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

(21) BR 112020017421-1 A2

(22) Data do Depósito: 26/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 22/12/2020

(54) Título: IMIDAZOPIRIMIDINAS E TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE A2A/A2B

(51) Int. Cl.: C07D 487/04; C07D 519/00; A61K 31/519; A61P 35/00; A61P 29/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/08/2018 US 62/718,216; 16/01/2019 US 62/793,015; 22/08/2018 US 62/721,312; 27/02/2018 US 62/635,926.

(71) Depositante(es): INCYTE CORPORATION.

(72) Inventor(es): XIAOZHAO WANG; PEI GAN; HEEOON HAN; TAISHENG HUANG; MATTHEW S. MCCAMMANT; CHAO QI; DING-QUAN QIAN; LIANGXING WU; WENQING YAO; ZHIYONG YU; FENGLEI ZHANG; LE ZHAO; CHUNHONG HE.

(86) Pedido PCT: PCT US2019019582 de 26/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/168847 de 06/09/2019

(85) Data da Fase Nacional: 26/08/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula (I) ou sais ou estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que modulam a atividade de receptores de adenosina, tais como receptores dos subtipos A2A e A2B, e são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade de receptores de adenosina incluindo, por exemplo, câncer, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"IMIDAZOPIRIMIDINAS E TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE A2A/A2B".**

CAMPO DA TÉCNICA

[001] A presente invenção refere-se a compostos de imidazopirimidina e triazolopirimidina que modulam a atividade de receptores de adenosina, tais como subtipos A2A e A2B, e são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade de receptores de adenosina incluindo, por exemplo, câncer, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

ANTECEDENTES

[002] A adenosina é uma molécula de sinalização extracelular que pode modular respostas imunológicas através de muitos tipos de células imunes. A adenosina foi primeiramente reconhecida como um regulador fisiológico do tônus vascular coronário por Drury e Szent-Györgyu (Sachdeva, S. e Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253), no entanto, só em 1970 que Sattin e Rall mostraram que a adenosina regula a função celular por meio da ocupação de receptores específicos na superfície celular (Sattin, A. e Rall, TW, 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13–23; Hasko´, G., at al., 2007, *Pharmacol. Ther*. 113, 264–275).

[003] A adenosina desempenha um papel vital em várias outras funções fisiológicas. A mesma está envolvida na síntese de ácidos nucléicos, quando ligada a três grupos fosfato; a mesma forma ATP, o componente integral do sistema de energia celular. A adenosina pode ser gerada pela quebra enzimática do ATP extracelular ou também pode ser liberada de neurônios lesionados e células gliais ao passar pela membrana plasmática danificada (Tautenhahn, M. *et al*. *Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756-1766). A adenosina produz vários efeitos farmacológicos, tanto na periferia quanto no sistema nervoso central, através

de uma ação em receptores específicos localizados nas membranas celulares (Matsumoto, T. *et al*. *Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81–90). Trajetórias alternativas para a geração de adenosina extracelular foram descritas. Estas trajetórias incluem a produção de adenosina a partir do dinucleotídeo de nicotinamida (NAD) em vez de ATP pela ação conjunta de CD38, CD203a e CD73. A produção de adenosina independente de CD73 também pode ocorrer por outros fosfatos, tais como fosfatase alcalina ou fosfatase específica para próstata.

[004] Existem quatro subtipos conhecidos de receptor de adenosina em seres humanos, incluindo os receptores A1, A2A, A2B e A3. A1 e A2A são receptores de alta afinidade, enquanto A2B e A3 são receptores de baixa afinidade. A adenosina e seus agonistas podem atuar por meio de um ou mais destes receptores e podem modular a atividade da adenilato ciclase, a enzima responsável pelo aumento do AMP cíclico (cAMP). Os diferentes receptores têm efeitos estimulantes e inibitórios diferenciais sobre esta enzima. Concentrações intracelulares aumentadas de cAMP podem suprimir a atividade de células imunes e inflamatórias (Livingston, M. *et al*., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178).

[005] O receptor de adenosina A2A pode sinalizar na periferia e no SNC, com agonistas explorados como medicamentos anti-inflamatórios e antagonistas explorados para doenças neurodegenerativas (Carlsson, J. *et al*., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755) Na maioria dos tipos de células, o subtipo A2A inibe os níveis de cálcio intracelular, enquanto o A2B os potencializa. O receptor A2A geralmente parece inibir a resposta inflamatória das células imunes (Borrmann, T. *et al*., *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (13), 3994-4006).

[006] Os receptores A2B são altamente expressos no trato gastrointestinal, bexiga, pulmão e em mastócitos (Antonioli, L. *et al*., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). O receptor A2B, embora estreita e estruturalmente relacionado ao receptor A2A e com a capacidade para

ativar a adenilato ciclase, é funcionalmente diferente. Foi postulado que este subtipo pode utilizar sistemas de transdução de sinal diferentes da adenilato ciclase (Livingston, M. *et al*., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178). Entre todos os receptores de adenosina, o receptor de adenosina A2B é um receptor de baixa afinidade que se acredita que permaneça silencioso sob condições fisiológicas e que seja ativado em consequência de níveis de adenosina extracelular aumentados (Ryzhov, S. *et al*. *Neoplasia*, 2008, 10, 987–995). A ativação do receptor de adenosina A2B pode estimular a adenilato ciclase e a fosfolipase C através da ativação das proteínas Gs e Gq, respectivamente. O acoplamento a proteínas quinases ativadas por mitogênio também foi descrito (Borrmann, T. *et al*., *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (13), 3994-4006).

[007] No sistema imunológico, o engate da sinalização de adenosina pode ser um mecanismo regulador crítico que protege os tecidos contra reações imunológicas excessivas. A adenosina pode modular negativamente as respostas imunológicas através de muitos tipos de células imunes, incluindo células T, células exterminadoras naturais, macrófagos, células dendríticas, mastócitos e células supressoras derivadas de mieloides (Allard, B. *et al*. *Opinião Atual em Farmacologia*, 2016, 29, 7–16).

[008] Em tumores, esta trajetória é tomada por microambientes tumorais e sabota a capacidade antitumoral do sistema imunológico, promovendo a progressão do câncer. No microambiente tumoral, a adenosina foi gerada principalmente a partir de ATP extracelular por CD39 e CD73. Vários tipos de células podem gerar adenosina expressando-se CD39 e CD73. Este é o caso de células tumorais, células T efetoras, células T reguladoras, macrófagos associados a tumor, células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), células endoteliais, fibroblastos associados a câncer (CAFs) e células-tronco/estromais mesenquimais (MSCs). Hipoxia, inflamação e outras sinalizações imunossupressoras

no microambiente tumoral podem induzir a expressão de CD39, CD73 e produção de adenosina subsequente. Como um resultado, o nível de adenosina em tumores sólidos é extraordinariamente alto em comparação com as condições fisiológicas normais.

[009] A2A são expressos principalmente em células derivadas de linfoides, incluindo células T efetoras, células T reguladoras e células exterminadoras naturais. O bloqueio do receptor A2A pode prevenir sinais imunossupressores a jusante que temporariamente inativam as células T. Os receptores A2B são expressos principalmente em células derivadas de monócitos, incluindo células dendríticas, macrófagos associados a tumor, células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) e células-tronco/estromais mesenquimais (MSCs). O bloqueio do receptor A2B em modelos pré-clínicos pode suprimir o crescimento do tumor, bloquear a metástase e aumentar a apresentação de antígenos tumorais.

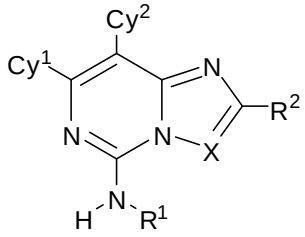
[010] Em termos de perfil de segurança do bloqueio de ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), os camundongos com knockout de receptor A2A e A2B são todos viáveis, não mostrando nenhuma anormalidade de crescimento, e são férteis (Allard, B. *et al*. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7–16). Os camundongos A2A KO exibiram níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias apenas após o desafio com LPS e nenhuma evidência de inflamação na linha de base (Antonioli, L. *et al*., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Os camundongos A2B KO exibiram contagens normais de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, mas inflamação aumentada na linha de base (TNF-alfa, IL-6) em camundongos A2B KO virgens (Antonioli, L. *et al*., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). A produção exagerada de TNF-alfa e IL-6 foi detectada após o tratamento com LPS. Camundongos A2B KO também exibiram moléculas de adesão vascular aumenta-

das que medeiam a inflamação, bem como adesão/rolamento de leucócitos; ativação aprimorada de mastócitos; sensibilidade aumentada à anafilaxia mediada por IgE e vazamento vascular e influxo de neutrófilos aumentados sob hipoxia (Antonioli, L. *et al*., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).

[011] Em resumo, existe uma necessidade de desenvolver novos ligantes seletivos de receptor de adenosina, tais como para os subtipos A2A e A2B, para o tratamento de doenças, tais como câncer, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. Este pedido é direcionado a esta e outras necessidades.

SUMÁRIO

[012] A presente invenção se refere, entre outros, aos compostos de Fórmula (I):



(I)

[013] ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que os membros constituintes são definidos no presente documento.

[014] A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[015] A presente invenção fornece ainda métodos para inibir a atividade de um receptor de adenosina que compreendem colocar o receptor em contato com um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[016] A presente divulgação fornece ainda métodos para tratar uma doença ou um distúrbio associado à expressão anormal de recep-

tores de adenosina que compreendem administrar a um referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

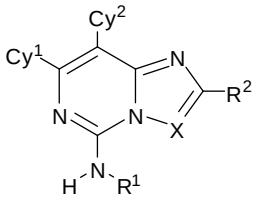
[017] A presente invenção fornece ainda um composto de Fórmula (I), ou um sal aceitável farmaceuticamente do mesmo, para uso em qualquer um dos métodos descritos no presente documento.

[018] A presente invenção fornece ainda o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para uso em qualquer um dos métodos descritos no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

COMPOSTOS

[019] A presente invenção se refere, entre outros, aos compostos de Fórmula (I):



(I)

[020] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; em que:

[021] X é N ou CR^3;

[022] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquil- de R^1

são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[023] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[024] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$, $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ e $BR^{j3}R^{k3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[025] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E independentemente selecionados;

[026] desde que, quando X for N e Cy^1 for heterocicloalquila com 4 a 14 membros, então, a heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^1 seja diferente de morfolinila não substituída;

[027] desde que Cy^1 não seja piridin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[028] desde que Cy^1 não seja pirimidin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados;

[029] desde que Cy^1 não seja quinolin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 substituintes R^E independentemente selecionados;

[030] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[031] cada um dentre R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[032] ou qualquer R^{c1} e qualquer R^{d1} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[033] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[034] ou qualquer R^{c3} e qualquer R^{d3} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído

por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[035] cada um dentre R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[036] cada um dentre R^{e1}, R^{e2} e R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[037] cada um dentre R^{f2}, R^{g2}, R^{f3} e R^{g3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[038] cada um dentre R^{h2}, R^{i2}, R^{h3} e R^{i3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros,

heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[039] cada um dentre R^{j2}, R^{k2}, R^{j3} e R^{k3} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[040] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[041] ou qualquer R^{j3} e qualquer R^{k3} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[042] cada um dentre R^B, R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros,

heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^B, R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[043] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[044] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[045] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-}

$_{14}$ arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterociclo-alquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[046] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[047] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[048] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[049] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[050] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente

substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[051] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[052] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a

14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[053] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[054] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[055] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[056] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[057] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[058] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[059] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[060] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$,

$OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[061] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[062] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[063] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila

com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[064] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[065] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[066] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[067] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[068] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de

B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[069] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[070] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6}

alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[071] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[072] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[073] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[074] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6}

alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[075] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[076] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[077] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[078] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[079] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[080] Em algumas modalidades,

[081] X é N ou CR^3;

[082] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}

alquinila e C_{1-6} haloalquila;

[083] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[084] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$,

$NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$, $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ e $BR^{j3}R^{k3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[085] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E independentemente selecionados;

[086] desde que, quando X for N e Cy^1 for heterocicloalquila com 4 a 14 membros, então, a heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^1 seja diferente de morfolinila não substituída;

[087] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[088] cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-}

$_{14}$ aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[089] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[090] ou qualquer R^{c3} e qualquer R^{d3} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[091] cada um dentre R^{b2} e R^{b3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[092] cada um dentre R^{e2} e R^{e3} é independentemente selecionado

dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[093] cada um dentre R^{f2}, R^{g2}, R^{f3} e R^{g3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[094] cada um dentre R^{h2}, R^{i2}, R^{h3} e R^{i3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[095] cada um dentre R^{j2}, R^{k2}, R^{j3} e R^{k3} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[096] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[097] ou qualquer R^{j3} e qualquer R^{k3} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente

substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[098] cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[099] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a

14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0100] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0101] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0102] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0103] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0104] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0105] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0106] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0107] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$,

$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0108] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0109] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0110] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14

membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0111] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0112] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0113] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0114] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0115] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de

B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0116] cada R^I é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0117] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6}

alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0118] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0119] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0120] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0121] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0122] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0123] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0124] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0125] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$,

$NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0126] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0127] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0128] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14

membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0129] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0130] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0131] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0132] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0133] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente

substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0134] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0135] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0136] Em algumas modalidades,

[0137] X é CR^3;

[0138] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquil- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0139] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-}

$_{14}$ aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0140] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$, $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ e $BR^{j3}R^{k3}$, em que a

C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[0141] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0142] desde que Cy^1 não seja piridin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0143] desde que Cy^1 não seja pirimidin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0144] desde que Cy^1 não seja quinolin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0145] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0146] cada um dentre R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em

que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0147] ou qualquer R^{c1} e qualquer R^{d1} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0148] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0149] ou qualquer R^{c3} e qualquer R^{d3} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0150] cada um dentre R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e

(heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0151] cada um dentre R^{e1}, R^{e2} e R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0152] cada um dentre R^{f2}, R^{g2}, R^{f3} e R^{g3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0153] cada um dentre R^{h2}, R^{i2}, R^{h3} e R^{i3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0154] cada um dentre R^{j2}, R^{k2}, R^{j3} e R^{k3} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0155] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de

B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0156] ou qualquer R^{j3} e qualquer R^{k3} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0157] cada um dentre R^B, R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^B, R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0158] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0159] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0160] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcio-

nalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0161] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0162] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0163] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0164] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0165] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0166] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0167] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0168] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0169] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0170] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0171] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0172] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0173] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0174] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0175] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{l} são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0176] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0177] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0178] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0179] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0180] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0181] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0182] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0183] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0184] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila,

C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0185] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0186] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0187] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0188] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0189] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0190] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0191] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0192] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0193] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0194] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0195] Em algumas modalidades,

[0196] X é CR^3;

[0197] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila;

[0198] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14

membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0199] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$, $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ e $BR^{j3}R^{k3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros,

C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[0200] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionados;

[0201] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0202] cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0203] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0204] ou qualquer R^{c3} e qualquer R^{d3} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0205] cada um dentre R^{b2} e R^{b3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0206] cada um dentre R^{e2} e R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0207] cada um dentre R^{f2}, R^{g2}, R^{f3} e R^{g3} é independentemente se-

lecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0208] cada um dentre R^{h2}, R^{i2}, R^{h3} e R^{i3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0209] cada um dentre R^{j2}, R^{k2}, R^{j3} e R^{k3} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0210] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0211] ou qualquer R^{j3} e qualquer R^{k3} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0212] cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^M, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN,

NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^D, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0213] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados ;

[0214] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com

5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0215] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0216] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0217] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0218] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0219] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0220] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0221] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0222] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0223] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0224] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0225] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0226] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0227] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0228] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0229] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0230] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila,

C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0231] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0232] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0233] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0234] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0235] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0236] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0237] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0238] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0239] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e

(heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0240] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0241] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0242] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0243] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0244] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0245] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0246] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0247] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0248] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14}

cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0249] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0250] Em algumas modalidades:

[0251] X é N;

[0252] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquil- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0253] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$,

$C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0254] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0255] desde que, quando Cy^1 for heterocicloalquila com 4 a 14 membros, então, a heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^1 seja diferente de morfolinila não substituída;

[0256] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0257] cada um dentre R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6}

alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0258] ou qualquer R^{c1} e qualquer R^{d1} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0259] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0260] cada um dentre R^{b1} e R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0261] cada um dentre R^{e1} e R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0262] cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0263] cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0264] cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0265] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0266] cada um dentre R^B, R^C, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14

membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^B, R^C, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0267] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0268] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0269] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0270] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0271] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0272] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0273] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0274] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0275] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e

(heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0276] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0277] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0278] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0279] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0280] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0281] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0282] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0283] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0284] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo,

oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0285] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou

4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0286] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0287] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0288] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0289] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-

C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0290] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0291] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0292] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0293] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros,

heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0294] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0295] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0296] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-}

$_{14}$ arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterociclo-alquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0297] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0298] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0299] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0300] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0301] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0302] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH,

halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0303] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0304] Em algumas modalidades:

[0305] X é N;

[0306] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila;

[0307] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-

C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0308] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionados;

[0309] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0310] cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0311] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0312] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0313] cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0314] cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0315] cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0316] cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0317] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0318] cada um dentre R^C, R^E, R^M, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0319] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0320] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0321] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcio-

nalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0322] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0323] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0324] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0325] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0326] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0327] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0328] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0329] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0330] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0331] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0332] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0333] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0334] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0335] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0336] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{l} são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0337] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0338] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0339] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0340] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0341] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0342] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0343] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0344] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0345] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila,

C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0346] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0347] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0348] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0349] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0350] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0351] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0352] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0353] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0354] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0355] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0356] Em algumas modalidades,

[0357] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$,

$NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$;

[0358] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0359] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

[0360] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-.

[0361] Em algumas modalidades,

[0362] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$,

$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$;

[0363] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0364] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

[0365] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-.

[0366] Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di-C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonila, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di-C_{1-6} alquilaminossulfonila e C_{1-6} alquilsulfonilamino; em que a referida C1-6 alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 halogênios independentemente selecionados.

[0367] Em algumas modalidades, cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenil, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{I} independentemente selecionados;

[0368] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{I} independentemente selecionados;

[0369] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0370] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7

membros)-C_{1-6} alquila-;

[0371] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenil-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila 5 ou 6 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 7 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0372] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi; e

[0373] cada R^{I} é D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di-C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonila, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di-C_{1-6} alquilaminossulfonila e C_{1-6} alquilsulfonilamino.

[0374] Em algumas modalidades, cada R^{I} e R^{J} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di-C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonila, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di-C_{1-6} alquilaminossulfonila e C_{1-6} alquilsulfonilamino; e

[0375] cada R^{K} é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila.

[0376] Em algumas modalidades:

[0377] X é N;

[0378] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1},

$C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquil- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0379] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0380] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0381] desde que, quando Cy^1 for heterocicloalquila com 4 a 14 membros, então, a heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^1 seja diferente de morfolinila não substituída;

[0382] desde que Cy^1 não seja piridin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0383] desde que Cy^1 não seja pirimidin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0384] desde que Cy^1 não seja quinolin-4-ila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0385] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0386] cada um dentre R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente

substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0387] ou qualquer R^{c1} e qualquer R^{d1} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0388] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0389] cada um dentre R^{b1} e R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0390] cada um dentre R^{e1} e R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-}

$_{14}$ aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0391] cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0392] cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0393] cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0394] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0395] cada um dentre R^B, R^C, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$,

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^B, R^C, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0396] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0397] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente

selecionados;

[0398] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0399] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0400] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0401] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0402] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0403] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0404] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0405] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-deR^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0406] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0407] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0408] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0409] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0410] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0411] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0412] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0413] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila

com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0414] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0415] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0416] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0417] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0418] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0419] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0420] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0421] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0422] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0423] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0424] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0425] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0426] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0427] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0428] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0429] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0430] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0431] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4

a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0432] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0433] Em algumas modalidades:

[0434] X é N;

[0435] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila;

[0436] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0437] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14

membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionados;

[0438] desde que, quando Cy^1 for heterocicloalquila com 4 a 14 membros, então, a heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^1 seja diferente de morfolinila não substituída;

[0439] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0440] cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0441] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0442] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0443] cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0444] cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0445] cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0446] cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0447] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0448] cada um dentre R^C, R^E, R^M, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0449] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0450] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0451] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcio-

nalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0452] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0453] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0454] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0455] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0456] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0457] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0458] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0459] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0460] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

[0461] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0462] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0463] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0464] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0465] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0466] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{l} são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0467] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0468] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0469] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0470] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0471] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0472] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0473] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0474] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0475] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila,

C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0476] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0477] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0478] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0479] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0480] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0481] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0482] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0483] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0484] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0485] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0486] Em algumas modalidades:

[0487] X é N;

[0488] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila;

[0489] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14

membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0490] Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila ou heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionado;

[0491] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0492] cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6}

alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0493] ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0494] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0495] cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0496] cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0497] cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0498] cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0499] ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0500] cada um dentre R^C, R^E, R^M, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$,

$NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0501] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0502] ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0503] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0504] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0505] cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0506] cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0507] cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0508] ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0509] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0510] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0511] ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0512] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{l} independentemente selecionados;

[0513] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH,

CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0514] cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0515] cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0516] cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0517] ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0518] cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$,

$C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0519] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0520] ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros

ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0521] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0522] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0523] cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0524] cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0525] cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0526] ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0527] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0528] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0529] ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0530] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0531] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

[0532] cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

[0533] cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

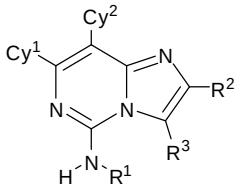
[0534] cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0535] ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0536] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

[0537] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

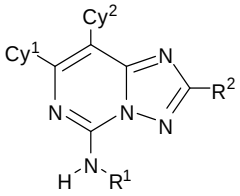
[0538] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

[0539] ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0540] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):



(III)

[0541] ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0542] Em algumas modalidades, Cy^1 é C_{6-14} arila, em que a C_{6-14} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0543] Em algumas modalidades, Cy^1 é C_{3-14} cicloalquila, em que a C_{3-14} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0544] Em algumas modalidades, Cy^1 é heteroarila com 5 a 14 membros, em que a heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0545] Em algumas modalidades, Cy^1 é heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0546] Em algumas modalidades, Cy^1 é C_{6-10} arila, em que a C_{6-10} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0547] Em algumas modalidades, Cy^1 é C_{3-7} cicloalquila, em que a C_{3-7} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0548] Em algumas modalidades, Cy^1 é heteroarila com 5 a 10 membros, em que a heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0549] Em algumas modalidades, Cy^1 é heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a heterocicloalquila com 4 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0550] Em algumas modalidades, Cy^1 é fenila ou heteroarila com 5 a 10 membros, em que a fenila ou heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[0551] Em algumas modalidades, Cy^1 é fenila, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados, ou C_{7-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros em que a C_{7-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados, e

[0552] em que cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$,

e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0553] Em algumas modalidades, Cy^1 é selecionado dentre fenila, piridinila, furanila, benzofuranila e pirazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN e C_{1-3} alcóxi.

[0554] Em algumas modalidades, o Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre cianofenila, cianofluorofenila, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, metoxifenila, fluorofenila, piridinila, metilfuranila, benzofuranila e metil-*1H*-pirazolila.

[0555] Em algumas modalidades, o Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre cianofenila, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, metoxifenila, fluorofenila, piridinila, metilfuranila, benzofuranila e metil-*1H*-pirazolila.

[0556] Em algumas modalidades, Cy^1 é selecionado dentre 2-cianofenila, 3-cianofenila, 3-ciano-2-fluorofenila, 2,3-di-hidro -1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, 3-metoxifenila, 2-fluorofenila, piridin-4-ila, 2-metilfuran-3-ila, benzofuran-2-ila e 1-metil-*1H*-pirazol-4-ila.

[0557] Em algumas modalidades, o Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2-cianofenila, 3-cianofenila, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, 3-metoxifenila, 2-fluorofenila, piridina-4-ila, 2-metilfuran-3-ila, benzofuran-2-ila e 1-metil-1*H*-pirazol-4-ila.

[0558] Em algumas modalidades, o Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre 3-cianofenila e fenila.

[0559] Em algumas modalidades, Cy^1 é 3-cianofenila.

