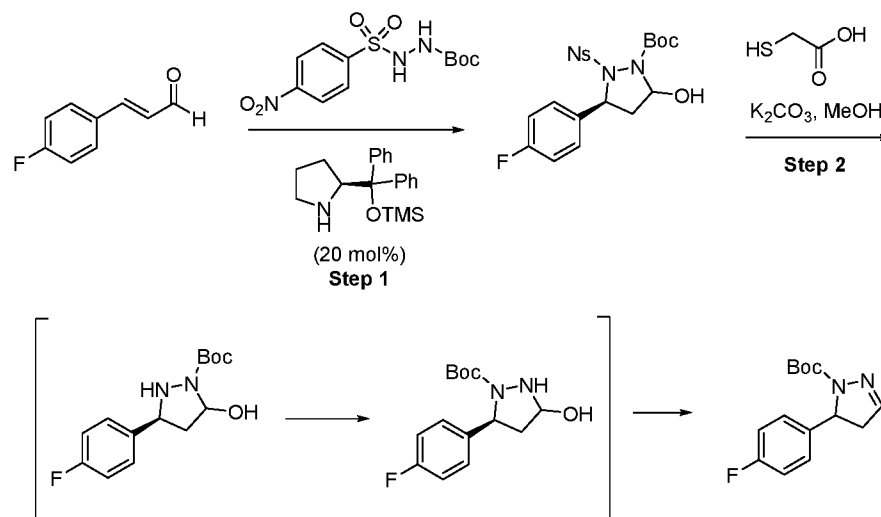
[00274] A uma solução de 1-(3-(5-bromo-3-piridil)-3,4-di-hidropirazol-2-il-5-cloro-2,2-dimetil-pentan-1-ona (150 mg, 0,40 mmol) em THF (5,0 mL) foi adicionado trietilboroidreto de lítio (0,50 mL, 1,7 M, 0,85 mmol) e a mistura reacional resultante foi agitada por 5 min a -78°C. A mistura reacional foi extinguida pela adição de solução de bicarbonato de sódio saturada (5 mL) a -78°C e a mistura foi concentrada até a secura. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (30 mL), lavado com solução de NaOH a 5% (20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada foi secada em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto cru que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0-10% de MeOH/DCM) para produzir o composto do título.

[00275] O intermediário a seguir foi preparado usando métodos análogos aos descritos acima.



Preparação 9

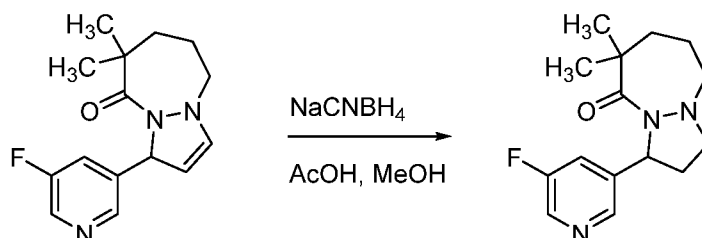
(3S)-3-(4-fluorofenil)-5-hidroxipirazolidina-1-carboxilato de terc-butila



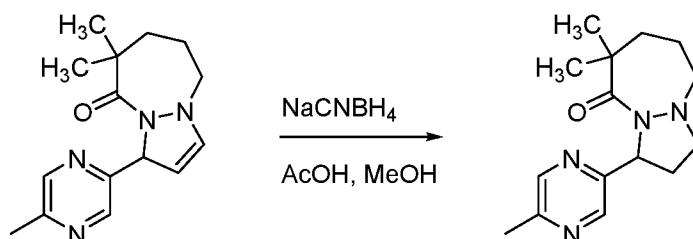
legenda: % em mol; Etapa

[00276] Etapa 1: A uma solução de 4-fluorocinnamaldeído (5 g, 0,03 mol, 1 equivalente) em tolueno (35 mL, 7 vol) foi adicionado 2-((4-fluorofenil)sulfonyl)hidrazina-1-carboxilato de terc-butila (12,6 g, 0,039 mol, 1,2 equivalente) e éter (S)-(-) α,α -difenil-2-pirrolidinometanol trimetilsilílico (2,16 g, 0,006 mol, 0,2 equiv) a 0 ° C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 5 dias. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão da reação, o tolueno foi removido sob vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna (tamanho de malha 230-400) eluindo com 15 a 18% de EtOAc em éter de petróleo para proporcionar (3S)-3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-2-((4-nitrofenil) sulfonyl)pirazolidina-1-carboxilato de terc-butila.

[00277] Etapa 2: A uma solução de (3S)-3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-2-((4-nitrofenil)sulfonyl)pirazolidina-1-carboxilato de terc-butila (4,5 g, 0,009 mol, 1 equivalente) em metanol (135 mL, 30 vol) foi adicionado K_2CO_3 (6,62 g, 0,039 mol, 5 equiv) e ácido tioglicólico (1,67 mL, 0,02 mol, 2,5 equiv) a 0°C sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante um período de 20 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão da reação, o metanol foi removido sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água (100 mL) em seguida extraído com EtOAc (3 x 70 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura saturada e secada em Na_2SO_4 . O solvente foi concentrado sob vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna (tamanho de malha 230-400), eluindo com 16 a 20% de EtOAc em éter de petróleo para proporcionar 5-(4-fluorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila. Nota: O composto foi epimerizado durante a desprotecção nosila. 1H RMN (DMSO, 400 MHz: 7,18 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,14 (dd, J 12, 5,6 Hz, 1H), 3,44 (dd, J 18,8, 12,0 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,25 (s, 9H).