[0560] Em algumas modalidades, Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{4-14} cicloalquila,

heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros em que a C_{6-14} arila, C_{4-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0561] Em algumas modalidades, Cy^2 é C_{6-14} arila, em que a C_{6-14} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0562] Em algumas modalidades, Cy^2 é C_{3-14} cicloalquila, em que a C_{3-14} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0563] Em algumas modalidades, Cy^2 é heteroarila com 5 a 14 membros, em que a heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0564] Em algumas modalidades, Cy^2 é heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0565] Em algumas modalidades, Cy^2 é C_{6-10} arila, em que a C_{6-10} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0566] Em algumas modalidades, Cy^2 é C_{3-7} cicloalquila, em que a C_{3-7} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0567] Em algumas modalidades, Cy^2 é heteroarila com 5 a 10 membros, em que a heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0568] Em algumas modalidades, Cy^2 é heterocicloalquila com 4 a

10 membros, em que a heterocicloalquila com 4 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0569] Em algumas modalidades, Cy^2 é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros;

[0570] em que a heteroarila com 5 a 10 membros e a heterocicloalquila com 5 a 10 membros compreendem, cada uma, um, dois ou três átomos de nitrogênio como heteroátomos formadores de anel, em que um dentre o um ou mais átomos de nitrogênio é opcionalmente um N-óxido, e em que um átomo de carbono formador de anel é opcionalmente substituído por oxo; e

[0571] em que a C_{3-6} cicloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituas por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquil-OH, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0572] Em algumas modalidades, Cy^2 é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros;

[0573] em que a heteroarila com 5 a 10 membros e a heterocicloalquila com 5 a 10 membros compreendem, cada uma, um ou dois átomos de nitrogênio como heteroátomos formadores de anel, em que um dentre o um ou mais átomos de nitrogênio é opcionalmente um N-óxido, e em que um átomo de carbono formador de anel é opcionalmente substituído por oxo; e

[0574] em que a C_{3-6} cicloalquila, C_6-arila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituas por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0575] Em algumas modalidades, Cy^2 é selecionado dentre piridinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, piridina-N-óxido, oxo-di-hidropiridinila, fenila, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazinila, pirazolila, pirimidinila, quinolinila, oxazolila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila e triazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquil-OH, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0576] Em algumas modalidades, Cy^2 é selecionado dentre piridinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, piridina-N-óxido, oxo-di-hidropiridinila, fenila, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazinila, pirazolila, pirimidinila, quinolinila, oxazolila e 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0577] Em algumas modalidades, Cy^2 é selecionado dentre piridinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, piridina-N-óxido, oxo-di-hidropiridinila, fenila, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ila, pirazolila, pirimidinila e 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0578] Em algumas modalidades, Cy^2 é ciclopropila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

[0579] Em algumas modalidades, o Cy^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2,6-dimetilpiridin-4-ila, piridin-4-ila, 2-metilpiridin-4-ila, 1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila, 1-carbamoilpiperidin-4-ila, 2-metoxipiridin-4-ila, 2-metóxi-6-metilpiridin-4-ila, 2,6-dimetilpiridin-4-il-1-óxido, 1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 3-metilpiridin-4-ila, 3-fluoropiridin-4-ila, 3-cloropiridina-4-ila, 3-metoxipiridin-4-ila, 3-cianopiri-

din-4-ila, 4-carbamoilfenila, pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ila, 5-metil-1H-pirazol-4-ila, 1-etil-1H-pirazol-5-ila, 1-isopropil-1H-pirazol-5-ila, 1-propil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-4-ila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, quinolin-5-ila, 5-fluoropirimidin-4-ila, oxazol-5-ila, 4-metiloxazol-5-ila, 4-etiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ila e ciclopropila.

[0580] Em algumas modalidades, o Cy^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2,6-dimetilpiridin-4-ila, piridin-4-ila, 2-metilpiridin-4-ila, 1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila, 1-carbamoilpiperidin-4-ila, 2-metoxipiridin-4-ila, 2-metóxi-6-metilpiridin-4-ila, 2,6-dimetilpiridin-4-il-1-óxido, 1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 3-metilpiridin-4-ila, 3-fluoropiridin-4-ila, 3-cloropiridina-4-ila, 3-metoxipiridin-4-ila, 3-cianopiridin-4-ila, 4-carbamoilfenila, pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ila, 5-metil-1H-pirazol-4-ila, 1-etil-1H-pirazol-5-ila, 1-isopropil-1H-pirazol-5-ila, 1-propil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-4-ila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, quinolin-5-ila, 5-fluoropirimidin-4-ila, 4-metiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-ila e ciclopropila.

[0581] Em algumas modalidades, o Cy^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2,6-dimetilpiridin-4-ila, piridin-4-ila, 2-metilpiridin-4-ila, 1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila, 1-carbamoilpiperidin-4-ila, 2-metoxipiridin-4-ila, 2,6-dimetilpiridin-4-il-1-óxido, 1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 3-metilpiridin-4-ila, 3-fluoropiridin-4-ila, 3-cloropiridin-4-ila, 3-metoxipiridin-4-ila, 3-cianopiridin-4-ila, 4-carbamoilfenila, pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ila, 5-metil-1H-pirazol-4-ila, 1-etil-1H-pirazol-5-ila, 1-isopropil-1H-pirazol-5-ila, 1-propil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-4-ila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila e ciclopropila.

[0582] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14}

cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados.

[0583] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 8 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 8 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ e $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, em que a C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 8 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 8 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados.

[0584] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e heteroarila com 5 a 8 membros, em que a heteroarila com 5 a 8 membros é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^B independentemente selecionados.

[0585] Em algumas modalidades, R^1 é H, C_{1-6} alquila ou uma heteroarila com 5 a 8 membros

[0586] Em algumas modalidades, R^1 é H ou C_{1-6} alquila.

[0587] Em algumas modalidades, R^1 é H ou C_{1-3} alquila.

[0588] Em algumas modalidades, R^1 é H, etila ou nicotinonitrila.

[0589] Em algumas modalidades, R^1 é H ou etila.

[0590] Em algumas modalidades, R^1 é H.

[0591] Em algumas modalidades, R^1 é heteroarila com 5 a 8 membros que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^B independentemente selecionados.

[0592] Em algumas modalidades, R^1 é heteroarila com 5 a 8 membros.

[0593] Em algumas modalidades, R^1 é piridila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^B.

[0594] Em algumas modalidades, R^1 é piridila que é opcionalmente substituída por ciano.

[0595] Em algumas modalidades, R^1 é nicotinonitrila.

[0596] Em algumas modalidades, R^1 é 3-cianopiridila.

[0597] Em algumas das modalidades, R^2 é selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$,

$OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados; e

[0598] em que a C_{1-6} alquila é substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0599] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ e $NR^{c2}R^{d2}$, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^C independentemente selecionados; e

[0600] em que a C_{1-6} alquila é substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0601] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ e $NR^{c2}R^{d2}$, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-

C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0602] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0603] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0604] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14}aril-C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros), -C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a2}, $NR^{c2}R^{d2}$,

$C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0605] Em algumas das modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$,$C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0606] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14}aril-C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros), -C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a2}, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0607] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros,

heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0608] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0609] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, fenila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 10 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 10 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 10 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 10 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^C independentemente selecionados. Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, fenila, heteroarila com 5 ou 6 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a fenila e heteroarila 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^C independentemente selecionados.

[0610] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, C(O)OEt, $CONH_2$ e C(O)NHEt.

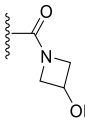
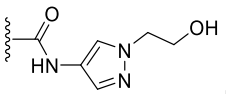
[0611] Em algumas modalidades, R^2 selecionado dentre fenila e heteroarila com 5 ou 6 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por C(O)OMe.

[0612] Em algumas modalidades, o R^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre piridinilmetila, hidróxi(fenil)metila, hidroxietilamino(fenil)etila, ciclo-hexilmetila, fluorobenzila, hidróxi(fluorofenil)metila, (metilpiridinil)metila, (fluoropiridinil)metila, (trifluorometilpiridinil)metila, ((hidroximetil) piridinil)metila, (metoxipiridinil)metila, (metilpirazolil)benzila, (metilpirazolil)metila, benzoisoxazolilmetila, (metilindazolil)metila, (hidroxiazetidinil)metila, benzoíla, fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuranila, fenil(piridinilóxi)metila, fluoro ((fluoro-hidroxipirrolidinil)metil)benzila, ((carboxipiperidinil)metil)fluorobenzila, fluoro((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, ((dioxoimidazolidinil)metil)fluorobenzila, (difluorofenil)(hidróxi)metila, (piridinil-1H-tetrazolil)metila, (pirazolil-1H-tetrazolil)metila, (tiazolil-1H-tetrazolil)metila, (metiltrifluorometilpirazolil)metil, ((1,1-dioxidoisotiazolidinil)metil)fluorobenzila, ((metil-2,5-dioxoimidazolidinil)metil)benzila e (cianofenóxi)metila.

[0613] Em algumas modalidades, o R^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre piridinilmetila, hidróxi(fenil)metila, hidroxietilamino(fenil)etila, ciclo-hexilmetila, fluorobenzila, hidróxi(fluorofenil)metila, (metilpiridinil)metila, (fluoropiridinil)metila, (metoxipiridinil)metila, (metilpirazolil)benzila, benzoisoxazolilmetila, (metilindazolil)metila, (hidroxiazetidinil)metila, benzoíla, fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuranila, fenil(piridinilóxi)metila, fluoro ((fluoro-hidroxipirrolidinil)metil)benzila, ((carboxipiperidinil)metil)fluorobenzila, fluoro((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, ((dioxoimidazolidinil)metil)fluorobenzila e (difluorofenil)(hidróxi)metila.

[0614] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre piridinilmetila, hidróxi(fenil)metila, hidroxietilamino(fenil)etila, ciclo-hexilmetila,

fluorobenzila, hidróxi(fluorofenil)metila, (metilpiridinil)metila, (fluoropiridinil)metila, (metoxipiridinil)metila, (metilpirazolil)benzila, benzoisoxazolilmetila, (metilindazolil)metila, (hidroxiazetidinil)metila, benzoíla, fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuranila e fenil(piridiniióxi)metila.

[0615] Em algumas modalidades, R^2 é  ou .

[0616] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre piridin-2-ilmetila, hidróxi(fenil)metila, (2-hidroxietilamino)(fenil)metila, ciclo-hexilmetila, 2-fluorobenzila, (2-fluorofenil)(hidróxi)metila, (6-metilpiridin-2-il)metila, (3-fluoropiridin-2-il)metila, (3-metoxipiridin-2-il)metila, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzila, benzo[d]isoxazol-3-ilmetila, (1-metil-1H-indazol-3-il)metila, (3-hidroxiazetidin-1-il)metila, benzoíla, 1-fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuran-3-ila, fenil(piridin-2-iióxi)metila, 2-fluoro-6-(((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzila, 2-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, 2-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, (2,6-difluorofenil)(hidróxi)metila, (5-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(1H-pirazol-1-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(tiazol-4-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metila, (3-metilpiridin-2-il)metila, 2-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzila, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metila, (3-(hidroximetil)piridin-2-il)metila, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metila e (2-cianofenóxi)metila, (3-metilpiridin-2-il)metóxi, (6-metilpiridin-2-il)metóxi e ((3-metilpiridin-2-il)metil)amino.

[0617] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre piridin-2-ilmetila, hidróxi(fenil)metila, (2-hidroxietilamino)(fenil)metila, ciclo-hexilmetila, 2-fluorobenzila, (2-fluorofenil)(hidróxi)metila, (6-metilpiridin-2-

il)metila, (3-fluoropiridin-2-il)metila, (3-metoxipiridin-2-il)metila, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzila, benzo[d]isoxazol-3-ilmetila, (1-metil-1H-indazol-3-il)metila, (3-hidroxiazetidin-1-il)metila, benzoíla, 1-fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuran-3-ila, fenil(piridin-2-ilóxi)metila, 2-fluoro-6-(((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzila, 2-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, 2-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila e (2,6-difluorofenil)(hidróxi)metila.

[0618] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre piridin-2-ilmetila, hidróxi(fenil)metila, 2-hidroxietilamino)(fenil)metila, ciclo-hexilmetila, 2-fluorobenzila, 2-fluorofenil)(hidróxi)metila, 6-metilpiridin-2-il)metila, 3-fluoropiridin-2-il)metila, 3-metoxipiridin-2-il)metila, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzila, benzo[d]isoxazol-3-ilmetila, 1-metil-1H-indazol-3-il)metila, 3-hidroxiazetidin-1-il)metila, benzoíla, 1-fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuran-3-ila e fenil(piridin-2-ilóxi)metila.

[0619] Em algumas modalidades, R^{a2} é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0620] Em algumas modalidades, R^{b2} é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^G independentemente selecionados.

[0621] Em algumas modalidades, R^{c2} e R^{d2} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C_{1-6} alquila, heteroarila com 5 a 14 membros e C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, heteroarila com 5 a 14 membros e C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^G independentemente selecionados.

[0622] Em algumas modalidades, cada R^G é independentemente

selecionado dentre CN, OR^{a4} e C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0623] Em algumas modalidades, cada R^C é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, (heterocicloalquil com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a4}, $C(O)OR^{a4}$ e $NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, heteroarila com 5 a 14 membros e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0624] Em algumas modalidades, cada R^C é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, (heterocicloalquil com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a4}, $C(O)OR^{a4}$ e $NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, heteroarila com 5 a 14 membros e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0625] Em algumas modalidades, R^{a4} é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros.

[0626] Em algumas modalidades, cada um dentre R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquil é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

[0627] Em algumas modalidades, cada R^H é independentemente selecionado dentre halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OR^{a5}, $C(O)OR^{a5}$ e $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$.

[0628] Em algumas modalidades, cada um dentre R^{a5} e R^{c5} é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0629] Em algumas modalidades, R^{b5} é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0630] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado dentre H, D,

halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterociclo-alquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{f3})(OR^{g3})$, $P(O)(OR^{f3})(OR^{g3})$, $B(OR^{h3})_2$ e $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterociclo-alquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterociclo-alquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- of R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados.

[0631] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado dentre H, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^D independentemente selecionados.

[0632] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado dentre H, C_{1-3} alquila, halo, CN, morfolinometila, 4-etoxifenila, 2-hidroxietóxi e piridinila.

[0633] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado dentre H, metila, bromo, CN, morfolinometila, 4-etoxifenila, 2-hidroxietóxi e piridinila.

[0634] Em algumas modalidades, X é CR^3; e R^1 é H ou C_{1-6} alquila.

[0635] Em algumas modalidades, X é CR^3; e R^1 é H ou C_{1-3} alquila.

[0636] Em algumas modalidades,

[0637] X é CR^3;

[0638] R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0639] R^2 é selecionado dentre H, D, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0640] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[0641] Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados ou C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0642] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0643] cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a

14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0644] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0645] cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0646] cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0647] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0648] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0649] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0650] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0651] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0652] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

[0653] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0654] cada R^I é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ e $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0655] cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0656] cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

[0657] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0658] cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ e $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0659] cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0660] cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

[0661] cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0662] cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

[0663] em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

[0664] Em algumas modalidades,

[0665] X é CR^3;

[0666] R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0667] R^2 é selecionado dentre H, D, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0668] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[0669] Cy^1 é fenila, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados; ou Cy^1 é C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0670] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0671] cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} são, cada uma,

opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0672] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0673] cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0674] cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0675] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0676] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0677] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0678] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; e

[0679] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0680] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

[0681] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0682] Em algumas modalidades,

[0683] X é CR^3;

[0684] R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0685] R^2 é selecionado dentre H, D, C_{6-10} arila, heteroarila com 5 a 10 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0686] R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} arila, heteroarila com 5 a 10 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[0687] Cy^1 é fenila, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados; ou Cy^1 é C_{10} arila, heterocicloalquila com 4 a 10 membros ou heteroarila com 5 a 10 membros, em que a C_{10} arila, heterocicloalquila com 4 a 10 membros e heteroarila com 5 a 10 membros de Cy^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0688] Cy^2 é C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros ou heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0689] cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0690] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0691] cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0692] cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila,

heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0693] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0694] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0695] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0696] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,

$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; e

[0697] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0698] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros; e

[0699] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0700] Em algumas modalidades,

[0701] X é N;

[0702] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e uma heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila e uma heteroarila com 5 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0703] R^2 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$,$C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0704] Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados ou C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4

substituintes R^E independentemente selecionados;

[0705] Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0706] cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0707] cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0708] cada um dentre R^B, R^C, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,

C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^B, R^C, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0709] cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0710] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0711] cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4

substituintes R^H independentemente selecionados;

[0712] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

[0713] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; e

[0714] cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0715] cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

[0716] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0717] Em algumas modalidades,

[0718] X é N;

[0719] R^1 é H ou uma heteroarila com 5 a 14 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0720] R^2 é selecionado dentre C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, e $NR^{c2}R^{d2}$, em que a C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0721] Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados; e

[0722] Cy^2 é heteroarila com 5 a 14 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^F independentemente selecionados.

[0723] Em algumas modalidades,

[0724] X é N;

[0725] R^1 é H ou uma heteroarila com 5 a 14 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0726] cada R^B é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, CN, NO_2 e OH;

[0727] R^2 é selecionado dentre C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, e $NR^{c2}R^{d2}$, em que a C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0728] cada um dentre R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila e C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila- de R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0729] cada R^C é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^C é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0730] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila e heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0731] cada R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH;

[0732] Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0733] cada R^E é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH;

[0734] Cy^2 é heteroarila com 5 a 14 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0735] cada R^F é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, CN, NO_2, e OR^{a4}, em que a C_{1-6} alquila e C_{2-6} alquenila de R^F são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0736] cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi; e

[0737] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH.

[0738] Em algumas modalidades,

[0739] X é N;

[0740] R^1 é H ou uma heteroarila com 5 a 10 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0741] cada R^B é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, CN, NO_2 e OH;

[0742] R^2 é selecionado dentre C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com

4 a 10 membros, C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 10 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 10 membros)-C_{1-6} alquila-, e $NR^{c2}R^{d2}$, em que a C_{1-6} alquila, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 10 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 10 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados;

[0743] cada um dentre R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila e C_{6-10} aril-C_{1-6} alquila- de R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^G independentemente selecionados;

[0744] cada R^C é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^{a4}, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros de R^C é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0745] cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila e heteroarila com 5 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e heteroarila com 5 a 10 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0746] cada R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH;

[0747] Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^E independentemente selecionados;

[0748] cada R^E é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH;

[0749] Cy^2 é heteroarila com 5 a 10 membros opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^F independentemente selecionados;

[0750] cada R^F é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, CN, NO_2, e OR^{a4}, em que a C_{1-6} alquila e C_{2-6} alquenila de R^F são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados;

[0751] cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi; e

[0752] cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2 e OH.

[0753] Em algumas modalidades,

[0754] X é N;

[0755] R^1 é H ou nicotinonitrila;

[0756] R^2 é piridinilmetila, hidróxi(fenil)metila, hidroxietilamino(fenil)etila, ciclo-hexilmetila, fluorobenzila, hidróxi(fluorofenil)metila, metilpiridinilmetila, fluoropiridinilmetila, metoxipiridinilmetila, metilpirazolilbenzil-benzoisoxazolilmetila, metilindazolilmetila, hidroxiazetidinilmetila, benzo[ila, fenilciclopropila, ciano(fenil)metilamino, tetra-hidrofuranila ou fenil(piridin-2-ilóxi)metila;

[0757] Cy^1 é cianofenila; e

[0758] Cy^2 é pirimidinila, etilpirazolil propilpirazolila, quinolinila, fluoropirimidinila, piridinila, metilpiridinila, metóxi-metilpiridinila, pirazolopiridazinila, metiloxazolila, hidroximetil-metiloxazolila ou metoximetil-metiloxazolila.

[0759] Em algumas modalidades,

[0760] X é N;

[0761] R^1 é H;

[0762] R^2 é selecionado dentre piridin-2-ilmetila, hidróxi(fenil)metila, (2-hidroxietilamino)(fenil)metila, ciclo-hexilmetila, 2-fluorobenzila, (2-fluorofenil)(hidróxi)metila, (6-metilpiridin-2-il)metila, (3-fluoropiridin-2-

il)metila, (3-metoxipiridin-2-il)metila, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzila, benzo[d]isoxazol-3-ilmetila, (1-metil-1H-indazol-3-il)metila, (3-hidroxiazetidin-1-il)metila, benzoíla, 1-fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuran-3-ila, fenil(piridin-2-ilóxi)metila, 2-fluoro-6-(((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzila, 2-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, 2-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, (2,6-difluorofenil)(hidróxi)metila, (5-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(1H-pirazol-1-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(tiazol-4-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metila, (3-metilpiridin-2-il)metila, 2-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzila, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metila, (3-(hidroximetil)piridin-2-il)metila, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metila e (2-cianofenóxi)metila, (3-metilpiridin-2-il)metóxi, (6-metilpiridin-2-il)metóxi e ((3-metilpiridin-2-il)metil)amino;

[0763] Cy^1 é cianofenila; e

[0764] Cy^2 é selecionado dentre 2,6-dimetilpiridin-4-ila, piridin-4-ila, 2-metilpiridin-4 -ila, 1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila, 1-carbamoilpiperidin-4-ila, 2-metoxipiridin-4-ila, 2-metóxi-6-metilpiridin-4-ila, 2,6-dimetilpiridin-4-il-1-óxido, 1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 3-metilpiridin-4-ila, 3-fluoropiridin-4-ila, 3-cloropiridina-4-ila, 3-metoxipiridin-4-ila, 3-cianopiridin-4-ila, 4-carbamoilfenila, pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ila, 5-metil-1H-pirazol-4-ila, 1-etil-1H-pirazol-5-ila, 1-isopropil-1H-pirazol-5-ila, 1-propil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-4-ila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, quinolin-5-ila, 5-fluoropirimidin-4-ila, oxazol-5-ila, 4-metiloxazol-5-ila, 4-etiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ila e ciclopropila.

[0765] Em algumas modalidades, o composto é o *(S)*-enantiômero de um dos compostos anteriores ou um sal farmaceuticamente aceitável

dos mesmos. Em algumas modalidades, o composto é o *(R)*-enantiômero de um dos compostos anteriores ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0766] Percebe-se adicionalmente que determinados recursos da invenção, que são, para clareza, descritos no contexto de modalidades separadas, podem ser também fornecidos em combinação numa única modalidade. Em contrapartida, várias características da invenção que são, por brevidade, descridas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

[0767] Em vários locais no presente relatório descritivo, substituintes de ligação divalentes são descritos. Entende-se especificamente que cada substituinte de ligação divalente pode incluir as formas tanto para frente quanto para trás do substituinte de ligação. Por exemplo, -NR(CR'R")$_n$- inclui tanto -NR(CR'R")$_n$- e -(CR'R")$_n$NR-. Quando a estrutura claramente exige um grupo de ligação, as variáveis de Markush listadas para este grupo são entendidas como sendo grupos de ligação.

[0768] O termo "com n membros" em que n é um número inteiro descreve tipicamente o número de átomos formadores de anel numa porção química em que o número de átomos formadores de anel é n. Por exemplo, piperidinila é um exemplo de um anel heterocicloalquila com 6 membros, pirazolila é um exemplo de um anel heteroarila com 5 membros, piridila é um exemplo de um anel heteroarila com 6 membros e 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquila com 10 membros.

[0769] Conforme usado no presente documento, o sintagma "opcionalmente substituído" significa não substituído ou substituído. Os substituintes são independentemente selecionados, e a substituição pode ser em qualquer posição quimicamente acessível. Conforme usado no presente documento, o termo "substituído" significa que um átomo de

hidrogênio é removido e substituído por um substituinte. Um único substituinte divalente, *por exemplo*, oxo, pode substituir dois átomos de hidrogênio. Deve ser entendido que a substituição num determinado átomo é limitada pela valência.

[0770] Conforme usado no presente documento, o sintagma “cada ‘variável’ é independentemente selecionado dentre” significa substancialmente o mesmo que “em cada ocorrência a partir da qual a ‘variável’ é selecionada”.

[0771] Ao longo das definições, o termo “C_{n-m}” indica uma faixa que inclui os pontos finais, em que n e m são números inteiros e indicam o número de carbonos. Os exemplos incluem C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-6} e similares.

[0772] Conforme usado no presente documento, o termo “C_{n-m} alquila”, empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo hidrocarboneto saturado que pode ser de cadeia reta ou ramificado, que tem n a m carbonos. Os exemplos de porções químicas alquila incluem, porém sem limitação, grupos químicos, tais como metila (Me), etila (Et), *n*-propila (*n*-Pr), isopropila (iPr), *n*-butila, *terc*-butila, isobutila, *sec*-butila; homólogos superiores, tais como 2-metil-1-butila, *n*-pentila, 3-pentila, *n*-hexila, 1,2,2-trimetilpropila e similares. Em algumas modalidades, o grupo alquila contém de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono ou 1 a 2 átomos de carbono.

[0773] Conforme usado no presente documento, “C_{n-m} alquenila” se refere a um grupo alquila que tem uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono e que tem n a m carbonos. Os grupos alquenila exemplificativos incluem, porém sem limitação, etenila, *n*-propenila, isopropenila, *n*-butenila, *sec*-butenila e similares. Em algumas modalidades, a porção química alquenila contém 2 a 6, 2 a 4 ou 2 a 3 átomos de carbono.

[0774] Conforme usado no presente documento, “C_{n-m} alquinila” se

refere a um grupo alquila que tem uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono e que tem n a m carbonos. Os grupos alquinila exemplificativos incluem, porém sem limitação, etinila, propin-1-ila, propin-2-ila e similares. Em algumas modalidades, a porção química alquinila contém 2 a 6, 2 a 4 ou 2 a 3 átomos de carbono.

[0775] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alcóxi", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo de fórmula-O-alquila, em que o grupo alquila tem n a m carbonos. Os grupos alcóxi exemplificativos incluem, porém sem limitação, metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, *n*-propóxi e isopropóxi), butóxi (por exemplo, *n*-butóxi e *terc*-butóxi) e similares. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono.

[0776] Conforme usado no presente documento, o termo “amino” se refere a um grupo de fórmula $–NH_2$.

[0777] Conforme usado no presente documento, o termo “arila”, empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo hidrocarboneto aromático, que pode ser monocíclico ou policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). O termo “C_{n-m} arila” se refere a um grupo arila que tem de n a m átomos de carbono de anel. Os grupos arila incluem, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, indanila e similares. Em algumas modalidades, os grupos arila têm de 5 a 14 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo arila tem de 5 a 10 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo arila é fenila ou naftila. Em algumas modalidades, o grupo arila é fenila.

[0778] Conforme usado no presente documento, “halo” se refere a F, Cl, Br ou I. Em algumas modalidades, um halo é F, Cl ou Br. Em algumas modalidades, um halo é F ou Cl. Em algumas modalidades, um halo é F. Em algumas modalidades, um halo é Cl.

[0779] Conforme usado neste documento, "C_{n-m} haloalcóxi" se refere a um grupo de fórmula –O-haloalquila que tem n a m átomos de carbono. Os grupos haloalcóxi exemplificativos incluem OCF_3 e OCF_2. Um grupo haloalcóxi exemplificativo é $OCHF_2$. Em algumas modalidades, o grupo haloalcóxi é fluorado apenas. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono.

[0780] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} haloalquila", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo alquila que tem um átomo de halogênio a 2s+1 átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes, em que "s" é o número de átomos de carbono no grupo alquila, em que o grupo alquila tem n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo haloalquila é fluorado apenas. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono. Os grupos haloalquila exemplificativos incluem CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 e similares.

[0781] Conforme usado neste documento, o termo "tio" se refere a um grupo de fórmula-SH.

[0782] Conforme usado no presente documento, o termo "carbamila" se refere a um grupo de fórmula -$C(O)NH_2$.

[0783] Conforme usado neste documento, o termo "carbonila", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo -C(O)-.

[0784] Conforme usado no presente documento, "cicloalquila" se refere a hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos, incluindo grupos alquila e alquenila ciclizados. Os grupos cicloalquila podem incluir grupos mono ou policíclicos (por exemplo, que têm 2, 3 ou 4 anéis fundidos), espirociclos e anéis em ponte (*por exemplo*, um grupo bicicloalquila em ponte). Os átomos de carbono formadores de anel de um grupo cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido (por exemplo,

C(O) ou C(S)). Estão também incluídas na definição de cicloalquila porções químicas que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel cicloalquila, por exemplo, derivados benzo ou tienila de ciclopentano, ciclo-hexano e similares. Um grupo cicloalquila contendo um anel aromático fundido pode ser ligado através de qualquer átomo de formação de anel, incluindo um átomo de formação de anel do anel aromático fundido. Os grupos cicloalquila podem ter 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 carbonos formadores de anel (isto é, C_{3-14}). Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-14} cicloalquila monocíclica ou bicíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{4-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é um C_{4-10} espirociclo ou cicloalquila em ponte (*por exemplo*, um grupo bicicloalquila em ponte). Os grupos cicloalquila exemplificativos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ciclo-heptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.1.1]heptanila, biciclo[2.2.2]octanila, espiro[3.3]heptanila similares. Em algumas modalidades, cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[0785] Conforme usado no presente documento, “heteroarila” se refere a um heterociclo aromático monocíclico ou policíclico (por exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fundidos) que tem pelo menos um membro de anel de heteroátomo selecionado dentre N, O, S e B. Em alguns modalidades, o anel heteroarila tem 1, 2, 3 ou 4 membros do anel de heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, qualquer N formador de anel numa porção química heteroarila pode ser um N-óxido. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica com 5 a 10 membros

que tem 1, 2, 3 ou 4 membros de anel de heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica com 5 ou 6 que tem 1, 2 ou 3 membros de anel de heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é um anel heteroarila com cinco membros ou seis membros. Um anel heteroarila com cinco membros é uma heteroarila com um anel que tem cinco átomos de anel em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de anel são independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila contém 3 a 14, 4 a 14, 3 a 7 ou 5 a 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem 1 a 4 heteroátomos formadores de anel, 1 a 3 heteroátomos formadores de anel, 1 a 2 heteroátomos formadores de anel ou 1 heteroátomo formador de anel. Quando o grupo heteroarila contém mais do que um membro de anel de heteroátomo, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes. Os grupos heteroarila exemplificativos incluem, porém sem limitação, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolila, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furani, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]tiazol, purina, triazina, tieno[3,2-b]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, 1,5-naftiridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina e similares.

[0786] Uma heteroarila com cinco membros é um grupo heteroarila que tem cinco átomos formadores de anel em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) dos átomos formadores de anel são independentemente selecionados dentre N, O, B e S. As heteroarilas de anel com cinco membros exemplificativas são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolils, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadi-

azolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila e 1,2-di-hidro-1,2-azaborina.

[0787] Um anel heteroarila com seis membros é uma heteroarila com um anel que tem seis átomos formadores de anel em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de anel são independentemente selecionados dentre N, O, S e B. As heteroarilas com seis membros exemplificativas são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

[0788] Conforme usado no presente documento, “heterocicloalquil” se refere a heterociclos monocíclicos ou policíclicos que têm pelo menos um anel não aromático (anel saturado ou parcialmente saturado), em que um ou mais dos átomos de carbono formadores de anel da heterocicloalquila são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre N, O, S e B, e em que os heteroátomos e átomos de carbono formadores de anel de um grupo heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais oxo ou sulfeto (por exemplo, C(O), S(O), C(S), ou $S(O)_2$, etc.). Os grupos heterocicloaquila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, que têm 2, 3 ou 4 anéis fundidos). São incluídos em heterocicloalquila grupos heterocicloalquila com 3 a 14, 4 a 14, 3 a 10, 4 a 10, 5 a 10, 4 a 7, 5 a 7, 5 a 6, 5 ou 6 membros monocíclicos e policíclicos. Grupos heterocicloalquila também podem incluir espirociclos e anéis em ponte (por exemplo, um anel bi-heterocicloalquila em ponte com 5 a 14 membros que tem um ou mais átomos de carbono formadores de anel substituídos por um heteroátomo independentemente selecionado dentre N, O, S e B). O grupo heterocicloalquila pode ser ligado através de um átomo de carbono de formação de anel ou um heteroátomo de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 2 ligações duplas.

[0789] Os grupos heterocicloalquila exemplificativos incluem pirrolidonila, pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranila, tetra-hidropirano, oxetanila, azetidinila, morfolinila, tiomorfolino, piperazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila, azepanila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, benzazapenp, azabiciclo[3.1.0]hexanila, diazabiciclo[3.1.0]hexanila, oxabiciclo[2.1.1]hexanila, azabiciclo[2.2.1]heptanila, diazabiciclo[2.2.1]heptanila, azabiciclo[3.1.1]heptanila, diazabiciclo[3.1.1]heptanila, azabiciclo[3.2.1]octanila, diazabiciclo[3.2.1]octanila, oxabiciclo[2.2.2]octanila, azabiciclo[2.2.2]octanila, azaadamantanila, diaza-adamantanila, oxa-adamantanila, azaspiro[3.3]heptanila, diazaspiro[3.3]heptanila, oxa-azaspiro[3.3]heptanila, azaspiro[3.4]octanila, diazaspiro[3.4]octanila, oxa-azaspiro[3.4]octanila, azaspiro[2.5]octanila, diazaspiro[2.5]octanila, azaspiro[4.4]nonanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-azaspiro[4.4]nonanila, azaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-diazaspiro[4.4]nonanila e similares. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila é pirrolidonila, pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranila, tetra-hidropurano, oxetanila, azetidinila, morfolinila, tiomorfolino, piperazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila ou azepanila.

[0790] Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 3 a 14 átomos formadores de anel, 4 a 14 átomos formadores de anel, 3 a 7 átomos formadores de anel ou 5 ou 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos, 1 ou 2 heteroátomos ou 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila é uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros monocíclica que tem 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B e que tem um ou mais

membros de anel oxidados. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila é uma heterocicloalquila com 4 a 10 membros monocíclica ou bicíclica que tem 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B e que tem um ou mais membros de anel oxidados.

[0791] Conforme usado no presente documento, um “grupo de ligação alquila” é um grupo de ligação alquila ramificado ou de cadeia reta bivalente (“grupo alquileno”). Por exemplo, “C_{o-p} cicloalquil-C_{n-m} alquila-”, “C_{o-p} aril-C_{n-m} alquila-”, “fenil-C_{n-m} alquil-”, “heteroaril-C_{n-m} alquila-” e “heterocicloalquil-C_{n-m} alquila-” contêm grupos de ligação alquila. Os exemplos de “grupos de ligação alquila” ou “grupos alquileno” incluem metileno, etan-1,1-di-ila, etan-1,2-di-ila, propan-1,3-dilila, propan-1,2-di-ila, propan-1,1-di-ila e similares.

[0792] Em certas partes, as definições ou modalidades se referem a anéis específicos (por exemplo, um anel azetidina, um anel piridina, etc.). A não ser que indicado de outro modo, estes anéis podem ser ligados a qualquer membro de anel contanto que a valência do átomo não seja excedida. Por exemplo, um anel azetidina pode ser ligado em qualquer posição do anel, em que o anel piridin-3-ila é ligado na posição 3.

[0793] Conforme usado no presente documento, o termo “oxo” se refere a um átomo de oxigênio (isto é, =O) como um substituinte divalente, formando um grupo carbonila quando ligado a um carbono (por exemplo, C=O ou C(O)), ou ligado a um heteroátomo de nitrogênio ou enxofre formando um grupo nitroso, sulfinila ou sulfonila.

[0794] Conforme usado no presente documento, o termo “independentemente selecionado dentre” significa que cada ocorrência de uma variável ou substituinte é independentemente selecionada em cada ocorrência da lista aplicável.

[0795] Os compostos descritos no presente documento podem ser

assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos a não ser que indicado de outro modo. Os compostos da presente divulgação que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas de materiais de partida opticamente inativos são conhecidos na técnica, tais como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas de C=N e similares podem também estar presentes nos compostos descritos no presente documento, e todos tais isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Os isômeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente divulgação são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Em algumas modalidades, o composto tem a configuração *(R)*. Em algumas modalidades, o composto tem a configuração *(S)*. As Fórmulas (*por exemplo*, Fórmula (I), (II), etc.) fornecidas no presente documento incluem estereoisômeros dos compostos.

[0796] A resolução de misturas racêmicas dos compostos pode ser executada por qualquer um dos inúmeros métodos conhecidos na técnica. Um método exemplificativo inclui recristalização fracionada usando um ácido de resolução quiral que é um ácido orgânico formador de sal opticamente ativo. Os agentes de separação adequados para métodos de recristalização fracionária são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos, tais como ácido canforsulfônico. Outros agentes de separação adequados para métodos de cristalização fracionária incluem formas estereoisomericamente puras de α-metilbenzilamina (por exemplo, formas *S* e *R* ou

formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclo-hexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexano e similares.

[0797] A separação de misturas racêmicas pode ser também executada por eluição numa coluna embalada com um agente de separação opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Uma composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por um versado na técnica.

[0798] Os compostos fornecidos no presente documento também incluem formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação única por uma ligação dupla adjacente juntamente com a migração concomitante de um próton. As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isomérica que têm a mesma fórmula empírica e carga total. Os tautômeros prototrópicos exemplificativos incluem pares de cetona – enol, pares de amida – ácido imídico, pares de lactam – lactim, pares de enamina – imina e formas anulares, em que um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H-1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol, 2-hidroxipiridina e 2-piridona e 1H- e 2H-pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente travadas numa forma por substituição apropriada.

[0799] Todos os compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser encontrados juntamente com outras substâncias, tais como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos), ou podem ser isolados.

[0800] Em algumas modalidades, a preparação de compostos pode envolver a adição de ácidos ou bases para efetuar, por exemplo, a catálise de uma reação desejada ou formação de formas de sal, tais como sais de adição de ácido.

[0801] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento, ou sais dos mesmos, estão substancialmente isolados. Entende-se por “substancialmente isolado” que o composto é pelo menos parcial ou substancialmente separados do ambiente no qual o mesmo foi formado ou detectado. A separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida nos compostos fornecidos no presente documento. A separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97% ou pelo menos cerca de 99% em peso dos compostos fornecidos no presente documento ou sal dos mesmos. Os métodos para isolar compostos e seus sais são rotina na técnica.

[0802] O termo “composto”, conforme usado no presente documento, destina-se a incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros e isótopos das estruturas representadas. Os compostos no presente documento identificados pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica particular se destinam a incluir outras formas tautoméricas, a menos que especificado de outra forma.

[0803] O sintagma "farmaceuticamente aceitável" é empregado no presente documento para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico do parecer, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excesso de toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurável com uma razão benefício/risco razoável.

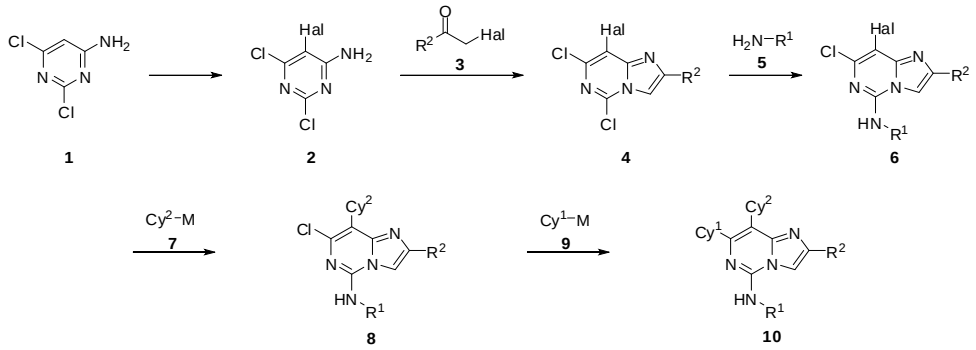
[0804] O presente pedido inclui, também, sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. Conforme usado no presente documento, “sais farmaceuticamente aceitáveis” se

referem a derivados dos compostos divulgados em que o composto progenitor é modificado convertendo-se uma porção química de base ou ácido existente em sua forma de sal. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, sais de ácido minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente divulgação incluem os sais não tóxicos convencionais do composto original formado, por exemplo, de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente divulgação podem ser sintetizados a partir do composto original que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo-se as formas de base ou ácido livres destes compostos com uma quantidade estoiquiométrica do ácido ou base apropriada em água ou num solvente orgânico ou numa mistura dos dois; de modo geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol ou butanol) ou acetonitrila (ACN) são preferenciais. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada um dos quais é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

SÍNTESE

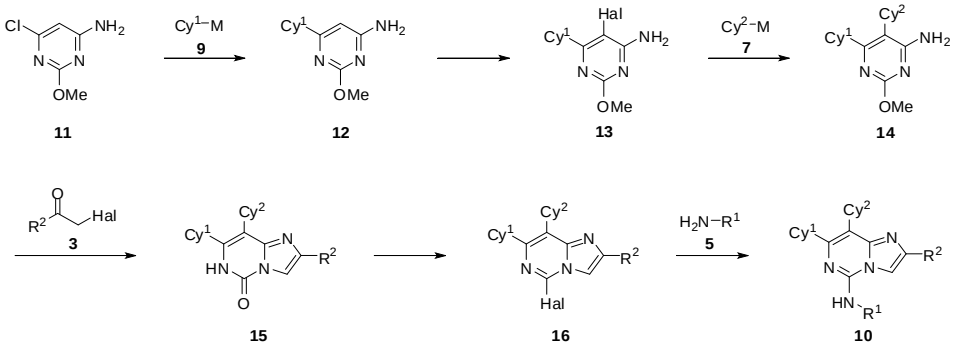
[0805] Conforme será entendido por aqueles versados na técnica, os compostos fornecidos no presente documento, incluindo sais e estereoisômeros dos mesmos, podem ser preparados usando técnicas de síntese orgânica conhecidas e podem ser sintetizados de acordo com qualquer uma das inúmeras vias sintéticas possíveis.

ESQUEMA 1



[0806] O composto de fórmula 10 pode ser preparado por meio da via sintética, conforme descrito no Esquema 1. O material de partida 1 comercialmente disponível pode passar por uma reação de halogenação, tal como substituição aromática eletrofílica (S_EAr), com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), para proporcionar o composto 2 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). A condensação do composto 2 com um aduto de carbonila de fórmula 3 a uma temperatura elevada pode gerar o composto bicíclico 4. O deslocamento seletivo de cloreto do composto 4 por meio de substituição nucleofílica ou uma reação de acoplamento com o composto 5 pode entregar o composto 6. O composto 6 pode, então, ser seletivamente acoplado a um aduto de fórmula 7, em que M é um ácido borônico, um éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [por exemplo, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$, Zn-Hal, etc.], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), para gerar um derivado de fórmula 8. A introdução de Cy^1 pode, então, ser alcançada pelo acoplamento do composto 8 a um aduto de fórmula 9, usando condições similares às descritas para a preparação do composto 8 a partir do composto 6, para proporcionar o composto 10 .

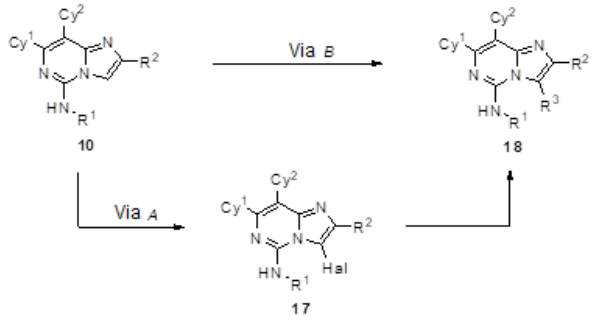
ESQUEMA 2



[0807] Alternativamente, o composto de fórmula 10 pode ser preparado por meio da via sintética, conforme descrito no Esquema 2. O material de partida comercialmente disponível 11 pode passar por uma reação de acoplamento com um aduto de fórmula 9, em que M é um ácido borônico, um éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [por exemplo, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$, Zn-Hal, etc.], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), para gerar um derivado de fórmula 12. O composto 12 pode passar por uma reação de halogenação, tal como substituição aromática eletrofílica (S_EAr), com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), para proporcionar o composto 13 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). O acoplamento do composto 13 com um aduto de fórmula 7, usando condições similares às descritas para a preparação do composto 12 a partir do composto 11, pode proporcionar o composto 14. A condensação do composto 14 com um aduto de carbonila de fórmula 3 a uma temperatura elevada pode gerar o composto bicíclico 15. O tratamento do composto 15 com um reagente apropriado, tal como cloreto de fosforila ($POCl_3$), a uma temperatura elevada pode proporcionar o aduto de haleto 16. O deslocamento do halogênio no composto 16 por meio de substituição nucleofílica, ou uma reação de acoplamento, com o aduto

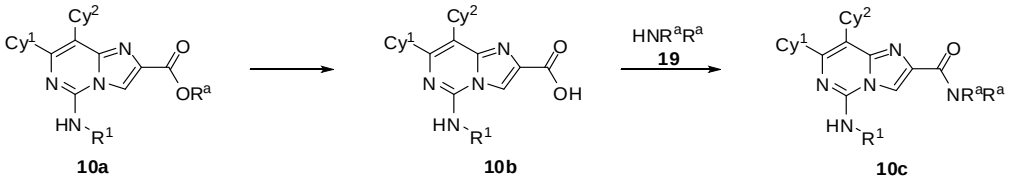
5 pode, então, proporcionar o composto 10.

ESQUEMA 3



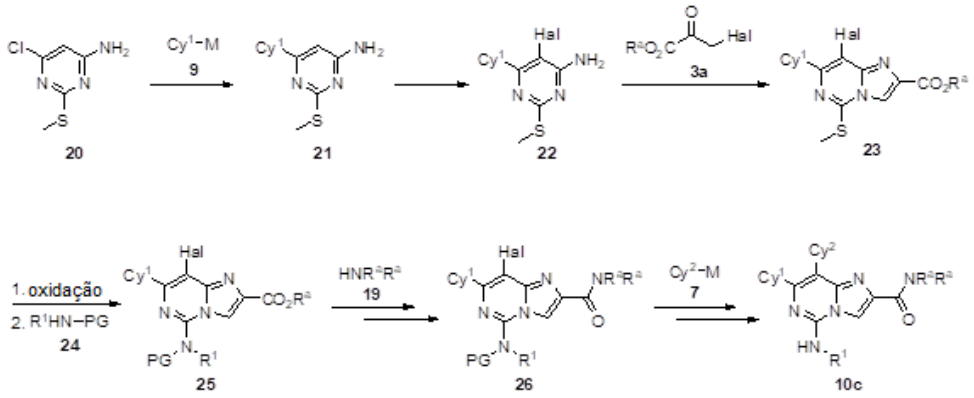
[0808] O composto 18 pode ser preparado por meio da via sintética (*Via A*), conforme descrito no Esquema 3. O composto 10 pode passar primeiramente por uma reação de halogenação, tal como substituição aromática eletrofílica (S_EAr), com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), para proporcionar o composto 17 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). R^3 pode, então, ser introduzido por meio de substituição nucleofílica ou uma reação de acoplamento para proporcionar o composto 18. Alternativamente, o composto 10 pode passar por uma transformação química direta, tal como substituição eletrofílica, para gerar o composto 18 (*Via B*).

ESQUEMA 4



[0809] O composto 10c pode ser preparado por meio da via sintética, conforme descrito no Esquema 4, a partir do composto 10a, que pode ser preparado conforme descrito no Esquema 1 ou Esquema 2. A hidrólise de éster do composto 10a usando um reagente apropriado, tal como hidróxido de lítio (LiOH), pode entregar ácido carboxílico 10b, que pode, então, ser acoplado à amina 19 usando um reagente de acoplamento apropriado (tal como HATU, BOP ou PyBOP) para proporcionar o composto 10c.

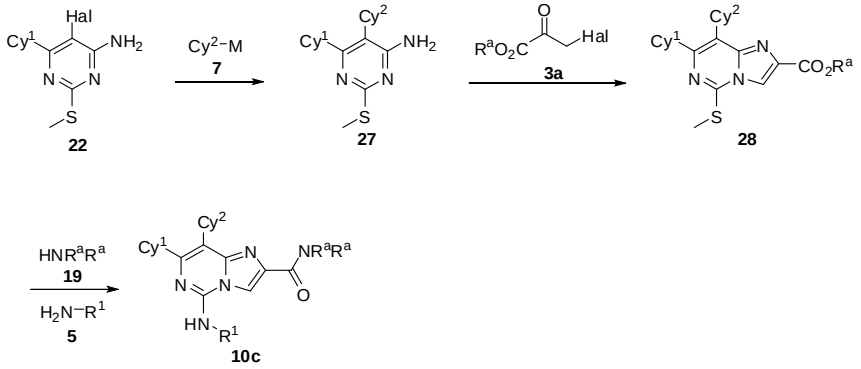
ESQUEMA 5



[0810] Alternativamente, o composto 10c pode ser preparado usando a via sintética conforme descrito no Esquema 5. O material de partida comercialmente disponível 20 pode passar por uma reação de acoplamento com um aduto de fórmula 9, em que M é um ácido borônico, um éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [por exemplo, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$, Zn-Hal, etc.], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), para gerar um derivado de fórmula 21. O composto 21 pode, então, ser submetido a uma reação de halogenação, tal como substituição aromática eletrofílica (S_EAr), com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), para proporcionar o composto 22 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). A condensação do composto 22 com um aduto de carbonila de fórmula 3a a uma temperatura elevada pode gerar o composto bicíclico de fórmula 23. A oxidação do composto 23 com um oxidante apropriado, tal como *m*CPBA, seguida por substituição nucleofílica com um aduto de amina protegida 24 pode entregar o composto 25. A hidrólise de éster do composto 25 na presença de um reagente apropriado, tal

como hidróxido de lítio (LiOH), pode gerar o ácido carboxílico correspondente, que pode, então, ser acoplado a um aduto de amina de fórmula 19, usando um reagente de acoplamento apropriado (tal como HATU , BOP ou PyBOP), para proporcionar o composto 26. Alternativamente, o composto 26 pode ser acessado reagindo-se o composto 25 diretamente com o aduto de amina 19 a uma temperatura elevada. Finalmente, a introdução de Cy^2 pode ser alcançada pelo acoplamento do composto 26 a um aduto de fórmula 7, usando condições similares às descritas para a preparação do composto 21 a partir do composto 20. O grupo de proteção (PG) pode, então, ser removido sob condições apropriadas para proporcionar o composto 10c. Alternativamente, o composto 10c também pode ser preparado pela primeira remoção do grupo de proteção (PG) no composto 26, seguido pela reação de acoplamento com o aduto 7.

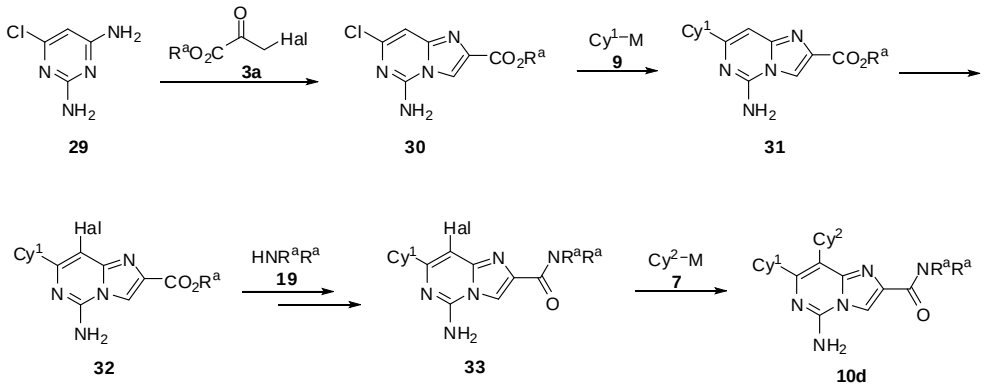
ESQUEMA 6



[0811] O composto 10c também pode ser preparado usando a via sintética, conforme descrito no Esquema 6. O composto 22 (preparado conforme descrito no Esquema 5) pode primeiramente passar por uma reação de acoplamento com um aduto de fórmula 7, em que M é um ácido borônico, um éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [por exemplo, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$, Zn-Hal, etc.], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (por exemplo, na presença de um

catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), para gerar um derivado de fórmula 27. A condensação do composto 27 com um aduto de carbonila de fórmula 3a a uma temperatura elevada pode gerar o composto bicíclico de fórmula 28. O Composto 28 pode, então, reagir com a amina 19 e a amina 5, em qualquer ordem, para proporcionar o Composto 10c.