EXEMPLO 1**Procedimento A****3-(5-fluoro-3-piridil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona**

[00278] 3-(5-Fluoro-3-piridil)-6,6-dimetil-3,7,8,9-tetra-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona (50 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em metanol (4 mL) em temperatura ambiente. Cianoboroidreto de sódio (114 mg, 1,82 mmol) e ácido acético (0,1 mL, 1,82 mmol) foram então adicionados. A mistura reacional foi agitada durante a noite a 50 ° C. O solvente foi evaporado e a mistura reacional foi diluída com DCM. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi separada, secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O material cru foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título como uma mistura de enantiômeros. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,40-8,37 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 6H) . LCMS (Método B): m/z =278,38 [M+H]⁺.

EXEMPLO 2**6,6-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona**

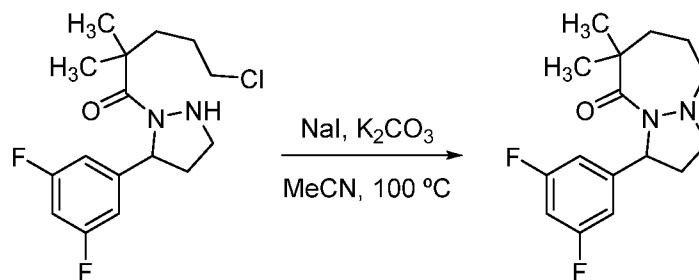
[00279] O composto do título foi preparado de acordo com o Proce-

dimento A e purificado por HPLC preparativa para fornecer o produto desejado como uma mistura de enantiômeros isolados como um sólido pegajoso esbranquiçado. Purificação adicional por SFC com as seguintes condições: Coluna: Chiralpak AD-H 250 × 30 mm i.d. 5 µm; fase móvel A: CO₂, fase móvel B: MeOH (0,1% NH₃H₂O); gradiente: B% =25%; taxa de fluxo: 60 g/min; comprimento de onda: 220 nm; temperatura da coluna: 40°C; contrapressão do sistema: 100 bar para fornecer o composto do título como o segundo enantiômero de eluição. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 5,21 (br t, J =6,8 Hz, 1H), 3,38-3,02 (m, 3H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,49-2,21 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,40-1,14 (m, 6H). LCMS (Método E): m/z =275,4 [M+H]⁺, 1,419 min.

EXEMPLO 3

Procedimento B

3-(3,5-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona

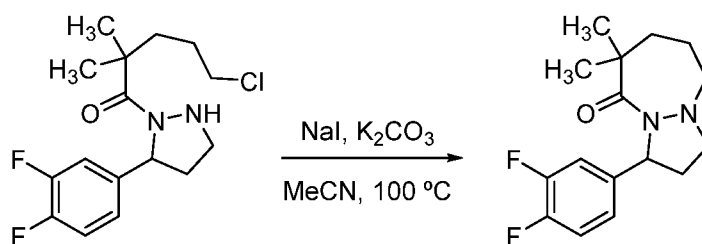


[00280] 5-Cloro-1-[5-(3,5-difluorofenil)pirazolidin-1-il]-2,2-dimetil-pentan-1-ona (50,8 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em MeCN(5,0 mL) e NaI (46,3 mg, 0,31 mmol) e K₂CO₃ (63,5 mg, 0,46 mmol) foram adicionados e a mistura foi selada e aquecida a 100 °C por 2 h em micro-ondas. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com 50 mL de EtOAc, lavada com água (3x50 mL), salmoura (50 mL), secada em MgSO₄ e concentrada em vácuo. A mistura reacional crua foi purificada utilizando cromatografia flash em sílica-gel (0-80% EtOAc/hexanos) para fornecer o racemato como um óleo transparente.

Os enantiômeros foram resolvidos por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 µm, utilizando uma fase móvel de n-hexano/etanol a 90/10% v/v e uma taxa de fluxo de 17 mL/min para proporcionar o composto do título como o segundo enantiômero de eluição. ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 6,95-6,79 (m, 3H), 5,18 (dd, J =8,0, 5,0 Hz, 1H), 3,38-3,18 (m, 2H), 2,98 (t, J =5,8 Hz, 2H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,07-1,80 (m, 3H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 6H). LCMS (Método A): m/z =295,5 [M+H]⁺. E.e. =98,6%, como determinado em uma coluna Chiralpak IA (25 x 0,46 cm), 5 µm, usando uma fase móvel de n-hexano/etanol 90/10% v/v, taxa de fluxo: 1,0 mL/min, tempo de retenção: 7,5 min.