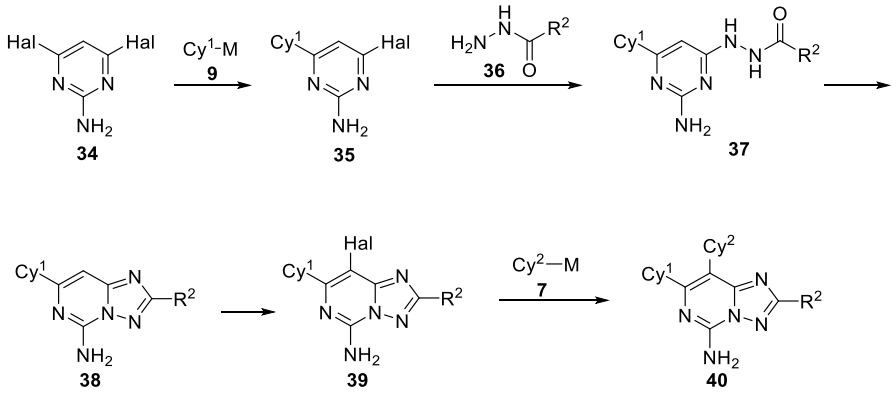
ESQUEMA 7



[0812] Os compostos 10d podem ser preparados usando a via sintética, conforme descrito no Esquema 7. A condensação do material de partida 29 disponível comercialmente com um aduto de carbonila de fórmula 3a a uma temperatura elevada pode gerar o composto bicíclico de fórmula 30. O composto 30 pode, então, passar por uma reação de acoplamento com um aduto de fórmula 9, em que M é um ácido borônico, um éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [por exemplo, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$, Zn-Hal, etc.], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio), para gerar um derivado de fórmula 31. O composto 31 pode, então, ser submetido a uma reação de halogenação, tal como substituição aromática eletrofílica (S_EAr), com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida

(NBS), para proporcionar o composto 32 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). A hidrólise de éster do composto 32 na presença de um reagente apropriado, tal como hidróxido de lítio (LiOH), pode gerar o ácido carboxílico correspondente, que pode, então, ser acoplado a um aduto de amina de fórmula 19, usando um reagente de acoplamento apropriado (tal como HATU , BOP ou PyBOP), para proporcionar o composto 33. Alternativamente, o composto 33 pode ser acessado reagindo-se o composto 32 diretamente com o aduto de amina 19 a uma temperatura elevada. A introdução de Cy^2 pode, então, ser alcançada pelo acoplamento do composto 33 a um aduto de fórmula 7, usando condições similares às descritas para a preparação do composto 31 a partir do composto 30, para proporcionar o composto 10d.

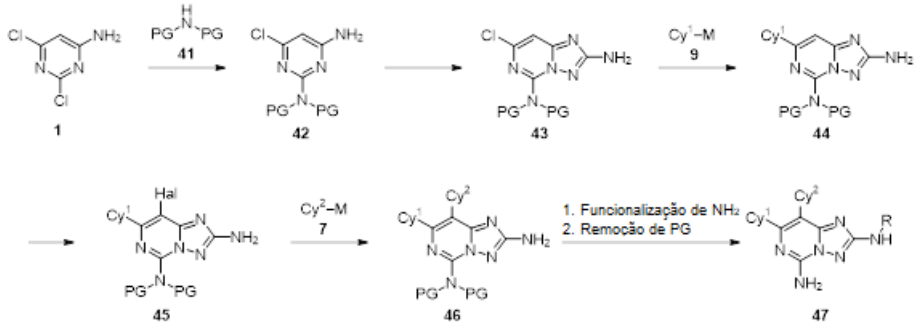
ESQUEMA 8



[0813] Os compostos de fórmula 40 podem ser sintetizados por meio da via sintética descrita no Esquema 8. O material de partida 34 passa primeiramente por uma reação de acoplamento cruzado com o reagente 9 para gerar o composto 35, em que M é um ácido borônico, éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [*por exemplo*, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquil)_3$ ou Zn-Hal], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (*por exemplo*, na

presença de um catalisador de paládio). Uma reação de substituição aromática nucleofílica (S_NAr) do composto 35 com hidrazida 36, então, proporciona o composto 37, que passa por uma reação de ciclização a uma temperatura elevada na presença de um reagente adequado, tal como *N,O-bis*(trimetilsilil)acetamida, para produzir o biciclo 38. A halogenação de 38 com um reagente apropriado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), proporciona o composto 39. O produto final 40 pode ser preparado por uma reação de acoplamento cruzado entre o composto 39 e um derivado de fórmula 7, usando procedimentos similares aos descritos para a preparação do composto 35 a partir do material de partida 34. Em vários estágios durante esta sequência sintética, o grupo R^2 pode ser adicionalmente funcionalizado conforme for considerado apropriado.

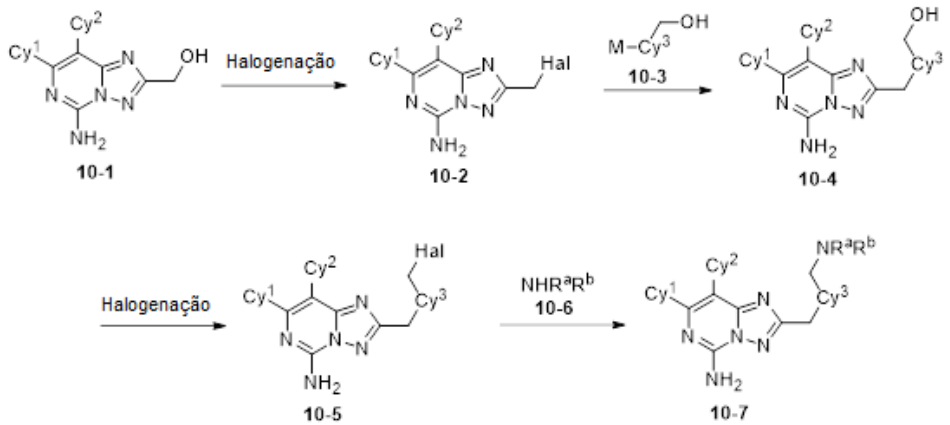
ESQUEMA 9



[0814] Os compostos de fórmula 47 podem ser sintetizados por meio da via sintética descrita no Esquema 9. A reação de substituição aromática nucleofílica seletiva (S_NAr) do material de partida 1 com amina 41 (PG representa um grupo protetor adequado, tal como 4-metoxibenzila) proporciona o composto 42. O composto 42 pode, então, ser ciclizado ao intermediário 43 *por meio de* transformações químicas apropriadas, tais como uma sequência de duas etapas usando carbonisotiocianatidato de *O*-etila e cloridrato de hidroxilamina. Uma reação de acoplamento cruzado entre 43 e um reagente de fórmula 9, em que M é um ácido borônico, éster borônico ou um metal adequadamente

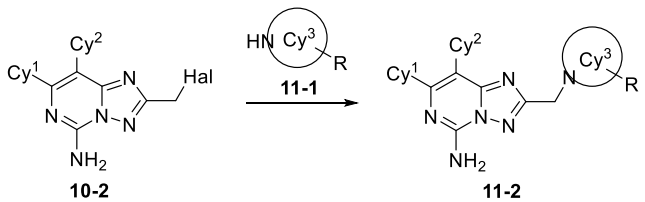
substituído [*por exemplo*, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquil)_3$ ou Zn-Hal], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio), gerará o intermediário 44. A halogenação de 44 usando um reagente adequado, tal como *N*-bromossuccinimida (NBS), gera o composto 45. Uma reação de acoplamento cruzado entre 45 e um derivado de fórmula 7, usando procedimentos semelhantes aos descritos para a preparação do composto 44 a partir do composto 43, gera o intermediário 46. O grupo amino de 46 pode, então, ser funcionalizado usando transformações químicas adequadas, tais como condições de acoplamento Buchwald-Hartwig na presença de um catalisador de paládio (*por exemplo*, cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II)) e uma base (*por exemplo*, *terc*-butóxido de sódio), ou condições de aminação redutora (por exemplo, na presença de uma fonte de hidreto adequada), ou condições de reação de Strecker (por exemplo, na presença de uma fonte de cianeto adequada), seguido pela remoção do grupo protetor para proporcionar o produto 47.

ESQUEMA 10



[0815] Os compostos de fórmula 10-7 podem ser sintetizados por meio da via sintética descrita no Esquema 10. O intermediário avançado 10-1 (que pode ser preparado usando procedimentos sintéticos conforme descrito no Esquema 8) passa primeiramente por uma reação de halogenação (usando um reagente adequado, tal como cloreto de tionila) para gerar o composto 10-2 (Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I). O composto 10-2 pode então ser submetido a uma reação de acoplamento cruzado com reagentes de fórmula 10-3 , em que M é um ácido borônico, éster borônico ou um metal apropriadamente substituído [*por exemplo*, M é $B(OR)_2$, $Sn(Alquila)_3$ ou Zn-Hal], sob condições de acoplamento cruzado Suzuki padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio e uma base adequada), ou condições de acoplamento cruzado Stille padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio), ou condições de acoplamento cruzado Negishi padrão (*por exemplo*, na presença de um catalisador de paládio), para produzir o composto 10-4. O grupo hidroxila em 10-4 pode, então, ser convertido num halogênio para fornecer o composto 10-5 (usando procedimentos similares aos descritos para a conversão de 10-1 em 10-2). O produto 10-7 pode, então, ser preparado a partir do intermediário 10-5 e reagentes de fórmula 10-6, usando uma transformação apropriada, tal como uma reação de substituição nucleofílica (S_N2).

ESQUEMA 11



[0816] Os compostos de fórmula 11-2 podem ser sintetizados por meio da via sintética descrita no Esquema 11. O intermediário 10-2 (que pode ser preparado usando procedimentos sintéticos conforme descrito no Esquema 10, Hal é um haleto, tal como F, Cl, Br ou I) pode passar

por uma reação de substituição nucleófica (S_N2) com o reagente de fórmula 11 -1, para proporcionar o composto 11-2.

MÉTODOS DE USO

[0817] Os compostos da presente divulgação podem modular a atividade dos receptores de adenosina, tais como os receptores de subtipos A2A e A2B. Consequentemente, os compostos, sais ou estereoisômeros descritos no presente documento podem ser usados em métodos para inibir receptores de adenosina (por exemplo, receptores A2A e/ou A2B) colocando-se o receptor em contato com qualquer um ou mais dos compostos, sais ou composições descritos no presente documento. Em algumas modalidades, os compostos ou sais podem ser usados em métodos para inibir a atividade de um receptor de adenosina num indivíduo/paciente que precisa da inibição administrando-se uma quantidade eficaz de um composto ou sal descrito no presente documento. Em algumas modalidades, modular é inibir. Em algumas modalidades, o contato é in vivo. Em algumas modalidades, o contato é *ex vivo* ou *in vitro*.

[0818] Os compostos ou sais descritos no presente documento podem ser seletivos. Entende-se por “seletivo” que o composto se liga a ou inibe um receptor de adenosina com maior afinidade ou potência, respectivamente, em comparação a pelo menos um outro receptor, quinase, etc. Os compostos da presente divulgação também podem ser antagonistas duplos (isto é, inibidores) de receptores de adenosina, por exemplo, receptores de adenosina A2A e A2B.

[0819] Outro aspecto da presente divulgação pertence a métodos para tratar uma doença ou distúrbio associado a receptor de adenosina num indivíduo (por exemplo, paciente) administrando-se ao indivíduo que precisa de tal tratamento uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente divulgação ou uma composição farmacêutica dos mesmos. Uma doença ou distúrbio associado

a receptor de adenosina pode incluir qualquer doença, distúrbio ou afecção que esteja direta ou indiretamente ligada à expressão ou atividade do receptor de adenosina, incluindo superexpressão e/ou níveis anormais de atividade.

[0820] Os compostos da presente divulgação são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade dos receptores de adenosina incluindo, por exemplo, câncer, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, distúrbios imunomoduladores, doenças do sistema nervoso central e diabetes.

[0821] Com base nos papéis obrigatórios dos receptores de adenosina, por exemplo, A2A, A2B, em múltiplos mecanismos imunossupressores, o desenvolvimento de inibidores pode impulsionar o sistema imunológico para suprimir a progressão do tumor. Os inibidores do receptor de adenosina podem ser usados para tratar, sozinhos ou em combinação com outras terapias, câncer de bexiga, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), metástase pulmonar), melanoma (por exemplo, melanoma metastático), câncer de mama, câncer cervical, câncer de ovário, câncer colorretal, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de próstata, câncer de rim, câncer de pele, câncer de tireoide, câncer de fígado, câncer uterino, câncer de cabeça e pescoço e carcinoma de células renais (Antonioli, L. *et al*. , *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).*Consultar também* https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html; Cekic C. *et al*., *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R. *et al*., *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181(o estudo mostra que o bloqueio de A2A e CD73 aumentam a atividade antitumoral da terapia com mAb anti-CTLA-4 num modelo de melanoma murino B16F10); Iannone, R. *et al*., *Neoplasia* ,

2013, 15:1400-1410 e Beavis PA., *et al*., *Proc Natl Acad Sei.* EUA, 2013, 110:14711-14716 (o estudo mostra que o bloqueio de A2A e CD73 diminuiu a metástase em modelo de tumor de mama 4T1 com alta expressão de CD73). Em algumas modalidades, o câncer de próstata é o carcinoma de próstata metastático resistente à castração (mCRPC). Em algumas modalidades, o câncer colorretal é carcinoma colorretal (CRC).

[0822] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas), melanoma, câncer pancreático, câncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de cólon, câncer de endométrio, câncer de bexiga, câncer de pele, câncer do útero, câncer renal, câncer gástrico ou sarcoma. Em algumas modalidades, o sarcoma é tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteossarcoma, sarcoma de parte mole alveolar, angiosarcoma, cistossarcoma filodo, dermatofibrossarcoma protuberante, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequenas, sarcoma epitelioide, condrossarcoma extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, linfossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial ou sarcoma pleomórfico não diferenciado.

[0823] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma ou adrenocarcinoma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é adrenocarcinoma.

[0824] MDSC (células supressoras derivadas de mieloides) são um

grupo heterogêneo de células imunes da linhagem mieloide (uma família de células que se originam de células-tronco da medula óssea). MDSCs se expandem fortemente em situações patológicas, tais como infecções crônicas e câncer, como um resultado de uma hematopoiese alterada. MDSCs são discriminadas de outros tipos de células mieloides em que as mesmas possuem fortes atividades imunossupressoras em vez de propriedades imunoestimulatórias. Similarmente a outras células mieloides, as MDSCs interagem com outros tipos de células imunes, incluindo células T, células dendríticas, macrófagos e células exterminadoras naturais para regular suas funções. Em algumas modalidades, os compostos, etc. descritos no presente documento podem ser usados em métodos relacionados ao tecido canceroso (por exemplo, tumores) com alta infiltração de MDSCs, incluindo tumores sólidos com alto nível basal de macrófagos e/ou infiltração de MDSC.

[0825] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados no tratamento de inflamação pulmonar, incluindo fibrose pulmonar induzida por bleomicina e lesão relacionada à deficiência de adenosina desaminase (Baraldi, *et al*., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263) .

[0826] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados como um tratamento para doenças inflamatórias, tais como reações alérgicas (por exemplo, reações alérgicas dependentes de receptor de adenosina A2B) e outras reações imunológicas dependentes de receptor de adenosina. Outras doenças inflamatórias que podem ser tratadas pelos compostos da divulgação incluem distúrbios respiratórios, sepse, lesão por reperfusão e trombose.

[0827] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados como um tratamento para doença cardiovascular, tal como doença da artéria coronária (infarto do miocárdio, angina pectoris,

insuficiência cardíaca), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral, ataque isquêmico temporário), doença da artéria periférica e aterosclerose aórtica e aneurisma. A aterosclerose é um fator etiológico subjacente em muitos tipos de doenças cardiovasculares. A aterosclerose começa na adolescência com estrias gordurosas, que progridem para placas na idade adulta e, finalmente, resulta em eventos trombóticos que causam a oclusão de vasos levando à morbidade e à mortalidade clinicamente significativas. Antagonistas para o receptor de adenosina A2B e o receptor de adenosina A2A podem ser benéficos na prevenção da formação de placa aterosclerótica (Eisenstein, A. *et al*., *J. Cell Physiol.*, 2015, 230 (12), 2891-2897).

[0828] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados como um tratamento para distúrbios na atividade motora; deficiência causada pela degeneração do sistema de dopamina estriatonigral; e doença de Parkinson; alguns dos sintomas motivacionais da depressão (Collins, LE *et al*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498–505.).

[0829] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados como um tratamento para diabetes e distúrbios relacionados, tais como resistência à insulina. O diabetes afeta a produção de adenosina e a expressão dos receptores de adenosina A2B (A2BRs) que estimulam a produção de IL-6 e CRP, a resistência à insulina e a associação entre polimorfismos de nucleotídeo único do gene $A_{2B}R$ (SNPs de ADORA2B) e marcadores inflamatórios. A sinalização de A2BR aumentada no diabetes pode aumentar a resistência à insulina em parte elevando-se os mediadores pró-inflamatórios. Bloqueadores de A2BR seletivos podem ser úteis para tratar a resistência à insulina (Figler, RA *et al*. *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

[0830] Acredita-se que os compostos fornecidos no presente documento, por exemplo, compostos de Fórmula (I), ou qualquer uma das

modalidades dos mesmos, podem possuir perfil farmacológico satisfatório e propriedades biofarmacêuticas promissoras, tais como perfil toxicológico, metabolismo e propriedades farmacocinéticas, solubilidade e permeabilidade. Será entendido que a determinação de propriedades biofarmacêuticas apropriadas está dentro do conhecimento de uma pessoa versada na técnica, *por exemplo*, a determinação de citotoxicidade em células ou inibição de certos alvos ou canais para determinar a toxicidade potencial.

[0831] Os termos “indivíduo” ou “paciente”, usados de forma intercambiável, se referem a qualquer animal, incluindo mamíferos, de preferência, camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suíno, gado, ovelhas, cavalos ou primatas e, com a máxima preferência, seres humanos.

[0832] O sintagma "quantidade terapeuticamente eficaz” se refere à quantidade do composto ativo ou agente farmacêutico que produz a resposta biológica ou medicinal num sistema de tecido, animal, indivíduo ou ser humano que está sendo procurado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

[0833] Conforme usado no presente documento, o termo “tratar” ou “tratamento” se refere a um ou mais dentre (1) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, afecção ou distúrbio num indivíduo que está experimentando ou exibindo patologia ou sintomatologia da doença, afecção ou distúrbio (isto é, parando, ainda, o desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia); e (2) aliviar a doença; por exemplo, aliviar uma doença, afecção ou distúrbio num indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, afecção ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia), tal como diminuir a gravidade da doença.

[0834] Em algumas modalidades, os compostos da invenção são úteis para prevenir ou reduzir o risco de desenvolver qualquer uma das

doenças referidas no presente documento; por exemplo, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que pode ser predisposto à doença, afecção ou distúrbio, mas não experimenta ou exibe ainda a patologia ou sintomatologia da doença.

TERAPIAS DE COMBINAÇÃO

I. TERAPIAS DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO

[0835] Em algumas modalidades, os inibidores duplos A2A e A2B fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores do ponto de verificação imunológico para o tratamento de câncer, conforme descrito no presente documento. Numa modalidade, a combinação com um ou mais inibidores do ponto de verificação imunológico, conforme descrito no presente documento, pode ser usada para o tratamento de melanoma. Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de ponto de verificação imunológico. Os inibidores de ponto de verificação imunológico exemplificativos incluem inibidores contra moléculas de ponto de verificação imunológico, tais como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginase, HPK1, CD137 (também conhecido como 4-1BB), IICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 e PD-L2. Em algumas modalidades, a molécula de ponto de verificação imunológico é uma molécula de ponto de verificação estimuladora selecionada dentre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR e CD137. Em algumas modalidades, a molécula de ponto de verificação imunológico é uma molécula de ponto de verificação inibidora selecionada dentre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT e VISTA. Em algumas modalidades, os compostos da divulgação fornecidos aqui podem ser usados em combinação com um ou mais agentes selecionados de inibidores de KIR, inibidores de TIGIT,

inibidores de LAIR1, inibidores de CD160, inibidores de 2B4 e inibidores de TGFR beta.

[0836] Em algumas modalidades, os inibidores duplos A2A e A2B fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais agonistas de moléculas de ponto de verificação imunológico, por exemplo, OX40, CD27, OX40, GITR e CD137 (também conhecido como 4-1BB).

[0837] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é anticorpo anti-PD1, anticorpo anti-PD-L1 ou anticorpo anticTLA-4.

[0838] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumabe, pembrolizumab (também conhecido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 ou AMP-224. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumab ou pembrolizumab. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é pembrolizumab. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é MGA012. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é SHR-1210. Outro agente (ou agentes) anticâncer inclui produtos terapêuticos de anticorpos, tais como 4-1BB (por exemplo, urelumab, utomilumab).

[0839] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-L1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (também conhecido como RG7446) ou MSB0010718C. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é MPDL3280A ou MEDI4736.

[0840] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de

ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1 e PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. Em algumas modalidades, o anti-PD-1/PD-L1 é MCLA-136.

[0841] Em algumas modalidades, o inibidor é MCLA-145.

[0842] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CTLA-4, por exemplo, um anticorpo antiCTLA-4. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CTLA-4 é ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 ou CP-675,206.

[0843] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de LAG3, por exemplo, um anticorpo anti-LAG3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-LAG3 é BMS-986016, LAG525 ou INCAGN2385.

[0844] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de TIM3, por exemplo, um anticorpo anti-TIM3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TIM3 é INCAGN2390, MBG453 ou TSR-022.

[0845] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de GITR, por exemplo, um anticorpo anti-GITR. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-GITR é TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 ou MEDI1873.

[0846] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um agonista de OX40, por exemplo, anticorpo agonista de OX40 ou proteína de fusão de OX40L. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-OX40 é MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 ou BMS-986178. Em algumas modalidades, a proteína de fusão de OX40L é MEDI6383.

[0847] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-

CD20 é obinutuzumab ou rituximab.

[0848] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com anticorpos biespecíficos. Em algumas modalidades, um dos domínios do anticorpo biespecífico tem como alvo PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3, antígenos específicos para tumor (por exemplo, CD70) ou receptor de TGFβ.

[0849] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores metabólicos de enzima. Em algumas modalidades, o inibidor metabólico de enzima é um inibidor de IDO1, TDO ou arginase. Os exemplos de inibidores de IDO1 incluem epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 e LY338196.

[0850] Conforme fornecido, os compostos, inibidores, agentes, etc. adicionais podem ser combinados com o presente composto numa forma de dosagem única ou contínua, ou os mesmos podem ser administrados simultânea ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

II. TERAPIAS CONTRA CÂNCER

[0851] O crescimento e a sobrevivência das células cancerosas podem ser afetados por múltiplas vias de sinalização. Assim, é útil combinar diferentes inibidores de enzima/proteína/receptor, exibindo diferentes preferências nos alvos que modulam as atividades de, para tratar tais condições. O direcionamento de mais de uma via de sinalização (ou mais de uma molécula biológica envolvida numa dada via de sinalização) pode reduzir a probabilidade de resistência a fármaco surgindo numa população de células e/ou reduzir a toxicidade do tratamento.

[0852] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais outros inibidores de enzima/proteína/receptor ou uma ou mais terapias para o tratamento de doenças, tais

como câncer. Os exemplos de doenças e indicações tratáveis com terapias de combinação incluem aquelas descritas no presente documento.

[0853] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como, por exemplo, quimioterápicos, agentes imuno-oncológicos, inibidores de enzimas metabólicas, inibidores de receptor de quimiocina e inibidores de fosfatase, bem como terapias com alvo, tais como Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF e inibidores da FAK quinase. O um ou mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultânea ou sequencialmente.

[0854] Por exemplo, os compostos conforme divulgado no presente documento podem ser combinados com um ou mais inibidores das seguintes quinases para o tratamento de câncer e outras doenças ou distúrbios descritos no presente documento: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-bR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinase, fosforilase quinase, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFaR, PDGFbR, CSFIR, KIT, FLK-II , KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK e B-Raf. Os exemplos não limitantes de inibidores que podem ser combinados com os compostos da presente divulgação para o tratamento de câncer e outras doenças e distúrbios descritos no presente documento incluem um inibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ou FGFR4, por exemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), um inibidor de JAK (JAK1 e/ou JAK2, por exemplo, *ruxolitinib*, baricitinib ou INCB39110), um inibidor de IDO (por exemplo, epacadostat, NLG919 ou BMS-986205), um inibidor de LSD1 (por exemplo, INCB59872 e INCB60003), um inibidor de TDO,

um inibidor de PI3K-delta (por exemplo, INCB50797 e INCB50465), um inibidor de Pim, um inibidor de CSF1R, tirosina quinases receptoras de TAM (Tyro-3, Axl e Mer), um inibidor de histona desacetilase (HDAC), tal como um inibidor de HDAC8, um inibidor de angiogênese, um inibidor de receptor de interleucina, inibidores de membros da família terminal bromo e extra (por exemplo, inibidores de bromodomínio ou inibidores de BET, tais como INCB54329 e INCB57643) e um antagonista do receptor de adenosina ou combinações dos mesmos.