EXEMPLO 4

3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona

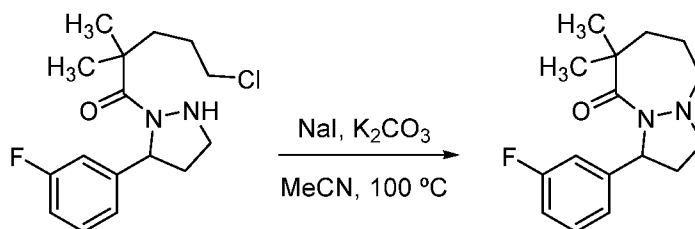


[00281] O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por cromatografia de coluna (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir 3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7 racêmico, 8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona. O racemato foi resolvido por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 µm, usando uma fase móvel de n-hexano/etanol a 90/10% v/v e uma taxa de fluxo de 17 mL/min para fornecer a composto do título como o segundo enantiômero de eluição. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19–6,92 (m, 3H), 5,18 (dd, J =8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,23 (br. S., 2H), 3,01–2,84 (m, 2H) , 2,57-2,41 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 6H). LCMS (Método C): m/z =295,2 [M+H]⁺. Ee =99,6%, como determinado em uma coluna Chiralpak IA

(25 x 0,46 cm), 5 μ m, usando uma fase móvel de n-hexano/etanol 90/10% v/v, taxa de fluxo: 1,0 mL/min, tempo de retenção: 8,6 min.

EXEMPLO 5

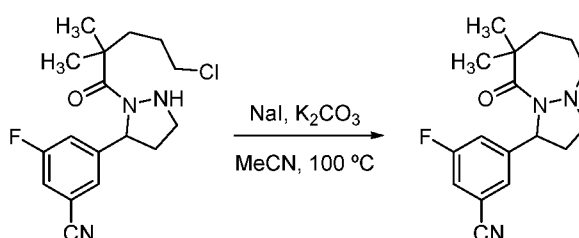
3-(3-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona



[00282] O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por cromatografia flash (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o racemato. A mistura racêmica foi resolvida por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ m, usando uma fase móvel de n-hexano/2-propanol a 90/10% v/v e uma taxa de fluxo de 17 mL/min para produzir o composto do título como o segundo enantiômero de eluição. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34–7,23 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 5,24 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,23 (br. S., 2H), 2,93 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 6H). LCMS (Método A): m/z = 277,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. E.e. > 99%, como determinado em uma coluna Chiralpak IA (25 x 0,46 cm), 5 μ m, usando uma fase móvel de n-hexano/2-propanol 90/10% v/v, taxa de fluxo: 1,0 mL/min, tempo de retenção: 8,4 min.

EXEMPLO 6

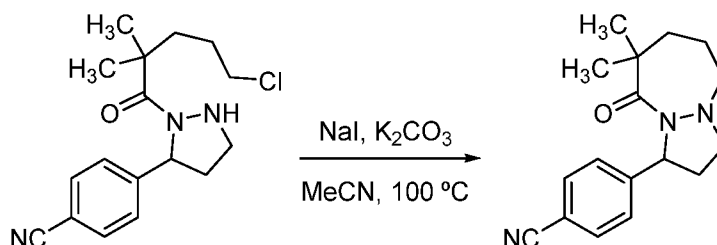
3-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)-5-fluoro-benzonitrila



[00283] O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por cromatografia flash (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 6H). LCMS (Método B): m/z =302,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 7

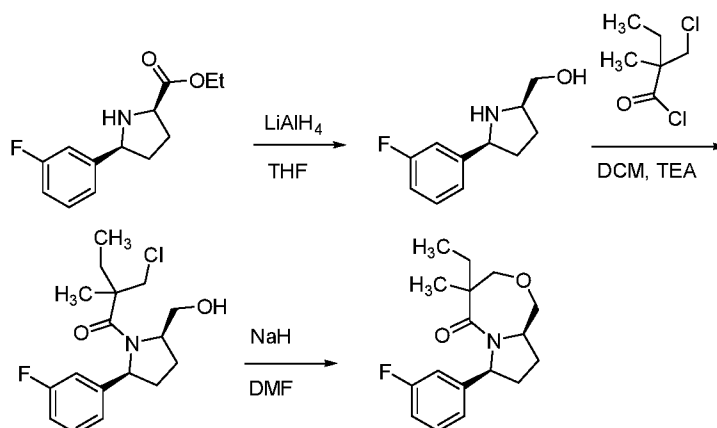
4-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)benzonitrila



[00284] O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por cromatografia flash (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67-7,60 (m, 2H), 7,35 (d, J =8,0 Hz, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,00- 2,90 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 6H). LCMS (Método B): m/z =284,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 8

(7S,9aR)-4-etil-7-(3-fluorofenil)-4-metil-1,3,7,8,9,9a-hexa-hidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona



[00285] 2-(Clorometil)-2-metilbutanoato de metila foi preparado seguindo as condições descritas por Zhang-Jie Shi e outro (Org. Lett., 2016, 18 (9), pp 2040-2043). A uma solução agitada de diisopropilamina (1,68 mL, 12 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado n-butil-lítio (solução a 2,5 M em hexanos, 4,8 mL, 12 mmol) gota a gota a -78°C . A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos em seguida foi novamente resfriada a -78°C . Uma solução de 2-metilbutirato de metila (1,32 mL, 10 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota a -78°C e a mistura foi agitada nesta temperatura por 1 h. Uma solução de cloroiodometano (0,73 mL, 10 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada gota a gota a -78°C . A mistura resultante foi agitada durante a noite permitindo que a temperatura atingisse temperatura ambiente. A mistura foi extinguida com água a 0°C e extraída com Et_2O (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e evaporadas sob pressão reduzida para produzir o composto do título. Este material foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78–3,73 (m, 4H), 3,57 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,82–1,55 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

[00286] Ácido 2-(clorometil)-2-metilbutanoico foi preparado seguindo as condições descritas por Zhang-Jie Shi e outro (Org. Lett., 2016, 18 (9), pp 2040-2043). HCl concentrado (15 mL) foi cuidadosamente adicionado a 0°C ao 2-(clorometil)-2-metilbutanoato de metila (1,15 g,

7,0 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80 ° C durante 7 h, depois deixada durante a noite em temperatura ambiente. Neste ponto, um RMN de uma alíquota de reação extinguida com água e extraída com CH₂Cl₂ indicou que uma quantidade significativa de material de partida permaneceu. A mistura foi em seguida aquecida a 100 ° C. Uma verificação por RMN após 5 h mostrou uma conversão quase completa no composto do título. Água foi adicionada à mistura quente e esta foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, secadas em Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para proporcionar uma mistura ~ 1,75: 1 do composto do título e 2-(clorometil)-2-metilbutanoato de metila. Esta mistura foi utilizada na próxima etapa sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) apenas sinais do composto do título relatados δ 3,76 (d, J =11,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J =11,0 Hz, 1H), 1,86-1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,95 (t, J =7,5 Hz, 3H). LCMS (Método A): m/z =149,0 [M-H]⁻, 0,81 min.

[00287] (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol: Uma solução de (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila (1,36 g, 5,72 mmol) em THF (25 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (260,35 mg, 6,86 mmols) em THF a 0 ° C. A mistura reacional foi agitada a 0 ° C por 1 h e deixada aquecer até a temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi cuidadosamente extinguida com 1 M de NaOH aquoso a 0 ° C. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e a fase orgânica foi separada e secada (MgSO₄) antes da concentração até a secura para fornecer o composto do título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,26 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,31 (dd, J =9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, J =10,3, 3,8 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,45 (t, J =5,2 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,66 (dq, J =12,1, 9,0 Hz, 1H).

[00288] 2-(Clorometil)-1-[(2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-metil-butan-1-ona: Cloreto de 2-(clorometil)-2-metil-butanoila (123,82 mg, 0,73 mmol) foi adicionado a uma solução de [(2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol (171,59 mg, 0,88 mmol) e trietilamina (0,31 mL, 2,2 mmol) em DCM (5 mL) a 0 ° C. A mistura reacional foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em seguida tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e diluída com DCM. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título. LCMS (Método B): m/z =328,14, 329,99 [M+H]⁺.

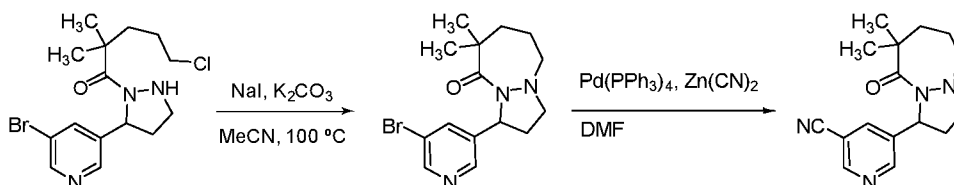
[00289] (7S,9aR)-4-etil-7-(3-fluorofenil)-4-metil-1,3,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona: Uma solução de 2-(clorometil)-1-[(2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-metil-butan-1-ona (210 mg, 0,64 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada ao hidreto de sódio (128,11 mg, 3,2 mmol) a 0 ° C. A mistura reacional foi aquecida em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em seguida tratada com água (10 mL) e diluída com EtOAc (10 mL). Os orgânicos foram separados e secados (MgSO₄) antes da concentração até a secura. O material cru foi purificado por HPLC preparativa usando o método D para fornecer o composto do título como o segundo isômero de eluição (tempo de retenção 11,24 min). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 5,41 (d, J =8,8 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,48 (dd, J =12,8, 10,1 Hz, 1H), 2,24 (dddd, J =13,3, 12,6, 8,9, 6,5 Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,40 (dq, J =14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,32-1,25 (m, 3H), 0,87-0,80 (m, 3H). LCMS (Método B): m/z =292,29 [M+H]⁺.

[00290] (7S,9aS)-4-etil-7-(3-fluorofenil)-4-metil-1,3,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5 pode ser preparado empregando

procedimentos similares usando o (2S,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato, que pode ser preparado por epimerização de (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato.

EXEMPLO 9

5-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)piridina-3-carbonitrila



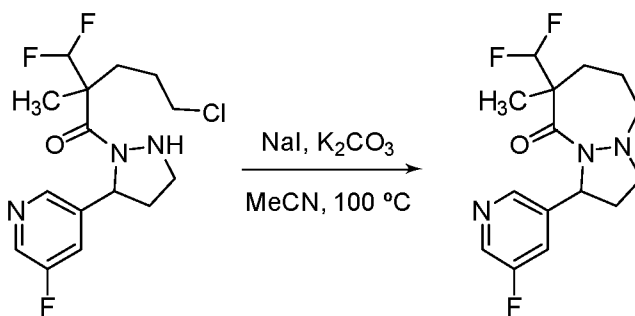
[00291] 3-(5-Bromo-3-piridil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona: O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por cromatografia de coluna (0-80% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto desejado. LCMS (Método B): $m/z = 338,3, 340,3 [M+H]^+$.