[0855] Os anticorpos exemplificativos para uso em terapia de combinação incluem, porém sem limitação, Trastuzumab (por exemplo, anti-HER2), Ranibizumab (por exemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumab (nome comercial Avastin, por exemplo, anti-VEGF), Panitumumab (por exemplo, anti-EGFR), Cetuximab (por exemplo, anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) e anticorpos direcionados a c-MET.

[0856] Um ou mais dos seguintes agentes podem ser usados em combinação com os compostos da presente divulgação e são apresentados como uma lista não limitante: um agente citostático, cisplatina, doxorrubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecano, camptostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracila, metoxtrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticorpos para EGFR, GLEEVEC™, íntron, ara-C, adriamicina, citoxano, gencitabina, mostarda de uracila, clormetina, Ifosfamida, melfalana, clorambucila, pipobromano, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, bussulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina,ELOXATIN™, ™ (oxaliplatina), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, teniposida

17.alfa-.-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednissona, fluoximesterona, Prednissona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxiureia, ansacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafina, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™, (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetano), TRISENOX™ (trióxido arsênico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfímero, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalano, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225 (cetuximab), Campat (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, MDL-101,731.

[0857] Os compostos da presente divulgação podem ser, ainda, usados em combinação com outros métodos para tratar cânceres, por exemplo, por quimioterapia, terapia de irradiação, terapia direcionada a tumor, terapia adjuvante, imunoterapia ou cirurgia. Exemplos de imunoterapia incluem tratamento com citocinas (por exemplo, interferons, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia com CRS-207, vacina contra câncer, anticorpo monoclonal, transferência de células T adotivas, agonistas de receptor do tipo Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica e moléculas pequenas imunomoduladoras, incluindo a talidomida ou Inibidor de JAK1/2 e similares. Os compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais fármacos anticâncer, tais como quimioterápicos. Os agentes quimioterápicos exemplificativos incluem qualquer um dentre: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, al-

tretamina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezombi, bortezomib, bussulfano intravenoso, bussulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatina, carmustina, cetuximab, clorambucila, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorrubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanila, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gentuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferon alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalana, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, olaparib, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexede dissódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazina, quinacrina, rasburicase, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostarda de uracila, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib e zoledronato.

[0858] Os exemplos adicionais de quimioterápicos incluem inibidores de proteossoma (por exemplo, bortezomib), talidomida, revlimid e agentes danificadores de DNA, tais como melfalano, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, carmustina e similares.

[0859] Os inibidores de Bcr-Abl exemplificativos incluem mesilato de imatinib (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib e ponatinib e

sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Bcr-Abl adequados exemplificativos incluem os compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, dos gêneros e espécies divulgados na Patente nº US 5.521.184, WO 04/005281 e nº de série U.S. 60/578.491.

[0860] Os inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem midostaurina, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, maleato, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 e ASP2215 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme divulgado nos documentos nº WO 03/037347, WO 03/099771 e WO 04/046120.

[0861] Os inibidores de RAF adequados exemplificativos incluem dabrafenib, sorafenib e vemurafenib e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de RAF adequados exemplificativos incluem compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme divulgado nos documentos nº WO 00/09495 e WO 05/028444.

[0862] Os inibidores de FAK adequados exemplificativos incluem VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 e GSK2256098 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de FAK adequados exemplificativos incluem compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme divulgado nos documentos nº WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 e WO 01/014402.

[0863] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais outros inibidores de quinase incluindo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib ou outros inibidores de quinase.

[0864] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um quimioterápico no tratamento de câncer e podem aprimorar a resposta ao tratamento em comparação

com a resposta ao agente quimioterápico sozinho, sem exacerbação de seus efeitos tóxicos. Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um quimioterápico fornecido no presente documento. Por exemplo, agentes farmacêuticos adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo podem incluir, sem limitação, melfalano, melfalano mais prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona e Velcade (bortezomib). Ademais, agentes adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase. Em algumas modalidades, o agente é um agente alquilante, um inibidor de proteassoma, um corticosteroide ou um agente imunomodulador. Os exemplos de um agente alquilante incluem ciclofosfamida (CY), melfalano (MEL) e bendamustina. Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma é carfilzomib. Em algumas modalidades, o corticosteroide é dexametasona (DEX). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é lenalidomida (LEN) ou pomalidomida (POM). Efeito aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis da combinação de um inibidor de PI3K da presente divulgação com um agente adicional.

[0865] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um inibidor de JAK ou PI3Kδ.

[0866] Os agentes podem ser combinados com o presente composto numa forma de dosagem única ou contínua, ou os agentes podem ser administrados simultânea ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

[0867] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais outros inibidores ou uma ou mais terapias para o tratamento de infecções. Os exemplos de infecções incluem infecções virais, infecções bacterianas, infecções por fungos ou infecções por parasitas.

[0868] Em algumas modalidades, um corticosteroide, tal como dexametasona, é administrado a um paciente em combinação com os compostos da divulgação quando a dexametasona é administrada intermitentemente em vez de continuamente.

[0869] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas, conforme descrito no presente documento, um composto, conforme mencionado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais dos mesmos podem ser combinados com outro agente imunogênico, tais como células cancerosas, antígenos de tumor purificados (incluindo proteínas recombinantes, peptídeos e moléculas de carboidrato), células e células transfectadas com genes que codificam citocinas estimulantes imunes. Os exemplos não limitantes de vacinas contra tumor que podem ser usados incluem peptídeos de antígenos de melanoma, tais como peptídeos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MARTI e/ou tirosinase, ou células tumorais transfectadas para expressar a citocina GM-CSF.

[0870] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas, conforme descrito no presente documento, um composto, conforme mencionado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais dos mesmos podem ser usados em combinação com um protocolo de vacinação para o tratamento de câncer. Em algumas modalidades, as células tumorais são transduzidas para expressar GM-CSF. Em algumas modalidades, as vacinas contra tumor incluem as proteínas de vírus implicados em cânceres humanos, tais como Papilomavírus Humano (HPV), Vírus da Hepatite (HBV e HCV) e Vírus de Sarcoma de Herpes de Kaposi (KHSV).

[0871] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas, conforme descrito no presente documento, um composto, conforme mencionado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais dos mesmos, podem

ser combinados com imunização com células dendríticas para ativar respostas antitumorais potentes.

[0872] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com peptídeos macrocíclicos biespecíficos que têm como foco células efetoras que expressam receptor Fe alfa ou Fe gama a células tumorais. Os compostos da presente divulgação podem ser também combinados com peptídeos macrocíclicos que ativam a responsividade imune do hospedeiro.

[0873] Em algumas modalidades adicionais, combinações dos compostos da divulgação com outros agentes terapêuticos podem ser administradas a um paciente antes, durante e/ou após um transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco. Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com transplante de medula óssea para o tratamento de uma variedade de tumores de origem hematopoiética.

[0874] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas conforme descrito no presente documento, um composto conforme citado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento ou sais do mesmo podem ser usados em combinação com vacinas, para estimular a resposta imunológica a patógenos, toxinas e autoantígenos. Os exemplos de patógenos para os quais esta abordagem terapêutica pode ser particularmente útil incluem patógenos para os quais não existe atualmente uma vacina eficaz ou patógenos para os quais as vacinas convencionais são menos do que completamente eficazes. Estes incluem, porém sem limitação, HIV, Hepatite (A, B e C), Influenza, Herpes, Giardia, Malária, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

[0875] Os vírus que causam infecções tratáveis pelos métodos da presente divulgação incluem, porém sem limitação, papilomavírus humano, influenza, vírus da hepatite A, B, C ou D, adenovírus, poxvírus,

vírus herpes simplex, citomegalovírus humano, vírus da síndrome respiratória aguda grave, vírus ebola, vírus do sarampo, vírus do herpes (por exemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II e CMV, vírus Epstein Barr), flavivírus, ecovírus, rinovírus, vírus coxsackie, cornovírus, vírus sincicial respiratório, vírus da caxumba, rotavírus, vírus do sarampo, vírus da rubéola, parvovírus, vírus vaccinia, vírus HTLV, vírus da dengue, papilomavírus, vírus do molusco, poliovírus, vírus da raiva, vírus JC e vírus da encefalite arboviral.

[0876] Bactérias patogênicas que causam infecções tratáveis pelos métodos da divulgação incluem, porém sem limitação, clamídia, bactérias riquetsiais, micobactérias, estafilococos, estreptococos, pneumonococos, meningococos e conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétano, botulismo, antraz, peste, leptospirose e bactérias da doença de Lyme.

[0877] Fungos patogênicos que causam infecções tratáveis pelos métodos da divulgação incluem, porém sem limitação, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Gênero Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum. Parasitas patogênicos que causam infecções tratáveis por métodos da divulgação incluem, porém sem limitação, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi e Nippostrongylus brasiliensis.

[0878] Os métodos para a administração segura e eficaz da maioria destes agentes quimioterápicos são conhecidos por aqueles versados na técnica. Além disto, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterápicos é

descrita no "Physicians' Desk Reference" (PDR, por exemplo, edição de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuja divulgação é incorporada ao presente documento a título de referência como se fosse apresentada em sua totalidade.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM

[0879] Quando empregados como produtos farmacêuticos, os compostos da divulgação podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser preparadas de maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e podem ser administradas por uma variedade de vias, dependendo se é desejado tratamento local ou sistêmico e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo transdérmica, epidérmica, oftálmica e a membranas mucosas incluindo aplicação intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parenteral. A administração parenteral inclui administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal intramuscular ou por injeção ou por infusão; ou intracraniana, por exemplo, intratecal ou intraventricular. A administração parenteral pode ser na forma de uma dose de bolus única ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. As composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir emplastros transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, aspersões, líquidos e pós. Os carreadores farmacêuticos convencionais, bases de água, pó ou óleo, espessantes e similares podem ser necessários ou desejáveis.

[0880] Esta divulgação também inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, o composto da divulgação ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais carreadores (excipientes) farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração tópica.

Na produção das composições da divulgação, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro de tal carreador na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, o mesmo pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem estar na forma de tabletes, pílulas, pós, comprimidos, sachês, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas que contêm, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina moles e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[0881] Preparando uma formulação, o composto ativo pode ser triturado fornecer o tamanho de partícula apropriado antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo é substancialmente insolúvel, o mesmo pode ser triturado num tamanho de partícula menor que 200 mesh. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

[0882] Os compostos da divulgação podem ser moídos usando procedimentos de moagem conhecidos, tal como moagem a úmido, para obter um tamanho de partícula adequado para formação de tablete e para outros tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticuladas) dos compostos da divulgação podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica, por exemplo, consultar o Pedido Internacional nº WO 2002/000196.

[0883] Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato

de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsionantes e suspensores; agentes conservantes tais como metil- e propilidróxi-benzoatos; agentes edulcorantes; e agentes saborizantes. As composições da divulgação podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

[0884] As composições podem ser formuladas numa forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 1000 mg (1 g), mais usualmente, cerca de 100 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitárias" se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos humanos e outros mamíferos; em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o excipiente farmacêutico adequado.

[0885] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm de cerca de 5 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderá que isto incorpora composições contendo cerca de 5 a cerca de 10, cerca de 10 a cerca de 15, cerca de 15 a cerca de 20, cerca de 20 a cerca de 25, cerca de 25 a cerca de 30, cerca de 30 a cerca de 35, cerca de 35 a cerca de 40, cerca de 40 a cerca de 45, cerca de 45 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo.

[0886] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm de cerca de 50 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderá que isto incorpora composições contendo cerca de 50 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca

de 150, cerca de 150 a cerca de 200, cerca de 200 a cerca de 250, cerca de 250 a cerca de 300, cerca de 350 a cerca de 400, ou cerca de 450 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo.

[0887] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm de cerca de 500 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderá que isto incorpora composições contendo cerca de 500 a cerca de 550, cerca de 550 a cerca de 600, cerca de 600 a cerca de 650, cerca de 650 a cerca de 700, cerca de 700 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 800, cerca de 800 a cerca de 850, cerca de 850 a cerca de 900, cerca de 900 a cerca de 950, ou cerca de 950 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo.

[0888] Dosagens similares podem ser usadas dos compostos descritos no presente documento nos métodos e usos da divulgação.

[0889] O composto ativo pode ser eficaz numa ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado numa quantidade farmaceuticamente eficaz. Será entendido, entretanto, que a quantidade do composto realmente administrada normalmente será determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a afecção a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e similares.

[0890] Para preparar as composições sólidas tais como tabletes, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente divulgação. Com referência a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente na composição de modo que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes como tabletes, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de

dosagem unitárias do tipo descrito acima contendo de, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente divulgação.

[0891] Os tabletes ou pílulas da presente divulgação podem ser revestidos ou de outra forma formulados para fornecer uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e de dosagem externa, sendo que o segundo está sob a forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto pelo duodeno, ou até seja liberado de maneira retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada nestas camadas ou revestimentos entéricos, sendo que tais materiais incluem vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[0892] As formas líquidas nas quais os compostos e composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser incorporadas para a administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente saborizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões saborizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

[0893] Composições para inalação e insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados conforme descrito *supra*. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Composições podem ser nebulizadas pelo uso de

gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma câmara de máscara facial, ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Composições em solução, suspensão ou pó podem ser administradas oral ou nasalmente de dispositivos que aplicam a formulação de maneira apropriada.

[0894] Formulações tópicas podem conter um ou mais carreadores convencionais. Em algumas modalidades, as pomadas podem conter água e um ou mais carreadores hidrofóbicos selecionados dentre, por exemplo, parafina líquida, éter polioxietileno alquílico, propileno glicol, vaselina branca e similares. As composições carreadoras de cremes podem ser à base de água em combinação com glicerol e um ou mais outros componentes, por exemplo, glcerinemonoestearato, PEG-glicerinemonoestearato e álcool cetilestearílico. Os géis podem ser formulados usando álcool isopropílico e água, adequadamente em combinação com outros componentes, tais como, por exemplo, glicerol, hidroxietil celulose e similares. Em algumas modalidades, as formulações para uso tópico contêm pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,25, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2 ou pelo menos cerca de 5% em peso do composto da divulgação. As formulações para uso tópico podem ser adequadamente embaladas em tubos de, por exemplo, 100 g que são, opcionalmente, associados a instruções para o tratamento da indicação selecionada, por exemplo, psoríase ou outra afecção de pele.

[0895] A quantidade de composto ou composição administrada a um paciente irá variar dependendo do que está sendo administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração e similares. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que

já sofre de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou acabar, pelo menos parcialmente, com os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes irão depender da condição da doença sendo tratada bem como pelo julgamento do médico atendente dependendo de fatores, tais como a gravidade da doença, a idade, o peso e a condição geral do paciente e similares.

[0896] As composições administradas a um paciente podem estar sob a forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas até a esterilização. Soluções aquosas podem ser embaladas para uso como são ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto tipicamente será entre 3 e 11, com mais preferência, de 5 a 9 e, com máxima preferência, de 7 a 8. Será entendido que o uso de certos excipientes, carreadores ou estabilizadores anteriores resultará na formação de sais farmacêuticos.

[0897] A dosagem terapêutica de um composto da presente divulgação pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é realizado, a maneira de administração do composto, a saúde e a condição do paciente e o julgamento do médico prescritor. A proporção ou a concentração de um composto da divulgação numa composição farmacêutica pode variar dependendo de diversos fatores, incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a via de administração. Por exemplo, os compostos da divulgação podem ser fornecidos em solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% em p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas dose típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dose é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso

corporal por dia. É provável que a dosagem dependa de tais variáveis como o tipo e extensão de progressão da doença ou distúrbio, a situação de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a formulação do excipiente e sua via de administração. As dosagens eficazes podem ser extrapoladas destas curvas de resposta à dosagem derivadas dos sistemas de teste de modelo de animal ou *in vitro*.

[0898] As composições da divulgação podem incluir, ainda, um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como um quimioterápico, esteroide, composto anti-inflamatório ou imunossupressor, cujos exemplos são listados no presente documento.

COMPOSTOS IDENTIFICADOS E MÉTODOS DE ENSAIO

[0899] Outro aspecto da presente divulgação se refere a compostos identificados da divulgação (radioidentificados, identificados com fluorescência, etc.) que seriam úteis não apenas em técnicas de imaginologia, mas também em ensaios, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para localizar e quantificar receptores A2A e/ou A2B em amostras de tecido, incluindo ser humano, e para identificar antagonistas de A2A e/ou A2B por inibição da ligação de um composto identificado. A substituição de um ou mais dos átomos dos compostos da presente divulgação também pode ser útil na geração de ADME diferenciado (Adsorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção). Consequentemente, a presente divulgação inclui ensaios de receptor de adenosina (por exemplo, A2A e/ou A2B) que contêm tais compostos identificados ou substituídos.

[0900] A presente divulgação inclui, ainda, compostos isotopicamente identificados da divulgação. Um composto “isotopicamente” ou “radioidentificado” é um composto da divulgação em que um ou mais átomos são trocados substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número

de massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, ocorrendo naturalmente). Os radionuclídeos adequados que podem ser incorporados nos compostos da presente divulgação incluem, porém sem limitação, ^{2}H (também escrito como D para deutério), ^{3}H (também escrito como T para trítio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I e ^{131}I. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio num composto da presente divulgação podem ser substituídos por átomos de deutério (por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-6} alquila de Fórmula (I) podem ser opcionalmente substituídos por átomos de deutério, tais como $–CD_3$ sendo substituído por $–CH_3$). Em algumas modalidades, os grupos alquila em qualquer uma das Fórmulas divulgadas, por exemplo, Fórmula (I), podem ser perdeuterados.

[0901] Um ou mais átomos constituintes dos compostos apresentados no presente documento podem ser trocados ou substituídos por isótopos dos átomos em abundância natural ou não natural. Em algumas modalidades, o composto inclui pelo menos um átomo de deutério. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio num composto apresentado no presente documento podem ser trocados ou substituídos por deutério *(por exemplo,* um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-6} alquila podem ser substituídos por átomos de deutério, tais como $-CD_3$ sendo substituído por $–CH_3$). Em algumas modalidades, o composto inclui dois ou mais átomos de deutério. Em algumas modalidades, o composto inclui 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5 ou 1 a 6 átomos de deutério. Em algumas modalidades, todos os átomos de hidrogênio num composto podem ser trocados ou substituídos por átomos de deutério.

[0902] Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de hidrogênio, ligados a átomos de carbono de quaisquer substituintes de “alquila”, “alquenila”, “alquinila”, “arila”, “fenila”, “cicloalquila”, “heteroci-

cloalquila” ou “heteroarila” ou grupos de ligação “-C_{1-6} alquila-”, “alquileno”, “alquenileno” e “alquinileno”, conforme descrito no presente documento, são, cada um, opcionalmente substituídos por um átomo de deutério.

[0903] Os métodos sintéticos para incluir isótopos em compostos orgânicos são conhecidos na técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey e Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Os compostos isotopicamente identificados podem ser usados em vários estudos, tais como espectroscopia de RMN, experimentos de metabolismo e/ou ensaios.

[0904] A substituição por isótopos mais pesados, tal como deutério, pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas e, portanto, pode ser preferencial em algumas circunstâncias. (Consultar, por exemplo, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). Em particular, a substituição num ou mais sítios de metabolismo pode proporcionar uma ou mais das vantagens terapêuticas.

[0905] O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos identificados com radiação dependerá da aplicação específica do composto identificado com radiação. Por exemplo, para ensaios de competição e identificação de receptor de adenosina *in vitro*, os compostos que incorporam ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I ou ^{35}S podem ser úteis. Para aplicações de radioimagiologia, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br ou ^{77}Br podem ser úteis.

[0906] Entende-se que um "radioidentificado" ou "composto identificado" é um composto que incorporou pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado dentre o grupo que consiste em ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S e ^{82}Br.

[0907] A presente divulgação pode incluir, ainda, métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos da divulgação. Métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na técnica, e um versado na técnica reconhecerá prontamente os métodos aplicáveis para os compostos da divulgação.

[0908] Um composto identificado da divulgação pode ser usado num ensaio de triagem para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto recém-sintetizado ou identificado (isto é, composto de teste) que é identificado pode ser avaliado quanto à sua capacidade para se ligar a um receptor de adenosina monitorando-se sua variação de concentração quando em contato com o receptor de adenosina, através do rastreamento da identificação. Por exemplo, um composto de teste (identificado) pode ser avaliado quanto à sua capacidade de reduzir a ligação de outro composto que é conhecido pela ligação a um receptor de adenosina (isto é, composto padrão). Consequentemente, a capacidade de um composto de teste de competir com um composto padrão para ligação ao receptor de adenosina se correlaciona diretamente a sua afinidade de ligação. De modo contrário, em alguns outros ensaios de triagem, o composto padrão é identificado e os compostos de teste não são identificados. Consequentemente, a concentração do composto padrão identificado é monitorada a fim de avaliar a competição entre o composto padrão e o composto de teste, e a afinidade de ligação relativa do composto de teste é, assim, avaliada.

KITS

[0909] A presente divulgação também inclui kits farmacêuticos

úteis, por exemplo, no tratamento ou na prevenção de doenças ou distúrbios associados a receptor de adenosina (tais como, por exemplo, câncer, uma doença inflamatória, uma doença cardiovascular ou uma doença neurodegenerativa) que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da divulgação. Tais kits pode incluir, ainda, se for desejado, um ou mais de vários componentes convencionais de kit farmacêutico, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., conforme ficará prontamente evidente para aqueles versados na técnica. Instruções, ou como insertos ou como etiquetas, indicando as quantidades dos componentes a serem administrados, diretrizes para administração e/ou diretrizes para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

[0910] A invenção será descrita com mais detalhes a título de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos de ilustração e não se destinam a limitar a invenção de maneira alguma. Os versados na técnica irão reconhecer prontamente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para render essencialmente os mesmos resultados. Foi constatado que os compostos dos Exemplos inibem a atividade de um receptor de adenosina (por exemplo, A2A e/ou A2B) de acordo com pelo menos um ensaio descrito no presente documento.

EXEMPLOS

[0911] Purificações de LC-MS preparatória de alguns dos compostos preparados foram realizadas em sistemas de fracionamento direcionado de massa Waters. A configuração de equipamento básico, protocolos e software de controle para a operação destes sistemas foram descritos com mais detalhes na literatura (consultar, por exemplo, “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K.

Blom, *J. Combi. Chem*., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 5, 670 (2003); e "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 6, 874-883 (2004)). Os compostos separados foram tipicamente submetidos à cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa analítica (LCMS) para análise de pureza sob as seguintes condições: Instrument; Agilent série 1100, LC/MSD, Coluna: Waters Sunfire^{TM} C_{18} 5 µm, 2,1 x 50 mm, Tampões: fase móvel A: 0,025% de TFA em água e fase móvel B: acetonitrila; gradiente 2% a 80% de B em 3 minutos com taxa de fluxo 2,0 ml/minuto.

[0912] Alguns dos compostos preparados foram também separados numa escala preparatória por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa (RP-HPLC) com detector de MS ou cromatografia flash (gel de sílica) conforme indicado nos Exemplos. As condições de coluna de cromatografia líquida de alta eficiência preparatória de fase reversa típica (RP-HPLC) são da seguinte forma:

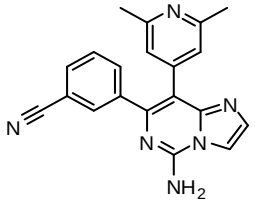
[0913] pH = 2 purificações: coluna Waters Sunfire^{TM} C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm ou Waters XBridge^{TM} C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm, eluindo com a fase móvel A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em água e a fase móvel B: acetonitrila; a taxa de fluxo foi de 60 ml/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto usando o protocolo de Otimização de Método Específico para Composto conforme descrito na literatura (consultar, por exemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

[0914] pH = 10 purificações: coluna Waters XBridge^{TM} C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm, eluindo com a fase móvel A: 0,1% de NH_4OH em água e a

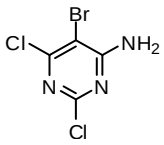
fase móvel B: acetonitrila; a taxa de fluxo foi de 60 ml/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto usando o protocolo de Otimização de Método Específico para Composto conforme descrito na literatura (consultar, por exemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

[0915] A separação de alguns dos compostos racêmicos em amostras enantiopuras foi preparada em escala preparativa por cromatografia líquida de alto desempenho de fase quiral sob as seguintes condições: Instrumento: HPLC preparatória Agilent 1100; Coluna: Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,2 x 250 mm, 5 µm; eluindo com fase móvel isocrática 45% de EtOH em hexanos com uma taxa de fluxo de 20 ml/minuto.

EXEMPLO 1. 3-(5-AMINO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

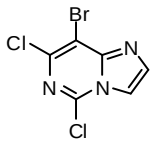


ETAPA 1: 5-BROMO-2,6-DICLOROPIRIMIDIN-4-AMINA



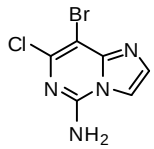
[0916] A uma solução de 2,6-dicloropirimidin-4-amina (Combi-Blocks, número de catálogo OR-0412) (10 g, 61 mmol) em DMF (50 ml) a 0ºC foi adicionada *N*-bromossuccinimida (11 g, 61 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente antes de água (100 ml) ter sido adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração e, então, seco para gerar o produto desejado (13,1 g, 88 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_4H_3BrCl_2N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 241,9; encontrado 241,8.

ETAPA 2: 8-BROMO-5,7-DICLOROIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA



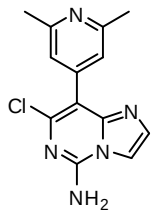
[0917] 2-Bromo-1,1-dietoxietano (11 ml, 70 mmol) foi adicionada a uma mistura de 5-bromo-2,6-dicloropirimidin-4-amina (2,0 g, 8,2 mmol) em MeCN (25 ml). A mistura resultante foi agitada a 120ºC por 1 h, então, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com EtOAc para gerar o produto desejado como o sal de HBr (2,4 g, 84%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_6H_3BrCl_2N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 265,9; encontrado 265,8.

ETAPA 3: 8-BROMO-7-CLOROIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA



[0918] A uma solução de bromidrato de 8-bromo-5,7-dicloroimidazo[1,2-*c*]pirimidina (2,2 g, 6,3 mmol) em THF (30 ml), foi adicionado hidróxido de amônio concentrado (57 ml, 14 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h antes de os voláteis terem sido removidos sob pressão reduzida. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água (100 ml) e, então, seco para gerar o produto desejado (0,75 g, 48 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_6H_5BrClN_4$ $(M+H)^+$: m/z = 246,9; encontrado 247,0.

ETAPA 4: 7-CLORO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA



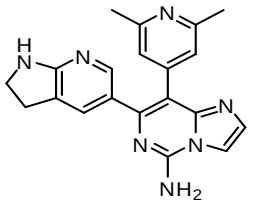
[0919] [1,1’-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (7,3 mg,

10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 8-bromo-7-cloroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (25 mg, 0,10 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (35 mg, 0,15 mmol) e carbonato de sódio (32 mg, 0,30 mmol) em THF (0,36 ml) e água (0,07 ml). A mistura foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 70ºC por 16 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 15% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{13}H_{13}ClN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 274,1; encontrado 274,1.

ETAPA 5: 3-(5-AMINO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

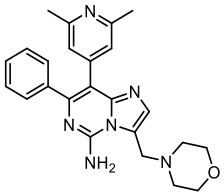
[0920] A um frasco para micro-ondas, foram adicionados 7-cloro-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,15 mmol), ácido (3-cianofenil)borônico (64 mg, 0,44 mmol), fosfato de tripotássio (120 mg, 0,59 mmol), DMF (2,4 ml), água (0,60 ml) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (11 mg, 10 mol%). A solução de reação foi purgada com nitrogênio, e, então, o frasco para micro-ondas foi vedado e aquecido num reator de micro-ondas a 120ºC por 20 min. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com 50% de EtOAc/DCM e, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{17}N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 341,2; encontrado 341,1.

EXEMPLO 2. 7-(2,3-DI-HIDRO-1*H*-PIRROLO[2,3-*B*]PIRIDIN-5-IL)-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



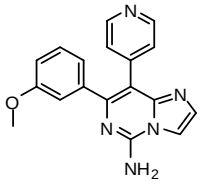
[0921] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 1, com ácido (2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)borônico substituindo o ácido (3-cianofenil)borônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 10, MeCN/água com NH_4OH) para gerar o produto desejado como a base livre. LC-MS calculada para $C_{20}H_{20}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 358,2; encontrado 358,2.

EXEMPLO 3. 8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-3-(MORFOLINOMETIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



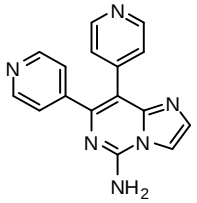
[0922] A uma mistura de 8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (preparada usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 1, com ácido fenilborônico substituindo o ácido (3-cianofenil)borônico na Etapa 5) (25 mg, 0,08 mmol) e morfolina (9,5 µl, 0,16 mmol), foi adicionado (diacetóxi-iodo)benzeno (51 mg, 0,16 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50ºC por 2 h, e o produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; encontrado 415,2.

EXEMPLO 4. 7-(3-METOXIFENIL)-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



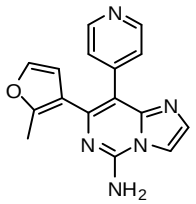
[0923] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (6,1 mg, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 8-bromo-7-cloroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (preparada no Exemplo 1, Etapa 3) (20 mg, 0,08 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (12 mg, 0,10 mmol) e carbonato de césio (79 mg, 0,24 mmol) em *terc*-butanol (0,45 ml) e água (0,09 ml). A solução foi purgada com nitrogênio, agitada a 75ºC por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. Carbonato de césio (53 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (3,1 mg, 5 mol%) e ácido (3-metoxifenil)borônico (18 mg, 0,12 mmol) foram, então, adicionados. A mistura de reação foi agitada a 105ºC por 4 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um tampão de Celite com 50% de EtOAc/DCM e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{18}H_{16}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 318,1; encontrado 318,2.

EXEMPLO 5. 7,8-DI(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



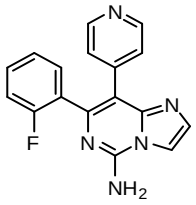
[0924] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 4, com ácido piridin-4-ilborônico substituindo o ácido (3-metoxifenil)borônico. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{16}H_{13}N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 289,1; encontrado 289,1.

EXEMPLO 6. 7-(2-METILFURAN-3-IL)-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



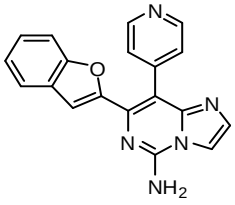
[0925] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 4, com 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilfuran-3-il)-1,3,2-dioxaborolano substituindo o ácido (3-metoxifenil)borônico. Adicionalmente, a mistura de reação foi agitada a 105ºC por 20 h. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{16}H_{14}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 292,1; encontrado 292,1.

EXEMPLO 7. 7-(2-FLUOROFENIL)-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



[0926] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 4, com ácido (2-fluorofenil)borônico substituindo o ácido (3-metoxifenil)borônico. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{17}H_{13}FN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 306,1; encontrado 306,1.

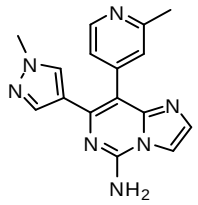
EXEMPLO 8. 7-(BENZOFURAN-2-IL)-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



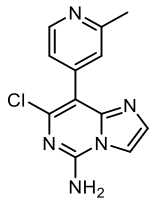
[0927] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 4, com ácido benzofuran-2-ilborônico

substituindo o ácido (3-metoxifenil)borônico. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{14}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 328,1; encontrado 328,1.

EXEMPLO 9. 7-(1-METIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



ETAPA 1: 7-CLORO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA

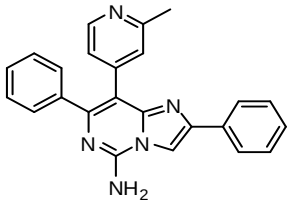


[0928] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (110 mg, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 8-bromo-7-cloroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (preparada no Exemplo 1, Etapa 3) (370 mg, 1,5 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (490 mg, 2,2 mmol) e carbonato de césio (1,5 g, 4,5 mmol) em *terc*-butanol (8,3 ml) e água (1,7 ml). A solução foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 75ºC por 5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite com EtOAc. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{12}H_{11}ClN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 260,1; encontrado 260,0.

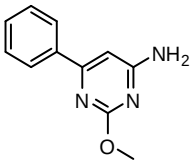
ETAPA 2: 7-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA

[0929] A um frasco para micro-ondas, foram adicionados 7-cloro-8-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (43 mg, 0,17 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (100 mg, 0,50 mmol), fosfato de tripotássio (140 mg, 0,66 mmol), DMF (1,3 ml), água (0,33 ml) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (12 mg, 10 mol%). A solução de reação foi purgada com nitrogênio, e, então, o frasco para micro-ondas foi vedado e aquecido num reator de micro-ondas a 120ºC por 20 min. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite com 50% de EtOAc/DCM, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 10, MeCN/água com NH_4OH) para gerar o produto desejado como a base livre. LC-MS calculada para $C_{16}H_{16}N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 306,1; encontrado 306,1.

EXEMPLO 10. 8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-2,7-DIFENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA



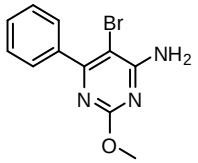
ETAPA 1: 2-METÓXI-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0930] Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaládio(II) (0,89 g, 5 mol%) foi adicionado a uma mistura de 6-cloro-2-metoxipirimidin-4-amina (Ark Pharm, Inc, número de catálogo AK-25131) (4,0 g, 25 mmol), ácido fenilborônico (4,6 g, 38 mmol) e carbonato de césio (16 g, 50 mmol) em tolueno (130 ml) e água (13 ml). A solução foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 115ºC por 16 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com DCM e concentrada sob pressão reduzida. Água (100 ml)

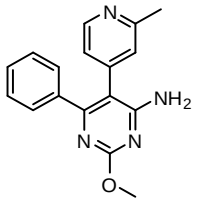
foi adicionada ao resíduo, e o sólido resultante foi coletado por filtração e, então, seco para gerar o produto desejado (5,0 g, 99 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{11}H_{12}N_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 202,1; encontrado 202,0.

ETAPA 2: 5-BROMO-2-METÓXI-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0931] A uma solução de 2-metóxi-6-fenilpirimidin-4-amina (5,1 g, 25 mmol) em DMSO (51 ml), MeCN (27 ml) e água (1,7 ml) a 0ºC, foi adicionada *N*-bromossuccinimida (4,5 g, 25 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes de água (100 ml) ter sido adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração, então, seco para gerar o produto desejado (5,2 g, 73 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{11}H_{11}BrN_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 280,0; encontrado 280,0.

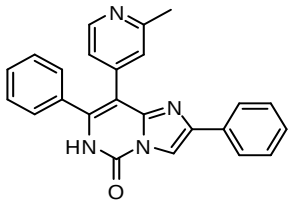
ETAPA 3: 2-METÓXI-5-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0932] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,41 g, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 5-bromo-2-metóxi-6-fenil-pirimidin-4-amina (1,5 g, 5,4 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,8 g, 8,0 mmol) e carbonato de césio (3,5 g, 11 mmol) em *terc*-butanol (20 ml) e água (3,9 ml). A solução foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 120ºC por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com DCM e concentrada sob pressão reduzida. Água (100 ml) foi adicionada ao resíduo, e o sólido resultante foi coletado por filtração,

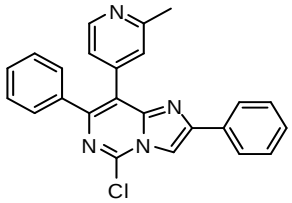
então, seco para gerar o produto desejado (1,02 g, 65 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{17}H_{17}N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 293,1; encontrado 293,1.

ETAPA 4: 8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-2,7-DIFENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5(6H)-ONA



[0933] A 2-metóxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-6-fenilpirimidin-4-amina (100 mg, 0,34 mmol) em ácido acético (1,4 ml), foi adicionada 2-bromo-1-feniletan-1-ona (170 mg, 0,86 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120ºC por 20 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com Et_2O, coletado por filtração e, então, seco para gerar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{24}H_{19}N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2; encontrado 379,1.

ETAPA 5: 5-CLORO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-2,7-DIFENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA



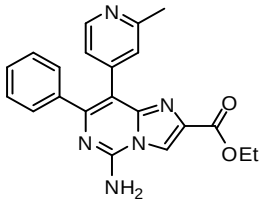
[0934] A uma solução agitada de acetato de 8-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-difenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(6*H*)-ona (150 mg, 0,34 mmol) e $POCl_3$ (0,25 ml, 2,6 mmol) em tolueno (1,3 ml) a 0ºC, foi adicionada por gotejamento *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol). A solução resultante foi lentamente aquecida até 120ºC ao longo de 1 h e, então, agitada a 120ºC por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambi-

ente os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com HCl 1 N (2,0 ml) e água (20 ml) e extraído com DCM (5 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A mistura de produto bruto resultante foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{24}H_{18}ClN_4$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1; encontrado 397,1.

ETAPA 6: 8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-2,7-DIFENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA

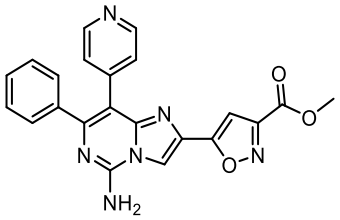
[0935] Este composto foi preparado usando um procedimento similar conforme descrito para o Exemplo 1, Etapa 3, com 5-cloro-8-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-difenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina substituindo bromidrato de 8-bromo-5,7-dicloroimidazo[1,2-*c*]pirimidina. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{20}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 378,2; encontrado 378,1.

EXEMPLO 11. 5-AMINO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA

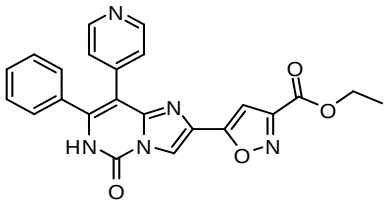


[0936] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 10, com 3-bromo-2-oxopropanoato de etila substituindo 2-bromo-1-feniletan-1-ona na Etapa 4. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 10, MeCN/água com NH_4OH) para gerar o produto desejado como a base livre. LC-MS calculada para $C_{21}H_{20}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 374,2; encontrado 374,0.

EXEMPLO 12. 5-(5-AMINO-7-FENIL-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-2-IL)ISOXAZOL-3-CARBOXILATO DE METILA

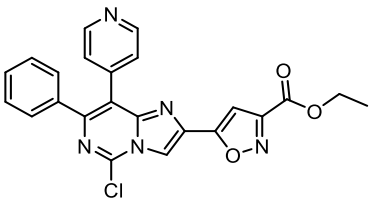


ETAPA 1: 5-(5-OXO-7-FENIL-8-(PIRIDIN-4-IL)-5,6-DI-HIDROIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-2-IL)ISOXAZOL-3-CARBOXILATO DE ETILA



[0937] A uma mistura de 2-metóxi-6-fenil-5-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (preparada usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 10, Etapa 1-3, com ácido piridin-4-ilborônico substituindo 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina na Etapa 3) (50 mg, 0,18 mmol) em 2-propanol (0,54 ml), foi adicionado 5-(2-bromo-acetil)isoxazol-3-carboxilato de etila (Combi-Blocks, número de catálogo SS-6738) (71 mg, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 4 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com EtOAc, coletado por filtração e, então, seco para gerar o produto bruto como o sal de HBr, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{23}H_{18}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 428,1; encontrado 428,0.

ETAPA 2: 5-(5-CLORO-7-FENIL-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-2-IL)ISOXAZOL-3-CARBOXILATO DE ETILA



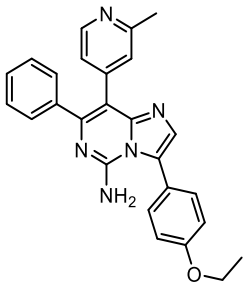
[0938] A uma solução agitada de bromidrato de 5-(5-oxo-7-fenil-8-

(piridin-4-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etila (72 mg, 0,14 mmol) em MeCN (0,53 ml), foi adicionado $POCl_3$ (0,54 ml, 5,8 mmol). A solução resultante foi agitada a 120ºC por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Ao resíduo, foi lentamente adicionada água gelada (20 ml), e a pasta fluida foi agitada por 20 min. O sólido resultante foi coletado por filtração, então, seco para gerar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 446,1; encontrado 446,0.

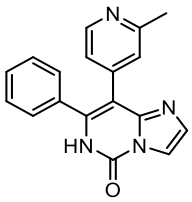
ETAPA3: 5-(5-AMINO-7-FENIL-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-2-IL)ISOXAZOL-3-CARBOXILATO DE METILA

[0939] A uma solução de 5-(5-cloro-7-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etila (70 mg, 0,16 mmol) em THF (0,70 ml) e MeOH (0,10 ml), foi adicionado hidróxido de amônio concentrado (1,4 ml, 14 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h antes de os voláteis terem sido removidos sob pressão reduzida. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{17}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 413,1; encontrado 413,1.

EXEMPLO 13. 3-(4-ETOXIFENIL)-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-5-AMINA

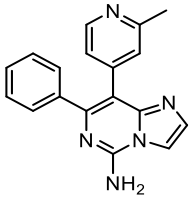


ETAPA 1: 8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5(6H)-ONA



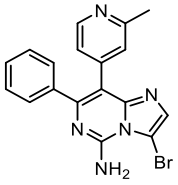
[0940] A uma mistura de 2-metóxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-6-fenilpirimidin-4-amina (do Exemplo 10, Etapa 3) (400 mg, 1,4 mmol) em 2-propanol (4,2 ml), foi adicionado 2-cloroacetaldeído (2,0 ml, 7 M in água). A mistura de reação foi agitada a 110 ºC por 4 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com EtOAc para gerar o composto título como o sal de HCl (395 mg, 85%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{18}H_{15}N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1; encontrado 303,1.

ETAPA 2: 8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA



[0941] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 10, Etapa 5-6, com 8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(6*H*)-ona substituindo 8-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-difenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(6*H*)-ona na Etapa 5. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{18}H_{16}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; encontrado 302,1.

ETAPA 3: 3-BROMO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA

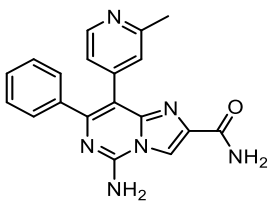


[0942] A uma mistura de 2,2,2-trifluoroacetato de 8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (31 mg, 0,08 mmol) e bicarbonato de sódio (14 mg, 0,17 mmol) em MeOH (0,31 ml) e água (0,31 ml), foi adicionado bromo (5,8 µl, 0,11 mmol) por gotejamento a 0ºC. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{18}H_{15}BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 380,1; encontrado 380,1.

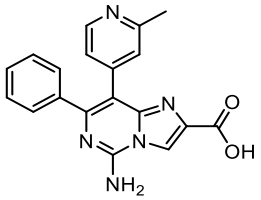
ETAPA 4: 3-(4-ETOXIFENIL)-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-5-AMINA

[0943] A um frasco para micro-ondas, foram adicionados 3-Bromo-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina (3 mg, 0,01 mmol), ácido (4-etoxifenil)borônico (4 mg, 0,02 mmol), fosfato de tripotássio (7 mg, 0,03 mmol), DMF (2,4 ml), água (0,60 ml) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (2 mg, 25% em mol). A solução de reação foi purgada com nitrogênio, e, então, o frasco para micro-ondas foi vedado e aquecido num reator de micro-ondas a 120ºC por 20 min. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite com 50% de EtOAc/DCM, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{24}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 422,2; encontrado 422,2.

EXEMPLO 14. 5-AMINO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



ETAPA 1: ÁCIDO 5-AMINO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXÍLICO

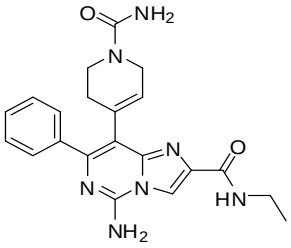


[0944] A uma solução agitada de 5-amino-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (preparado no Exemplo 11) (66 mg, 0,18 mmol) em THF (0,90 ml), foram adicionados hidróxido de lítio monoidratado (15 mg, 0,36 mmol) e água (0,90 ml). A mistura resultante foi agitada a 50ºC por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, HCl 1 N (0,38 ml) e água (0,9 ml) foram adicionados para gerar um precipitado que foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{19}H_{16}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 346,1; encontrado 346,1.

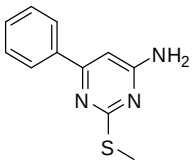
ETAPA 2: 5-AMINO-8-(2-METILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

[0945] A uma solução de ácido 5-amino-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxílico (48 mg, 0,14 mmol) em DMF (0,87 ml), foram adicionados HATU (63 mg, 0,17 mmol) e trietilamina (39 µl, 0,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min antes de cloreto de amônio (8,0 mg, 0,15 mmol) ter sido adicionado, e a solução continuou sendo agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura foi diluída com EtOAc (5,0 ml) e lavada com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (5,0 ml) e salmoura (5,0 ml). As camadas orgânicas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{17}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 345,1; encontrado 345,1.

EXEMPLO 15. 5-AMINO-8-(1-CARBAMOIL-1,2,3,6-TETRA-HIDROPIRIDIN-4-IL)-*N*-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

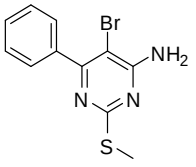


ETAPA 1: 2-(METILTIO)-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0946] Uma mistura de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (Combi-Blocks número de catálogo ST-1384) (10,0 g, 56,9 mmol), ácido fenilborônico (8,33 g, 68,3 mmol), e bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaládio(II) (1,01g, 1,42 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) e água (10 ml), foi adicionado carbonato de césio (37,1 g, 114,0 mmol). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 100ºC por 12 h. Após ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Um sólido amarelo claro precipitou da solução, que foi filtrado e seco para obter o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{11}H_{12}N_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 218,1 ; encontrado 218,1.

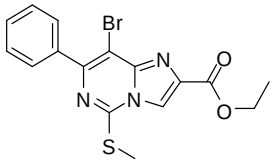
ETAPA 2: 5-BROMO-2-(METILTIO)-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0947] A uma agitada solução de 2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4-amina (2,5 g, 11,5 mmol) em DMF (50 ml), foi adicionada *N*-bromossuc-

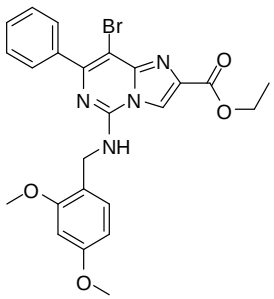
cinimida (2,05 g, 11,5 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h antes de água (200 ml) ter sido adicionada. Um sólido amarelo claro precipitou da solução, que foi filtrado e seco para obter o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{11}H_{11}BrN_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 296,0 ; encontrado 296,0.

ETAPA 3: 8-BROMO-5-(METILTIO)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0948] A uma solução de 5-bromo-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4-amina (3,69 g, 12,5 mmol) em 1,2-dimetoxietano (40 ml), foi adicionado 3-bromo-2-oxopropanoato de etila (4,69 ml, 37,4 mmol). A mistura foi aquecida até 110ºC por 12 h. Após ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido marrom claro como o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{16}H_{15}BrN_3O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 392,0; encontrado 392,0.

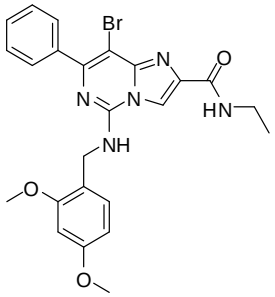
ETAPA 4: 8-BROMO-5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0949] Num frasco de fundo redondo de 500 ml, 8-bromo-5-(metiltio)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (2,1 g, 5,35 mmol) foi dissolvido em 100 ml de DCM. A esta solução, ácido 3-cloro-

perbenzoico (*m*CPBA) (2,28 g, 10,2 mmol) em DCM (30 ml) foi adicionado por gotejamento através de um funil de adição a 0ºC. Após a adição, a mistura de reação foi deixada amornar até a temperatura ambiente e agitada por 4 h. A reação foi, então, bruscamente arrefecida adicionando-se solução saturada de $NaHCO_3$, e as duas camadas resultantes foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 e filtrada. A este filtrado, (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,61 ml, 10,7 mmol) foi adicionada por gotejamento à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 2 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 100% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{24}H_{24}BrN_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 511,1; encontrado 511,1.

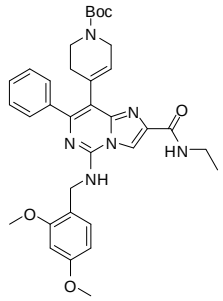
ETAPA 5: 8-BROMO-5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-N-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0950] A 8-bromo-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (1,80 g, 3,5 mmol) em MeOH (20 ml), THF (20 ml) e água (10 ml), foi adicionado LiOH (0,34 g, 14,1 mmol) numa porção. A mistura de reação foi agitada a 45ºC por 2 h, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em DMF (30 ml), seguido pela adição de etanamina (solução 2 M em THF, 3,52 ml, 7,04 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,84 ml, 10,6 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio (PyBOP) (3,66 g, 7,04 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o

outro antes de 100 ml de água terem sido adicionados. O sólido resultante foi coletado e seco para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo. LC-MS calculada para $C_{24}H_{25}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,1; encontrado 510,1.

ETAPA 6: 4-(5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-2-(ETILCARBAMOIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-8-IL)-5,6-DI-HIDROPIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



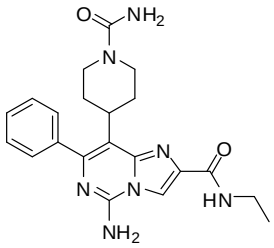
[0951] Uma mistura de 8-bromo-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (20,0 mg, 0,039 mmol),4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butila (14,5 mg, 0,047 mmol), XPhos Pd G2 (2,0 mg, 2,5 µmol) e Cs_2CO_3 (38,2 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (1 ml) e água (0,2 ml) foi desgaseificada e agitada a 90ºC por 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 100% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{34}H_{41}N_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 613,3; encontrado 613,3.