[00292] 5-(6,6-Dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)piridina-3-carbonitrila: Em uma solução de 3-(5-bromo-3-piridil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona (40 mg, 0,12 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado tetrakis (trifenilfosfina) paládio (0) (0,41 mg, 0,036 mmol) e cianeto de zinco (13,9 mg, 0,12 mmol). A mistura reacional resultante foi agitada por 2 h a 100°C. A mistura reacional foi extinguida pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) a -78°C. A mistura foi diluída com EtOAc (30 mL), lavada com solução de NaOH a 5% (20 mL), água DI (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi secada em $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto cru, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (0-80% de acetato de etila/hexanos) para produzir o composto do título como uma mistura de enantiômeros. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,65-2,58 (m,

1H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 6H). LCMS (Método B): $m/z = 285,3$ $[M+H]^+$.

EXEMPLOS 10 e 11

6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona

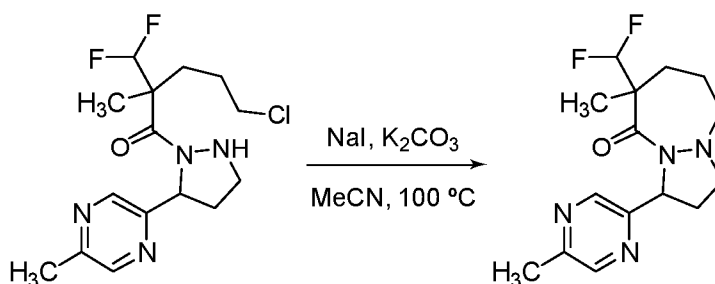


[00293] Os compostos do título foram preparados de acordo com o Procedimento B e purificados por cromatografia flash (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir a mistura diastereomérica de enantiômeros. 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona como a primeira mistura de eluição de enantiômeros (Exemplo 10). LCMS (Método B): $m/z = 314,3$ $[M+H]^+$.

[00294] 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona como a segunda mistura de eluição de enantiômeros (Exemplo 11). LCMS (Método B): $m/z = 314,3$ $[M+H]^+$.

Exemplos 12 e 13

6-(difluorometil)-6-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona



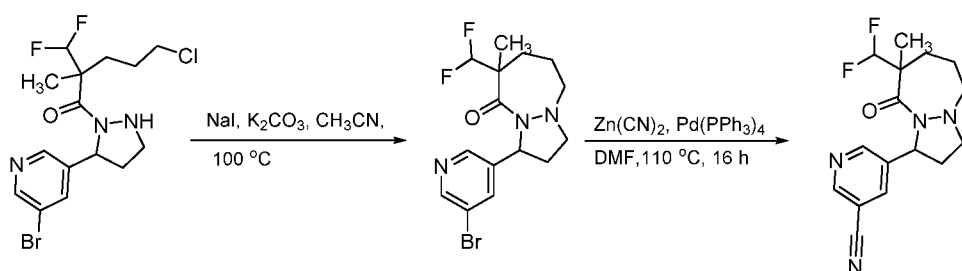
[00295] Os compostos do título foram preparados de acordo com o

Procedimento B e purificados por cromatografia flash (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir a mistura diastereomérica de enantiômeros. A primeira mistura de eluição de enantiômeros foi também purificada por SFC com as seguintes condições: Coluna: Chiralpak AD-H 250 × 30 mm i.d. 5 µm; fase móvel A: CO₂, fase móvel B: MeOH (0,1% NH₃H₂O); gradiente: B% =28%; taxa de fluxo: 60 g/min; comprimento de onda: 220 nm; temperatura da coluna: 40°C; contra-pressão do sistema: 100 bar para fornecer o composto do título como o segundo enantiômero de eluição (Exemplo 12). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59-8,44 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,98-6,34 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,55-3,17 (m, 3H), 2,84 (s amplo, 1H), 2,62-2,40 (m, 5H), 2,03-1,82 (m, 1H), 1,73-1,49 (m, 4H), 1,42-1,14 (m, 2H). LCMS (Método E): m/z =311,4 [M+H]⁺, 1,483 min.

[00296] A segunda mistura de eluição de enantiômeros foi purificada por SFC com as seguintes condições: Coluna: Chiralpak AD-H 250 × 30 mm i.d. 5 µm; fase móvel A: CO₂, fase móvel B: MeOH (0,1% NH₃H₂O); gradiente: B% =28%; taxa de fluxo: 60 g/min; comprimento de onda: 220 nm; temperatura da coluna: 40°C; contrapressão do sistema: 100 bar para fornecer o composto do título como o segundo enantiômero de eluição (Exemplo 13). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,56-5,90 (m, 1H), 5,16 (br s, 1H), 3,45-3,08 (m, 3H), 2,88-2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (br s, 1H), 2,06-1,52 (m, 5H), 1,46-1,29 (m, 3H). LCMS (Método E): m/z =311,4 [M+H]⁺, 1,501 min.

EXEMPLOS 14 e 15

**5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo
[1,2-a]diazepin-3-il]piridina-3-carbonitrila**



[00297] 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona: O título o composto foi preparado de acordo com o Procedimento B e purificado por TLC preparativa (SiO₂, PE: EtOAc = 1:1) para proporcionar a primeira mistura de eluição de enantiômeros e a segunda mistura de eluição de enantiômeros.

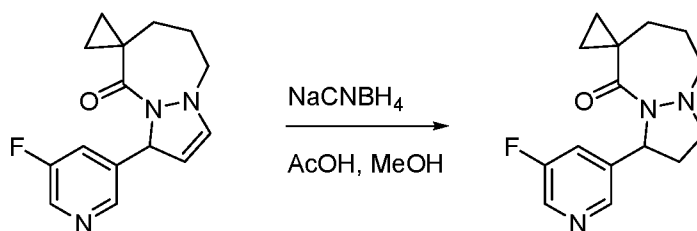
[00298] 5-(6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)piridina-3-carbonitrila (Exemplo 14): A uma mistura de 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepina-5-ona (0,05 g, 0,13 mmol) (a primeira mistura de eluição de enantiômeros) e Zn(CN)₂ (16 mg, 0,13 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 40,08 µmol) em uma porção a 25 ° C sob N₂. A mistura reacional foi aquecida a 110 ° C por 16 h, resfriada a 25 ° C e derramada em NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), secada em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa com as seguintes condições: coluna: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 µm; fase móvel A: água (NH₄HCO₃ 10 mM), fase móvel B: ACN; B%: 30% -45% ao durante 10,5 minutos para fornecer uma mistura de enantiômeros como um óleo incolor. Purificação adicional por SFC com as seguintes condições: coluna: AD (250 mm × 30 mm, 5 µm); fase móvel: [0,1% de NH₃H₂O - MeOH]; B%: 30% -30% durante 10 min forneceu o composto do título como o segundo enantiômero de eluição (Exemplo 14). ¹H

RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 3,32 (br s, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,69 (br s, 1H), 1,89-2,11 (m, 4H), 1,68 (br d, $J = 12,42$ Hz, 1H), 1,40 (br s, 3H); LC-MS (método E): $m/z = 321,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1,471 min.

[00299] 5-(6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)piridina-3-carbonitrila (Exemplo 15): A uma mistura de 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-metil-1,2,3,7, 8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepina-5-ona (0,2 g, 0,53 mmol) (a segunda mistura de eluição de enantiômeros) e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (63 mg, 0,53 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185 mg, 0,16 mmol) em uma porção a 25 ° C sob N_2 . A mistura foi aquecida a 110 ° C durante 16 h, resfriada a 25 ° C e derramada em NaHCO_3 aquoso saturado (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), secada em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa com as seguintes condições: coluna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; fase móvel A: água (NH_4HCO_3 10 mM), fase móvel B: ACN; B%: 30% -45% durante 10,5 minutos para fornecer uma mistura de enantiômeros. Separação adicional por SFC com as seguintes condições: coluna: AD (250 mm x 30 mm, 5 mm); fase móvel: [0,1% de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B%: 30%-30% durante 10 min forneceu o composto do título como o segundo enantiômero de eluição (Exemplo 15). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 5,9₂₋₆,93 (m, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,11-3,45 (m, 2H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,04-1,94 (m, 4H), 1,49-1,71 (m, 1H), 1,34 (s amplo, 3H). LC-MS (método E): $m/z = 321,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1,469 min.

EXEMPLO 16

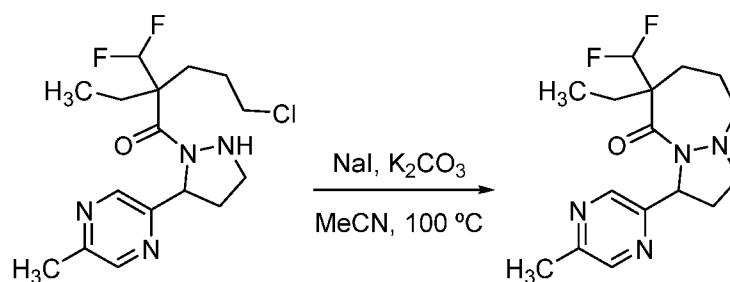
3-(5-fluoro-3-piridil)espiro[1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepina-6,1'-ciclopropano]-5-ona



[00300] O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento A e purificado por HPLC preparativa com as seguintes condições (coluna: Luna C18 100 × 30 mm 5 µm; fase móvel A: água (0,1% TFA), fase móvel B: ACN; B %: 10% -35% durante 10 min) para fornecer o produto desejado como uma mistura de enantiômeros. LCMS (Método E): $m/z = 276,3$ $[M+H]^+$, 1,190 min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57-8,26 (m, 2H), 7,30 (td, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,41 (ddd, $J = 6,4, 8,4, 11,2$ Hz, 1H), 3,17 (td, $J = 6,0, 11,6$ Hz, 1H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,14 (qd, $J = 6,4, 14,4$ Hz, 1H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,63 (dt, $J = 3,2, 7,2$ Hz, 1H), 1,34 (ddd, $J = 4,0, 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 0,98 (ddd, $J = 4,4, 6,0, 10,0$ Hz, 1H), 0,73 (ddd, $J = 4,4, 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 0,50 (ddd, $J = 4,0, 6,4, 9,2$ Hz, 1H)