ETAPA 7: 5-AMINO-8-(1-CARBAMOIL-1,2,3,6-TETRA-HIDROPIRIDIN-4-IL)-N-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

[0952] Num frasco de reação de 10 ml, 4-(5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-2-(etilcarbamoil)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butila (20,0 mg, 0,033 mmol) foi dissolvido em 1 ml de TFA. A mistura de reação foi agitada a 70ºC por 10 min,

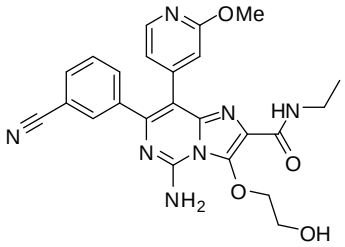
resfriada até a temperatura ambiente, concentrada e bruscamente arrefecida com solução saturada de $NaHCO_3$. A mistura resultante foi extraído com DCM/IPA 3:1, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM (1 ml), e isocianatotrimetilsilano (7,5 mg, 0,065 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 4 h, concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{24}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 406,2; encontrado 406,2.

EXEMPLO 16. 5-AMINO-8-(1-CARBAMOILPIPERIDIN-4-IL)-N-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

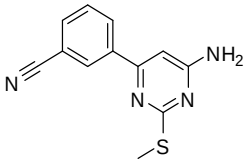


[0953] Num frasco de reação de 10 ml, sal de TFA de 5-amino-8-(1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparado no Exemplo 15) (10,0 mg, 0,020 mmol) e hidróxido de paládio em carbono (10% em peso, 3,7 mg, 2,3 µmol) foram dissolvidos em 1 ml de MeOH. A mistura de reação foi, então, agitada a 50ºC por 5 h sob 1 atm de H_2. Após a conclusão, a mistura de reação foi filtrada e purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 408,2; encontrado 408,2.

EXEMPLO 17. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-3-(2-HIDROXIETÓXI)-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

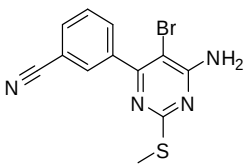


ETAPA 1: 3-(6-AMINO-2-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)BENZONITRILA



[0954] Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaládio(II) (1,0 g, 5 mol%) foi adicionado a uma mistura de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (Combi-Blocks, número de catálogo ST-1384) (5,0 g, 29 mmol), ácido (3-cianofenil)borônico (8,4 g, 57 mmol) e carbonato de césio (37 g, 114 mmol) em tolueno (100 ml) e água (10 ml). A mistura foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 115 ºC por 16 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com DCM e concentrada sob pressão reduzida. Água (200 ml) foi adicionada ao resíduo, e o sólido resultante foi coletado por filtração e, então, seco para gerar o produto desejado (6,5 g, 94 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{12}H_{11}N_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 243,1; encontrado 243,2.

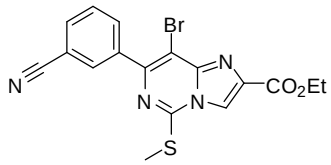
ETAPA 2: 3-(6-AMINO-5-BROMO-2-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)BENZONITRILA



[0955] A uma solução de 3-(6-amino-2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzonitrila (6,5 g, 27 mmol) in DMSO (55 ml), MeCN (30 ml) e água (1,8 ml) a 0ºC, foi adicionada *N*-bromossuccinimida (4,8 g, 27 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes de água (200 ml) ter sido adicionada. O precipitado resultante foi coletado por

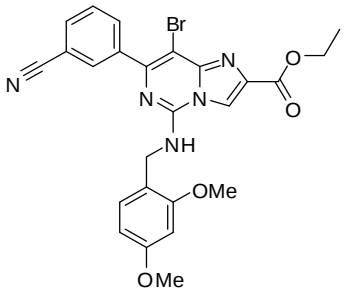
filtração e, então, seco para gerar o produto desejado (8,6 g, 99 %), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{12}H_{10}BrN_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 321,0; encontrado 321,1.

ETAPA 3: 8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-5-(METILTIO)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0956] A uma solução de 3-(6-amino-5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzonitrila (2,0 g, 6,2 mmol) em DME (26 ml), foi adicionado 3-bromo-2-oxopropanoato de etila (2,3 ml, 19 mmol). A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 3 h antes de os produtos voláteis terem sido removidos sob pressão reduzida. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com Et_2O (100 ml) e seco para gerar o produto desejado como sal de HBr (1,4 g, 54%). LC-MS calculada para $C_{17}H_{14}BrN_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 417,0; encontrado 417,0.

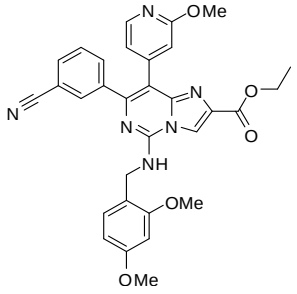
ETAPA 4: 8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0957] A uma solução de bromidrato de 8-bromo-7-(3-cianofenil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (1,4 g, 3,4 mmol) em DCM (170 ml) a 0ºC, foi adicionada uma solução de *m*CPBA (1,6 g, 6,4 mmol, 70%) em DCM (15 ml) por gotejamento. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após o consumo completo do material de partida, (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,02 ml, 6,8 mmol) em DCM (15 ml) foi adicionada, e a suspensão foi agitada por 2 h. A mistura de

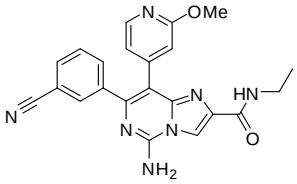
reação foi, então, lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), água (100 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 100% de EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado (1,4 g, 54%). LC-MS calculada para $C_{25}H_{23}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 536,1; encontrado 536,2.

ETAPA 5: 7-(3-CIANOFENIL)-5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



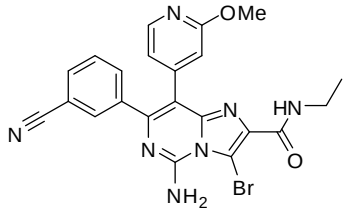
[0958] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (230 mg, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 8-bromo-7-(3-cianofenil)-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (1,7 g, 3,1 mmol), ácido 2-metoxipiridin-4-ilborônico (570 mg, 3,7 mmol) e carbonato de césio (1,7 g, 5,2 mmol) em *terc*-butanol (13 ml) e água (2,6 ml). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e agitada a 120ºC por 3 h. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com DCM e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 100% de EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado (370 mg). LC-MS calculada para $C_{31}H_{29}N_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 565,2; encontrado 565,4.

ETAPA 6: 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0959] A 7-(3-cianofenil)-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (370 mg, 0,65 mmol), foi adicionada etanamina (3,3 ml, 2 M em MeOH). A solução foi agitada a 85ºC num frasco vedado por 16 h, resfriada até a temperatura ambiente, e os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. TFA (2,0 ml) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi agitada a 100ºC por 10 min num frasco vedado. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente, e os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 10% de MeOH/DCM contendo 0,5% de trietilamina. LC-MS calculada para $C_{22}H_{20}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; encontrado 414,3.

ETAPA 7: 5-AMINO-3-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



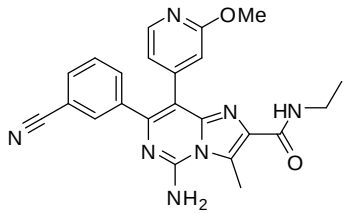
[0960] A uma solução de 5-amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (110 mg, 0,27 mmol) em DMF (0,5 ml) a 0ºC, foi adicionada *N*-bromossuccinimida (47 mg, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes de água (1,0 ml) ter sido adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para gerar o produto desejado, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{22}H_{19}BrN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 492,1; encontrado 492,1.

ETAPA 8: 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-3-(2-HIDROXIE-

TÓXI)-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

[0961] A um frasco de reação, foi adicionado iodeto de cobre(I) (1,2 mg, 6,1 µmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (2,9 mg, 0,01 mmol), 5-amino-3-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (30 mg, 0,06 mmol) e carbonato de césio (30 mg, 0,09 mmol). O frasco de reação foi purgado com nitrogênio e encaixado com um septo de borracha. Tolueno (0,2 ml) e etano-1,2-diol (0,17 ml, 3,1 mmol) foram adicionados, e o septo de borracha foi substituído por uma tampa forrada com Teflon. A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 24 h, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (2 ml) e filtrada através de um tampão de gel de sílica. O filtrado foi concentrado e purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{24}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 474,2; encontrado 474,2.

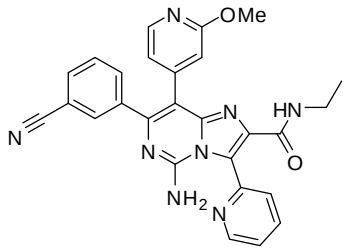
EXEMPLO 18. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)-3-METILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0962] A uma mistura de 5-amino-3-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 17, Etapa 7) (40 mg, 0,08 mmol) e [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (3,3 mg, 4,1 µmol) em 1,4-dioxano (0,50 ml) sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado dimetilzinco em tolueno (0,27 ml, 1,2 M) por gotejamento. A mistura resultante foi agitada a 90ºC de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com DCM (5 ml) e filtrada através

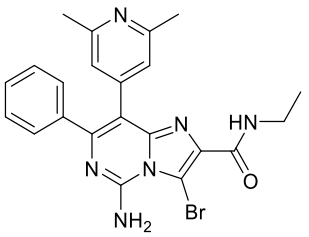
de um tampão de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 428,2; encontrado 428,2.

EXEMPLO 19. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)-3-(PIRIDIN-2-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

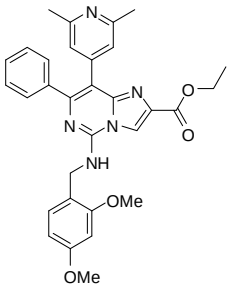


[0963] Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (4,3 mg, 6,1 µmol) foi adicionado a uma mistura de 5-amino-3-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 17, Etapa 7) (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(tributilestanil)piridina (0,05 ml, 0,12 mmol) em DMF (0,5 ml). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 100ºC por 5 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com DCM (5 ml) e filtrada através de um tampão de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{23}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 491,2; encontrado 491,2.

EXEMPLO 20. 5-AMINO-3-BROMO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-*N*-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

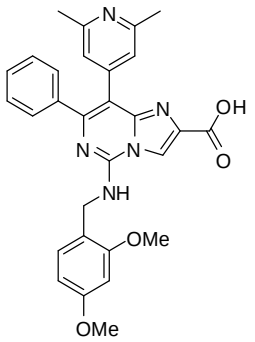


ETAPA 1: 5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0964] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (400 mg, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 8-bromo-5-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (preparado no Exemplo 15, Etapa 4) (2,7 g, 5,3 mmol), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borônico (1,2 g, 7,9 mmol) e carbonato de césio (3,4 g, 11 mmol) em *terc*-butanol (20 ml) e água (3,8 ml). A mistura foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 120 ºC por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de Celite com DCM e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 20% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado (2,8 g, 99%). LC-MS calculada para $C_{31}H_{32}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 538,2; encontrado 538,3.

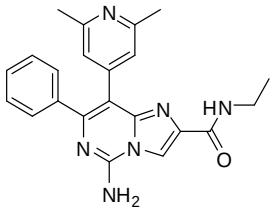
ETAPA 2: ÁCIDO 5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-8-(2,6-DIMETIL-PIRIDIN-4-IL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXÍLICO



[0965] A uma solução de 5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (1,0 g,

1,9 mmol) em THF (3,9 ml), foram adicionados hidróxido de lítio (0,18 g, 7,4 mmol) e água (3,9 ml). A mistura resultante foi agitada a 50ºC por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, água (2,0 ml) foi adicionada, e o pH foi ajustado usando HCl 1 N a pH 2. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{29}H_{28}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; encontrado 510,2.

ETAPA 3: 5-AMINO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-N-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

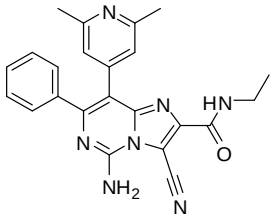


[0966] A uma solução de ácido 5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxílico (0,95 g, 1,9 mmol) em DMF (17 ml), foi adicionada trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol). A solução foi agitada por 5 min antes da adição de BOP (1,2 g, 2,8 mmol) e etanamina (9,3 ml, 2 M em THF). A mistura de reação foi, então, agitada à temperatura ambiente por 30 min, bruscamente arrefecida com água (20 ml) e extraída com EtOAc (5 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml) e salmoura (30 ml), secas com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante, foi adicionado TFA (3,0 ml), e a mistura de reação foi agitada a 100ºC por 10 min. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{22}H_{23}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; encontrado 387,3.

ETAPA 4: 5-AMINO-3-BROMO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-N-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

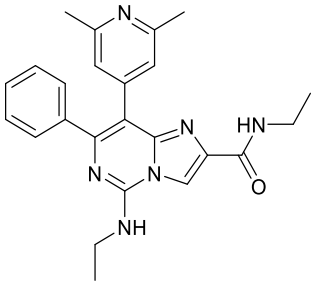
[0967] A uma solução de 5-amino-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (700 mg, 1,8 mmol) em DMSO (3,6 ml)/MeCN (1,9 ml)/água (0,12 ml) a 0ºC, foi adicionada *N*-bromossuccinimida (320 mg, 1,8 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, em tal ponto, água (20 ml) foi adicionada, e o produto desejado foi coletado por filtração. O produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{22}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 465,1; encontrado 465,1.

EXEMPLO 21. 5-AMINO-3-CIANO-8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-*N*-ETIL-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

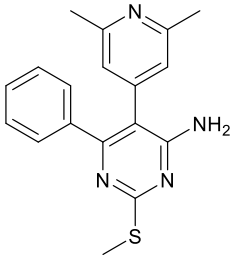


[0968] A um frasco para micro-ondas, foi adicionado cianeto de cobre(I) (8,7 mg, 0,10 mmol) e 5-amino-3-bromo-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 20) (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,30 ml). O frasco foi purgado com nitrogênio e vedado antes de ser aquecido num reator de micro-ondas a 180ºC por 10 min. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com NH_4OH (1 ml) e H_2O (1 ml) e extraída com EtOAc (3 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{22}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; encontrado 412,2.

EXEMPLO 22. 8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-*N*-ETIL-5-(ETILAMINO)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

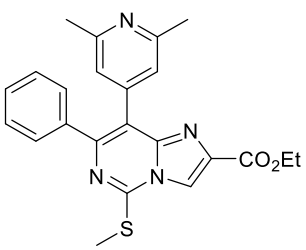


ETAPA 1: 5-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-2-(METILTIO)-6-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA



[0969] [1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (510 mg, 10 mol%) foi adicionado a uma mistura de 5-bromo-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4-amina (preparada no Exemplo 15, Etapa 2) (2,0 g, 6,8 mmol), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borônico (1,5 g, 10 mmol) e carbonato de césio (4,4 g, 14 mmol) em *terc*-butanol (25 ml) e água (5,0 ml). A mistura foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 120 ºC por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 100% de EtOAc/hexanos para gerar o produto desejado (440 mg, 20%). LC-MS calculada para $C_{18}H_{19}N_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 323,1; encontrado 323,1.

ETAPA 2: 8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-5-(METILTIO)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA

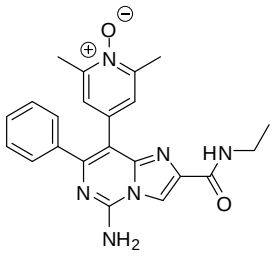


[0970] A uma solução de 5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,5 mmol) em DME (10 ml), foi adicionado 3-bromo-2-oxopropanoato de etila (0,93 ml, 7,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 2 h antes de os produtos voláteis terem sido removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com DCM (20 ml), lavado com solução saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), água (20 ml) e salmoura (10 ml) seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 20% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado (1,0 g, 99%). LC-MS calculada para $C_{23}H_{23}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 419,2; encontrado 419,1.

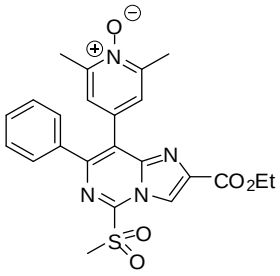
ETAPA 3: 8-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-N-ETIL-5-(ETILAMINO)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

[0971] 8-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-5-(metiltio)-7-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (100 mg, 0,24 mmol) foi suspenso numa solução de etanamina (1,2 ml, 2 M em MeOH) e aquecido em refluxo por 16 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o material resultante foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; encontrado 415,1.

EXEMPLO 23. 1-ÓXIDO DE 4-(5-AMINO-2-(ETILCARBAMOIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDIN-8-IL)-2,6-DIMETILPIRIDINA

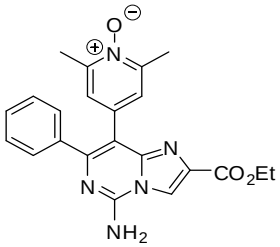


ETAPA 1: 1-ÓXIDO DE 4-(2-(ETOXICARBONIL)-5-(METILSULFONIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-8-IL)-2,6-DIMETILPIRIDINA



[0972] A uma mistura de 8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(metiltio)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (preparado no Exemplo 22, Etapa 2) (50 mg, 0,12 mmol) em DCM (10 ml) a 0ºC, foi adicionado *m*CPBA (88 mg, 0,36 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, e, então, os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi coletado em EtOAc (20 ml), lavado com uma mistura de solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (10 ml) e solução saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) e, então, salmoura (10 ml). A camada orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{23}H_{23}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 467,1; encontrado 467,1.

ETAPA 2: 1-ÓXIDO DE 4-(5-AMINO-2-(ETOXICARBONIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-8-IL)-2,6-DIMETILPIRIDINA



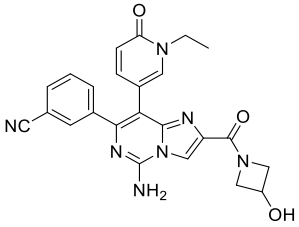
[0973] A uma solução de 1-óxido de 4-(2-(etoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-il)-2,6-dimetilpiridina (54 mg, 0,12 mmol) em acetonitrila (1,0 ml), foi adicionado hidróxido de amônio concentrado (0,09 ml, 14 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min antes de os voláteis terem sido removidos sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por LCMS prepa-

ratória (pH = 10, MeCN/água com NH_4OH) para gerar o produto desejado como a base livre. LC-MS calculada para $C_{22}H_{22}N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 404,2; encontrado 404,2.

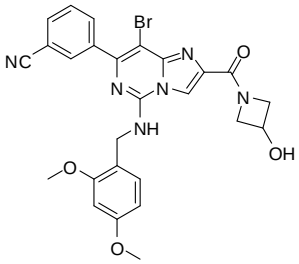
ETAPA 3: 1-ÓXIDO 4-(5-AMINO-2-(ETILCARBAMOIL)-7-FENILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-8-IL)-2,6-DIMETILPIRIDINA

[0974] 1-Óxido 4-(5-amino-2-(etoxicarbonil)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-il)-2,6-dimetilpiridina (15 mg, 0,03 mmol) foi suspenso numa solução de etanamina (1,0 ml, 2 M em metanol) e aquecido em refluxo por 1 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como o sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{23}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 403,2; encontrado 403,1.

EXEMPLO 24. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-6-OXO-1,6-DI-HIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(3-HIDROXIAZETIDINA-1-CARBONIL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(8-BROMO-5-(2,4-DIMETOXIBENZILAMINO)-2-(3-HIDROXIAZETIDINA-1-CARBONIL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



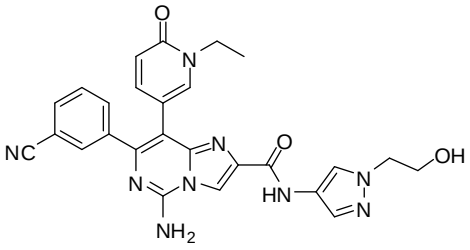
[0975] 8-Bromo-7-(3-cianofenil)-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)imidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (preparado no Exemplo 17, Etapa 4) (100 mg, 0,186 mmol) em MeOH

(2 ml), THF (2 ml) e água (1 ml), foi adicionado LiOH (17,9 mg, 0,75 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45ºC por 2 h, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em DMF (3 ml), seguido pela adição de azetidin-3-ol (27,3 mg, 0,37 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (98 µl, 0,56 mmol) e HATU (142 mg, 0,37 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de 10 ml de água terem sido adicionados. O sólido precipitado foi coletado e seco para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo. LC-MS calculada para $C_{26}H_{24}BrN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 563,1; encontrado 563,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-6-OXO-1,6-DI-HIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(3-HIDROXIAZETIDINA-1-CARBONIL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

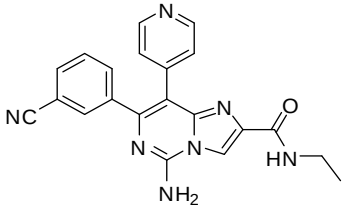
[0976] Uma mistura de 3-(8-bromo-5-(2,4-dimetoxibenzilamino)-2-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,048 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (14,5 mg, 0,058 mmol), XPhos Pd G2 (2,0 mg, 2,5 µmol) e Cs_2CO_3 (47 mg, 0,15 mmol) em 1,4-dioxano (1 ml) e água (0,2 ml) foi desgaseificada e vedada. A reação foi agitada a 90ºC por 2 h, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. Ao resíduo resultante, 1 ml de TFA foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 70ºC por 30 min. Após a conclusão, a mistura de reação foi concentrada, diluída com metanol e purificada com LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{22}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; encontrado 456,2.

EXEMPLO 25. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(1-ETIL-6-OXO-1,6-DI-HIDROPIRIDIN-3-IL)-*N*-(1-(2-HIDROXIETIL)-1*H*-PIRAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

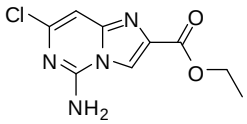


[0977] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 24 com 2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)etanol (Lista de Produtos AstaTech número 50515) substituindo azetidin-3-ol na Etapa 1. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{24}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; encontrado 510,2.

EXEMPLO 26. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

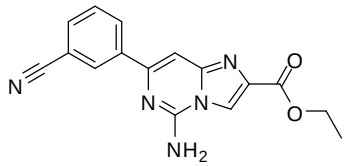


ETAPA 1: 5-AMINO-7-CLOROIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



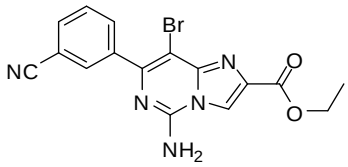
[0978] Uma solução de 6-cloropirimidina-2,4-diamina (2 g, 13,8 mmol) e 3-bromo-2-oxopropanoato de etila (2,6 ml, 20,8 mmol) em DME (50 ml) foi agitada a 70ºC de um dia para o outro. Após a conclusão, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e o sólido foi coletado por filtração. O sólido bruto foi dissolvido em metanol quente (25 ml), e o produto desejado foi recristalizado resfriando-se lentamente a solução até a temperatura ambiente. O produto foi filtrado, lavado com EtOAc e seco para gerar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_9H_{10}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 241,0; encontrado 241,1.

ETAPA 2: 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[0979] Uma mistura de 5-amino-7-cloroimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (0,60 g, 2,49 mmol), ácido (3-cianofenil)borônico (0,44 g, 2,99 mmol), XPhos Pd G2 (0,098 g, 0,125 mmol) e carbonato de sódio (0,53 g, 4,99 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) e água (5,0 ml) foi purgada com nitrogênio e, então, agitada a 100ºC por 1 h. Após ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Um sólido amarelo claro precipitou da solução, que foi filtrado e seco para proporcionar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{16}H_{14}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 308,1 ; encontrado 308,1.

ETAPA 3: 5-AMINO-8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA

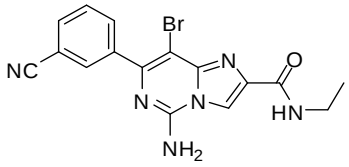


[0980] A uma solução de 5-amino-7-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (2,3 g, 7,48 mmol) em DMF (50 ml), foi lentamente adicionada uma solução de *N*-bromossuccinimida (1,33 g, 7,48 mmol) em DMF (5,0 ml) a 0ºC. A mistura de reação foi, então, agitada à temperatura ambiente por 2 h antes de água (100 ml) ter sido adicionada. O sólido amarelo claro resultante foi coletado por filtração e seco para obter o produto desejado (2,3 g, 80%). LC-MS calculada para $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 386,0; encontrado 386,0.

[0981] Alternativamente, este composto pode ser preparado usando o seguinte procedimento: a uma solução de 8-bromo-7-(3-cianofenil)-5-

(metiltio)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (preparado no Exemplo 17, Etapa 3) (2,40 g, 5,75 mmol) em DCM (100 ml), foi adicionada uma solução de *m*CPBA (77%, 1,93 g, 8,63 mmol) em DCM (30 ml), esta solução foi seca com sulfato de magnésio anidro através de um funil de adição à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi, então, agitada por 4 h e bruscamente arrefecida borbulhando-se gás NH_3 por meio de uma cânula por 1 h. A mistura de reação foi, então, concentrada sob pressão reduzida para gerar uma mistura bruta, que foi vertida numa solução saturada de $NaHCO_3$ (150 ml). O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água e hexanos e seco para proporcionar o produto desejado como um sólido marrom (1,9 g, 86%). LC-MS calculada para $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 386,0; encontrado 386,0.