EXEMPLOS 17 e 18

6-(difluorometil)-6-etil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-5-ona



[00301] Os compostos do título foram preparados de acordo com o Procedimento B e purificados por cromatografia flash (0-80% EtOAc em hexanos) para fornecer a primeira mistura de eluição de enantiômeros, que foi posteriormente purificada por SFC com as seguintes condições (coluna: IC-H (250 × 30 mm, 5 µm); fase móvel: [0,1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 25%-25% em 10 minutos) para fornecer o se-

gundo enantiômero de eluição (Exemplo 17). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,63 - 5,99 (m, 1H), 5,22 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,64 (br s, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,50-2,23 (m, 1H), 2,20-1,86 (m, 1H), 2,22-1,86 (m, 2H), 1,86-1,45 (m, 4H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC-MS (método E): m/z = 325,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1,565 min e a segunda mistura de eluição de enantiômero (Exemplo 18). LC-MS: m/z = 325,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ENSAIO *IN VITRO* 1

Inibição da proteína quinase 1 de interação com receptor por compostos de fórmula I

[00302] Ensaio de ligação de polarização fluorescente (ligação de FP) (Berger S.B. e outro (2015) *Cell Death Discovery*, 1: 15009; Maki J.L. e outro (2012) *Anal Biochem.*, 427(2): 164–174) foi realizado em placa preta 384 cavidades de baixo volume de poliestireno, em temperatura ambiente (RT), em um volume final de 10,1 μL /cavidade, utilizando 10 nM de enzima GST-hRIPK1 (8-327) e 5 nM de ligante rotulado com fluorescência (14-(2-([3-([2-([4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropila-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propila]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a, 8a, 9,10,16,18-octa-hidrobenzo [2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-ium-2-sulfonato).

[00303] Os compostos de teste foram diluídos em série em DMSO em concentrações finais de 100 vezes no ensaio (final de 1% de DMSO). Em cada cavidade de uma placa de 384 cavidades foram dispensados 0,1 μL de solução do composto (ou DMSO para controles), seguidos por 5 μL de GST-hRIPK1 (8-327) com o dobro da concentração final em tampão de ensaio (50 mM de HEPES pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl_2 50 mM, CHAPS a 0,02%, DTT 0,5 mM e Pluronic F127 a 0,01%). Para controle negativo, a adição de enzima foi substituída apenas por tampão de ensaio.

[00304] Após a adição de 5 µL de ligante rotulado com fluorescência em duas vezes as concentrações finais no tampão de ensaio, a placa foi incubada em temperatura ambiente durante 30 minutos. No final, a ligação foi medida como valor de FP com a leitora de placas Envision (PerkinElmer) usando filtro para uma excitação $\lambda = 531$ nm FP e uma emissão $\lambda = 595$ nm FP (S & P-pol).

[00305] A inibição do composto de teste foi expressa como inibição percentual dos controles internos do ensaio. Para curvas de resposta de concentração, os dados normalizados são ajustados e o IC₅₀ determinado usando o ajuste XL (IDBS) para Excel. A média do IC₅₀ foi calculada para determinar um valor médio, para um mínimo de duas experiências independentes.

[00306] A atividade da proteína quinase 1 de interação com o receptor de compostos exemplares foi determinada de acordo com os procedimentos gerais acima. Os resultados são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3

Exemplo	RIPK1 IC ₅₀
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
2	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++

+++ indica IC₅₀ <1 µM

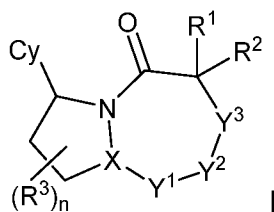
++ indica 1 µM ≤ IC₅₀ <30 µM

+ indica $IC_{50} \geq 30 \mu M$

[00307] Embora várias modalidades da descrição sejam descritas aqui, muitas adaptações e modificações podem ser feitas dentro do escopo da descrição, de acordo com o conhecimento geral comum daqueles versados nesta técnica. Tais modificações incluem a substituição de equivalentes conhecidos por qualquer aspecto da descrição, a fim de alcançar o mesmo resultado substancialmente da mesma maneira. Faixas numéricas incluem os números que definem o intervalo. A palavra "compreendendo" é usada aqui como um termo aberto, substancialmente equivalente à frase "incluindo, porém não limitado a" e a palavra "compreende" tem um significado correspondente. Quando aqui usado, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Desse modo, por exemplo, a referência a "uma coisa" inclui mais do que uma dessas coisas. A citação de referências aqui contida não é uma admissão de que essas referências sejam técnicas anteriores à presente descrição. Qualquer documento(s) prioritário(s) e todas as publicações, incluindo, sem limitação, patentes e pedidos de patentes, citados neste relatório descritivo, são incorporados aqui por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui e como se estivesse totalmente mencionada aqui. A descrição inclui todas as modalidades e variações substancialmente como descrito anteriormente e com referência aos exemplos e desenhos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, em que:

X é N ou CR⁴, em que R⁴ é H ou alquila opcionalmente substituída;

Cy é cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

Y¹, Y² e Y³ são independentemente CR⁵R⁶, S, SO, SO₂, O ou NR⁷;

R¹ é ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

ou R¹ e Y³ juntos formam uma heterociclila opcionalmente substituída;

R² é ciano, hidrogênio, halo, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R¹ e R² juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halo, ciano ou alquila opcionalmente substituída; ou dois R^3 juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou uma heterociclila opcionalmente substituída;

R^5 e R^6 são independentemente ciano, halo, hidrogênio, hidroxila, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, -SH, -SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou R^5 e R^6 , juntamente com o átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, formam uma cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou oxo; ou quaisquer dois grupos R^5 ligados a átomos de carbono adjacentes juntos formam uma cicloalquila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^7 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída;

R^8 é alquila opcionalmente substituída; e

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é N.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é CR⁴.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que X é CH.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y² é O e Y¹ e Y³ são CR⁵R⁶.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y³ é O e Y¹ e Y² são CR⁵R⁶.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y¹, Y² e Y³ são CR⁵R⁶.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y^3 é CF_2 .

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y^1 , Y^2 e Y^3 são CH_2 .

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Cy é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila opcionalmente substituída, piridila opcionalmente substituída ou pirazina opcionalmente substituída.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Cy é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais R^{10} , em que

R^{10} é independentemente ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SF_5$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$, $-C=NOR^{11}$, C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila, C_{2-12} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila; em que a C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila e C_{2-12} alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais halo; C_{3-10} cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas por um ou mais ciano, halo, nitro, oxo, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-SF_5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(=O)_{1-2}R^{16}$ ou R^{16} ; R^{11} , R^{12} , R^{14} e R^{15} são independentemente H ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ou dois de R^{11} e R^{12} ou dois de R^{14} e R^{15} , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam uma heterociclila opcionalmente substituída com um ou mais halo ou C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo; e R^{13} e R^{16} são independentemente C_{1-12} alquila opcionalmente substituída.

tuída com um ou mais halo.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que Cy é 5-ciano-pirid-3-ila, 5-fluoro-pirid-3-ila, 3-fluorofenila, 3-cianofenila, 3-ciano-5-fluorofenila, 5-metilpirazin-2-ila, 3,4-difluorofenila ou 3,5-difluorofenila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que n é 0.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² são alquila opcionalmente substituída.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² formam juntos um anel de ciclopropila.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R¹ é difluorometila, cianometila, metila ou etila.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R² é metila.

19. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, análogo deuterado, estereoisômero, mistura de estereoisômeros, tautômero ou profármacos do mesmo, caracterizado pelo fato de que é:

3-(5-fluoro-3-piridil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a] diazepin-5-ona;

4-etil-7-(3-fluorofenil)-4-metil-1,3,7,8,9,9a-hexa-hidropirrol[2,1-c] [1,4] oxazepin-5-ona;

4-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il) benzonitrila;

3-(3-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a] diazepin-5-ona;

3-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)-

5-fluoro-benzonitrila;
 6,6-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]
 diazepin-5-ona;
 3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]
 diazepin-5-ona;
 3-(3,5-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]
 diazepin-5-ona;
 5-(6,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepin-3-il)
 piridina-3-carbonitrila;
 6-(difluorometil)-6-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropi-
 razolo[1,2-a]diazepin-5-ona;
 3-(5-fluoro-3-piridil)espiro[1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]diazepi-
 pina-6,1'-ciclopropano]-5-ona;
 7-(5-fluoro-3-piridil)-4,4-dimetil-2,7,8,9-tetra-hidro-1H-pirazolo[1,2-d]
 [1,4,5]oxadiazepin-5-ona;
 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropira-
 zolo[1,2-a]diazepin-5-ona;
 2-[6-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo
 [1,2-a] diazepin-6-il]acetonitrila ;
 2-[3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-
 a] diazepin-6-il]acetonitrila;
 5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropirazolo[1,2-a]
 diazepin-3-il]piridina-3-carbonitrila;
 7,7-difluoro-3-(5-fluoro-3-piridil)-6,6-dimetil-2,3,8,9-tetra-hidro-1H-pira-
 zolo [1,2-a]diazepin-5-ona;
 5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-2,3,7,8,9,9a-hexa-hidro-1H-pirrolo
 [1,2-a] azepin-3-il]piridina-3 -carbonitrila; ou
 6-(difluorometil)-6-etil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,3,7,8,9-hexa-hidropira-
 zolo[1,2-a]diazepin-5-ona.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de

compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável, estereoisômero, mistura de estereoisômeros ou profármaco do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

21. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por proteína-quinase 1 de interação com o receptor, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 20, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma doença neurodegenerativa.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a doença neurodegenerativa é a mal de Alzheimer, ALS, mal de Parkinson ou demência.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS**".

A presente descrição refere-se geralmente a métodos e composições para prevenir ou interromper a morte celular e/ou inflamação.