ETAPA 4: 5-AMINO-8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETILIMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



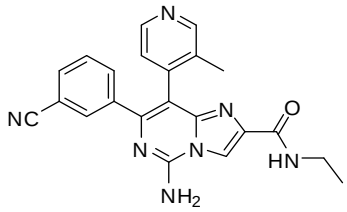
[0982] A uma mistura de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (1,00 g, 2,59 mmol) em MeOH (20 ml), THF (20 ml) e água (10 ml), foi adicionado LiOH (124 mg, 5,18 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em DMF (30 ml), seguido pela adição de solução de etilamina (2,1 ml, 25,9 mmol, 70% em água), trietil amina (1,08 ml, 7,77 mmol) e BOP (2,29 g, 5,18 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de 100 ml de água terem sido adicionados. O sólido resultante foi coletado por filtração e seco para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo

(0,77g). LC-MS calculada para $C_{16}H_{14}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 385,0; encontrado 385,1.

ETAPA 5: 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-8-(PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

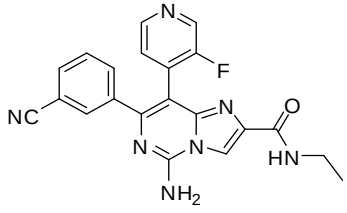
[0983] Uma mistura de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)-N-etilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (10,0 mg, 0,026 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (4,8 mg, 0,039 mmol), XPhos Pd G2 (2,0 mg, 2,51 µmol) e Na_2CO_3 (8,3 mg, 0,078 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 ml) e água (0,15 ml) foi desgaseificada e vedada. A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 1 h, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com MeOH e purificada com LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{18}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 384,2; encontrado 384,2.

EXEMPLO 27. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-N-ETIL-8-(3-METILPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



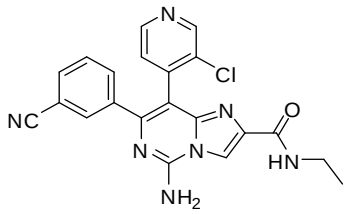
[0984] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com ácido 3-metilpiridin-4-ilborônico substituindo ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{20}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 398,2; encontrado 398,2.

EXEMPLO 28. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(3-FLUOROPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



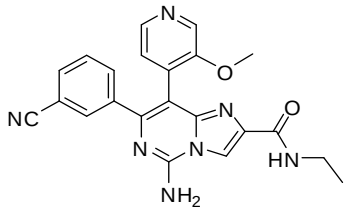
[0985] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com ácido 3-fluoropiridin-4-ilborônico substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{17}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 402,1; encontrado 402,2.

EXEMPLO 29. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(3-CLOROPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



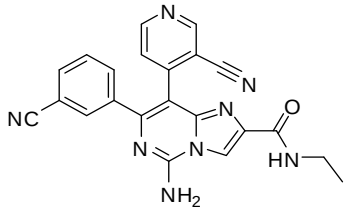
[0986] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com ácido 3-cloropiridin-4-ilborônico substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{17}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 418,1; encontrado 418,2.

EXEMPLO 30. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(3-METOXIPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



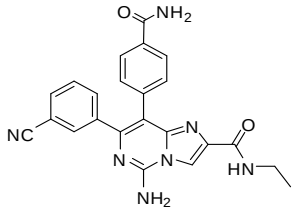
[0987] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com ácido 3-metoxipiridin-4-ilborônico substituindo ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{20}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; encontrado 414,2.

EXEMPLO 31. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(3-CIANOPIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



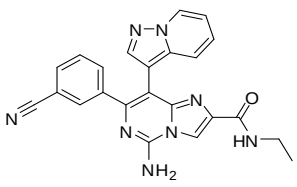
[0988] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrila substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 409,2; encontrado 409,2.

EXEMPLO 32. 5-AMINO-8-(4-CARBAMOILFENIL)-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



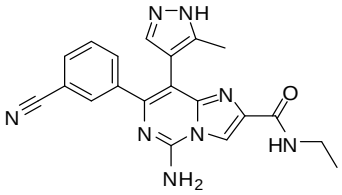
[0989] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com ácido (4-carbamoilfenil)borônico substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{20}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2; encontrado 426,2.

EXEMPLO 33. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(PIRAZOLO[1,5-*A*]PIRIDIN-3-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



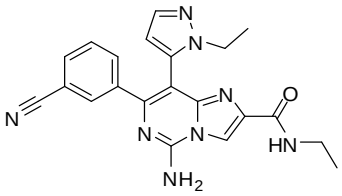
[0990] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2; encontrado 423,2.

EXEMPLO 34. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(5-METIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0991] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; encontrado 387,2.

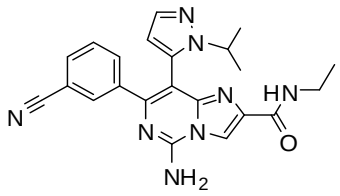
EXEMPLO 35. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0992] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal

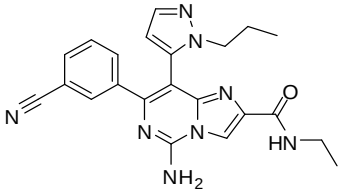
de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; encontrado 401,2.

EXEMPLO 36. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(1-ISOPROPIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



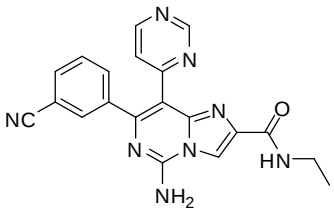
[0993] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; encontrado 415,2.

EXEMPLO 37. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(1-PROPIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



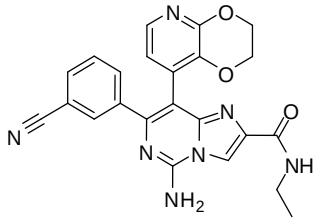
[0994] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26 com 1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol substituindo o ácido piridin-4-ilborônico na Etapa 5. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; encontrado 415,2.

EXEMPLO 38. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-*N*-ETIL-8-(PIRIMIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0995] Uma mistura de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 26, Etapa 4) (50 mg, 0,13 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (96 mg, 0,260 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (15,0 mg, 0,013 mmol), cloreto de cobre(I) (15,4 mg, 0,156 mmol) e cloreto de lítio (6,6 mg, 0,156 mmol) em THF (2 ml) foi desgaseificada e vedada. A mistura de reação foi agitada a 80 ºC por 12 h, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 385,2; encontrado 385,2.

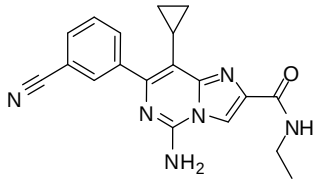
EXEMPLO 39. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(2,3-DI-HIDRO-[1,4]DIOXINO[2,3-*B*]PIRIDIN-8-IL)-*N*-ETILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA



[0996] Uma mistura de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 26, Etapa 4) (72 mg, 0,19 mmol), ácido (2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-8-il)borônico (33,8 mg, 0,19 mmol), carbonato de césio (122 mg, 0,37 mmol) e [1,1′-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (14,1 mg, 0,019 mmol) em dioxano (2,0 ml) e água (0,2 ml) foi agitada a 120ºC por 1 h sob irradiação de micro-ondas. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente e diretamente purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto

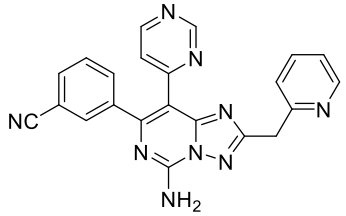
desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{20}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; encontrado 442,3.

EXEMPLO 40. 5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-CICLOPROPIL-*N*-ETILIMIDAZO[1,2-*C*]PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

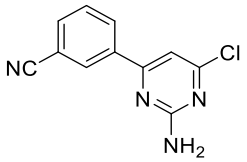


[0997] Uma mistura de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)-*N*-etilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida (preparada no Exemplo 26, Etapa 4) (72 mg, 0,19 mmol), ácido ciclopropilborônico (32,1 mg, 0,37 mmol), carbonato de césio (122 mg, 0,37 mmol) e [1,1′-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (14,1 mg, 0,019 mmol) em dioxano (2,0 ml) e água (0,2 ml) foi agitada a 80ºC por 1 h sob irradiação de micro-ondas. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente e diretamente purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{19}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 347,2; encontrado 347,3.

EXEMPLO 41. 3-(5-AMINO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



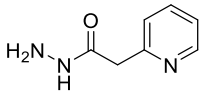
ETAPA1: 3-(2-AMINO-6-CLOROPIRIMIDIN-4-IL)BENZONITRILA



[0998] Uma mistura de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (2,5 g, 15,2

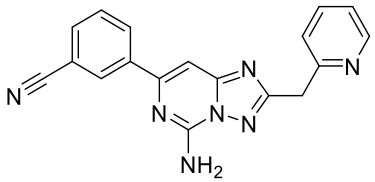
mmol), ácido (3-cianofenil)borônico (2,02 g, 13,7 mmol), tetracis(trifenil-fosfina)paládio(0) (1,06 g, 0,92 mmol) e carbonato de sódio (3,23 g, 30,5 mmol) em 1,4-dioxano (60 ml) e água (5 ml) foi desgaseificada com nitrogênio, então, a mistura resultante foi aquecida e agitada a 60ºC por dois dias. Após ser resfriada até a temperatura ambiente (t.a.), a mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com DCM (30 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 8% de EtOAc em diclorometano para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{11}H_8ClN_4$ $(M+H)^+$: 231,0. Encontrado: 231,0.

ETAPA 2: 2-(PIRIDIN-2-IL)ACETO-HIDRAZIDA



[0999] Hidrazina (4,15 ml, 132 mmol) foi adicionada a uma solução de etanol (66 ml) de 2-(piridin-2-il)acetato de metila (10 g, 66,2 mmol) à t.a. A mistura foi aquecida e agitada a 85ºC por 4 h e, então, resfriada até a t.a. Um sólido branco foi formado mediante repouso, que foi coletado por meio da filtração e usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_7H_{10}N_3O$ $(M+H)^+$: 152,1. Encontrado: 152,0.

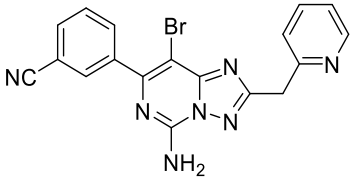
ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01000] 2-(Piridin-2-il)aceto-hidrazida (2,62 g, 17,34 mmol) foi adicionada a uma solução de etanol (35 ml) de 3-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)benzonitrila (4,00 g, 17,34 mmol) à t.a. Após ser aquecida e agitada

em refluxo por 2 h, a mistura de reação foi resfriada até t.a. e concentrada. O resíduo resultante foi coletado em *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (20 ml) e agitado a 120ºC por 7 h. A mistura foi, então, resfriada até t.a., vertida em gelo e deixada em agitação à t.a. por 1 h. O sólido resultante foi coletado por filtração e coletado em 20 ml de solução de HCl 1 N. A mistura resultante foi agitada à t.a. por 1 h, filtrada, e a camada aquosa foi neutralizada pela adição de solução saturada de $NaHCO_3$. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para obter o produto desejado como um sólido marrom. LCMS calculada para $C_{18}H_{14}N_7$ $(M+H)^+$: 328,1; encontrado 328,1.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



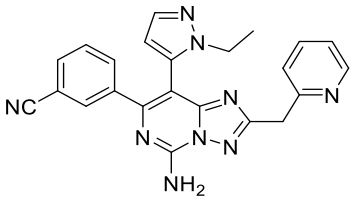
[01001] A uma mistura de 3-(5-amino-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (2 g, 6,11 mmol) em DMF (12 ml) a -30ºC, foi adicionado NBS (1,09 g, 6,11 mmol) em porções. A mistura de reação foi deixada amornar lentamente a 0ºC, resultando numa solução homogênea. Após a agitação a 0ºC por 1 h, a mistura de reação foi diluída com solução saturada de $NaHCO_3$, e o sólido resultante foi coletado por filtração. O sólido foi, então, purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH em DCM para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{18}H_{13}BrN_7$ $(M+H)^+$: 406,0; encontrado 406,0.

ETAPA 5: 3-(5-AMINO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01002] $Pd(Ph_3P)_4$ (284 mg, 0,246 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4-(tributilestanil)pirimidina (1090 mg, 2,95 mmol), 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila

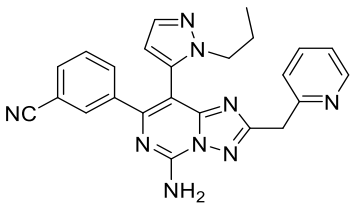
(1000 mg, 2,46 mmol) e cloreto de cobre(I) (244 mg, 2,46 mmol) em 1,4-dioxano (12 ml). A mistura de reação foi purgada com N_2 e agitada a 80ºC por 7 h. A mistura resultante foi resfriada até t.a., concentrada, diluída com DCM (50 ml) e lavada com solução saturada de NH_4OH. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4, concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{16}N_9$ $(M+H)^+$: 406,2; encontrado 406,2. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 4,49 (s, 2H).

EXEMPLO 42. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



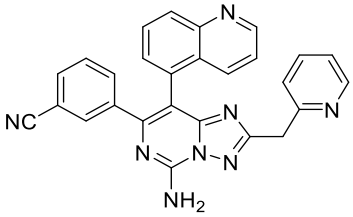
[01003] Uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (do Exemplo 41, Etapa 4) (50 mg, 0,123 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (54,7 mg, 0,246 mmol), cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) (9,68 mg, 0,012 mmol) e carbonato de sódio (13,0 mg, 0,123 mmol) em 1,4-dioxano (1119 µl) e água (112 µl) foi agitada a 100ºC por 1 h. A mistura resultante foi resfriada até t.a., concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}N_9$ $(M+H)^+$: 422,2; encontrado 422,2.

EXEMPLO 43. 3-(5-AMINO-8-(1-PROPIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



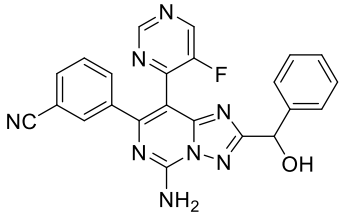
[01004] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}N_9$ $(M+H)^+$: 436,2; encontrado 436,2.

EXEMPLO 44. 3-(5-AMINO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-8-(QUINOLIN-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

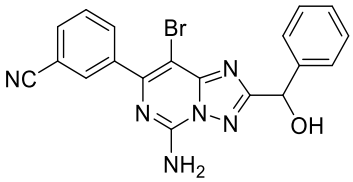


[01005] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{19}N_8$ $(M+H)^+$: 455,2; encontrado 455,2.

EXEMPLO 45. 3-(5-AMINO-8-(5-FLUOROPIRIMIDIN-4-IL)-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

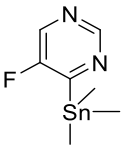


ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01006] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-hidróxi-2-fenilaceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{19}H_{14}BrN_6O$ $(M+H)^+$: 421,0; encontrado 421,0.

ETAPA 2: 5-FLUORO-4-(TRIMETILESTANIL)PIRIMIDINA



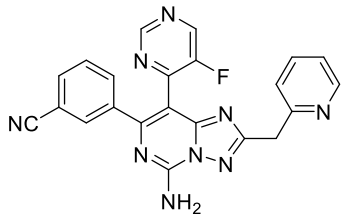
[01007] $Pd(Ph_3P)_4$ (43,6 mg, 0,038 mmol) e 1,1,1,2,2,2-hexametildistanano (124 mg, 0,377 mmol) foram sucessivamente adicionados a uma mistura de 4-cloro-5-fluoropirimidina (50 mg, 0,377 mmol) em 1,4-dioxano (1886 µl) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi, então, agitada em refluxo de um dia para o outro, resfriada até t.a. e filtrada. O filtrado foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(5-FLUOROPIRIMIDIN-4-IL)-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01008] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 5, com 5-fluoro-4-(trimetilestanil)pirimidina substituindo 4-(tributilestanil)pirimidina e com 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidróxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para

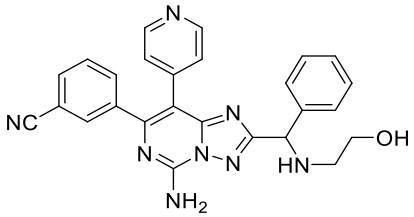
proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: 439,1; encontrado 439,1.

EXEMPLO 46. 3-(5-AMINO-8-(5-FLUOROPIRIMIDIN-4-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

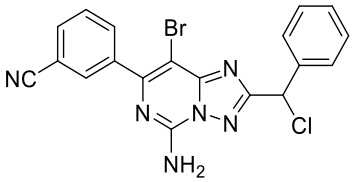


[01009] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 5-fluoro-4-(trimetilestanil)pirimidina (do Exemplo 45, Etapa 2) substituindo 4-(tributilestanil)pirimidina. O material final foi purificado por HPLC preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{15}FN_9$ $(M+H)^+$: 424,1; encontrado 424,2.

EXEMPLO 47. 3-(5-AMINO-2-((2-HIDROXIETILAMINO)(FENIL)METIL)-8-(PIRIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



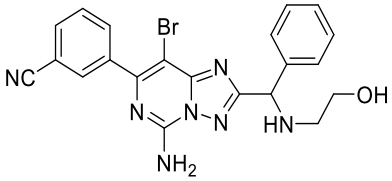
ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(CLORO(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01010] Cloreto de tionila (87 µl, 1,19 mmol) foi adicionado à 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidróxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (do Exemplo 45, Etapa 1) (10 mg, 0,024 mmol) à t.a. Após a agitação por 30 min, a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo

resultante foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{19}H_{13}BrClN_6$ $(M+H)^+$: 441,0; encontrado 441,0.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((2-HIDROXIETILAMINO)(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

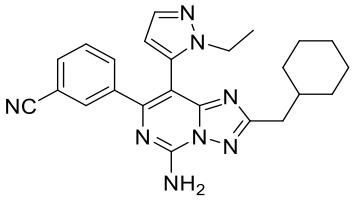


[01011] 2-Aminoetan-1-ol (4,35 mg, 0,071 mmol) foi adicionada a uma solução de DMF (237 µl) de 3-(5-amino-8-bromo-2-(cloro(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (10 mg, 0,024 mmol). A mistura de reação foi agitada à t.a. de um dia para o outro, concentrada e usada na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{21}H_{19}BrN_7O$ $(M+H)^+$: 464,1; encontrado 464,2.

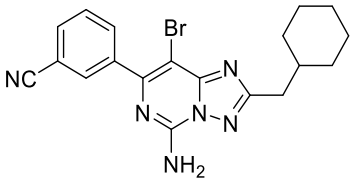
ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-((2-HIDROXIETILAMINO)(FENIL)METIL)-8-(PIRIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01012] Uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-(((2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (10 mg, 0,022 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (6,0 mg, 0,043 mmol), cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) (1,70 mg, 2,15 µmol) e carbonato de sódio (2,3 mg, 0,022 mmol) em 1,4-dioxano (196 µl) e água (19,6 µl) foi aquecida e agitada a 100ºC por 1 h. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., concentrada, purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{26}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: 463,2; encontrado 463,2.

EXEMPLO 48. 3-(5-AMINO-2-(CICLO-HEXILMETIL)-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(CICLO-HEXILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

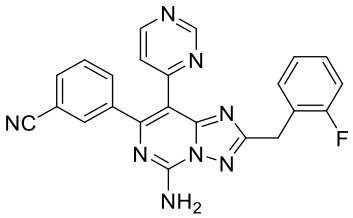


[01013] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-ciclohexilaceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{19}H_{20}BrN_6$ $(M+H)^+$: 411,1; encontrado 411,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-(CICLO-HEXILMETIL)-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

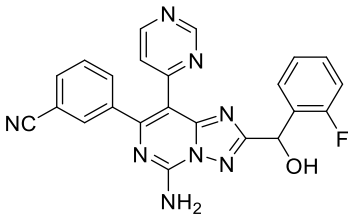
[01014] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42, com 3-(5-amino-8-bromo-2-(ciclohexilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}N_8$ $(M+H)^+$: 427,2; encontrado 427,2.

EXEMPLO 49. 3-(5-AMINO-2-(2-FLUOROBENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



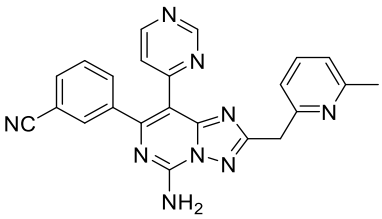
[01015] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 2-(2-fluorofenil)aceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}FN_8$ $(M+H)^+$: 423,2; encontrado 423,2.

EXEMPLO 50. 3-(5-AMINO-2-((2-FLUOROFENIL)(HIDRÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

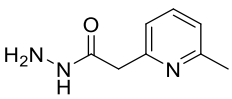


[01016] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxiaceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: 439,1; encontrado 439,1.

EXEMPLO 51. 3-(5-AMINO-2-((6-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 2-(6-METILPIRIDIN-2-IL)ACETO-HIDRAZIDA



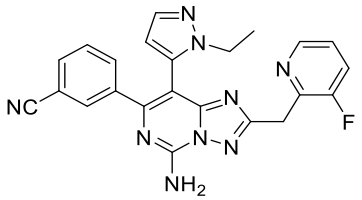
[01017] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 2, com 2-(6-metilpiridin-2-

il)acetato de etila substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila. LCMS calculada para $C_8H_{12}N_3O$ $(M+H)^+$: 166,1; encontrado 166,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-((6-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01018] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 2-(6-metilpiridin-2-il)aceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{18}N_9$ $(M+H)^+$: 420,2; encontrado 420,2.

EXEMPLO 52. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



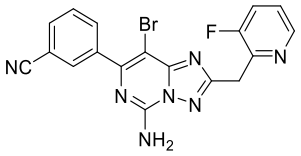
ETAPA 1: 2-(3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)ACETO-HIDRAZIDA



[01019] Base de Hunig (169 µl, 0,967 mmol) foi adicionada a um DMF (2149 µl) solução de ácido 2-(3-fluoropiridin-2-il)acético (100 mg, 0,645 mmol), hidrazinacarboxilato de *terc*-butila (102 mg, 0,774 mmol) e BOP (428 mg, 0,967 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 2 h, concentrada e purificada por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH em DCM. O intermediário purificado 2-(2-(3-fluoropiridin-2-il)acetil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butila foi, então, tratado com TFA (0,5 ml), agitado à t.a. de um dia para o outro, concentrado e diluído com éter. O precipitado branco resultante

foi coletado por filtração e usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_7H_9FN_3O$ $(M+H)^+$: 170,1; encontrado 170,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

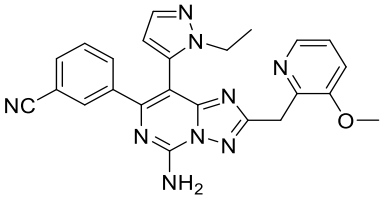


[01020] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-(3-fluoropiridin-2-il)aceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{18}H_{12}BrFN_7$ $(M+H)^+$: 424,0; encontrado 424,0.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

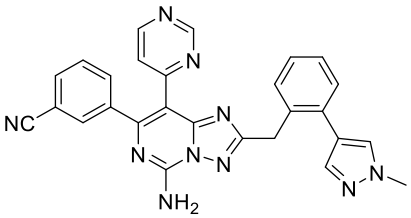
[01021] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 3-(5-amino-8-bromo-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}FN_9$ $(M+H)^+$: 440,2; encontrado 440,2.

EXEMPLO 53. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-((3-METOXIPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

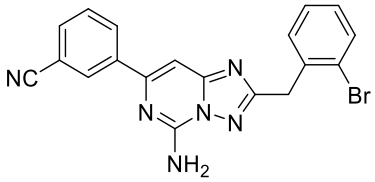


[01022] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 52, com ácido 2-(3-metoxipiridin-2-il)acético substituindo ácido 2-(3-fluoropiridin-2-il)acético na Etapa 1. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}N_9O$ $(M+H)^+$: 452,2; encontrado 452,2.

EXEMPLO 54. 3-(5-AMINO-2-(2-(1-METIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

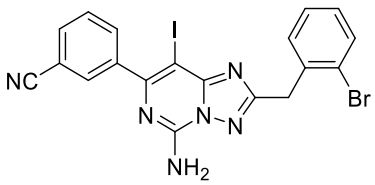


ETAPA 1: 3-(5-AMINO-2-(2-BROMOBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01023] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 3, com 2-(2-bromofenil)aceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{19}H_{14}BrN_6$ $(M+H)^+$: 405,0; encontrado 405,0.

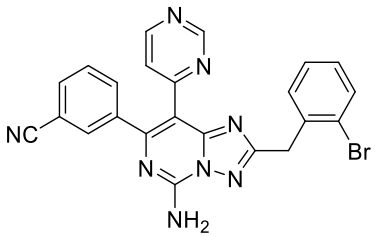
ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-(2-BROMOBENZIL)-8-IODO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01024] NIS (153 mg, 0,679 mmol) foi adicionado a uma solução de

DMF (3084 µl) de 3-(5-amino-2-(2-bromobenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (250 mg, 0,617 mmol) à t.a. Após a agitação a 50ºC por 1 h, a mistura de reação foi resfriada até t.a., diluída com água, e o precipitado resultante foi coletado por filtração. O sólido marrom foi dissolvido em DCM e purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 50% de EtOAc em DCM para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{19}H_{13}BrIN_6$ $(M+H)^+$: 531,0; encontrado 531,0.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-(2-BROMOBENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



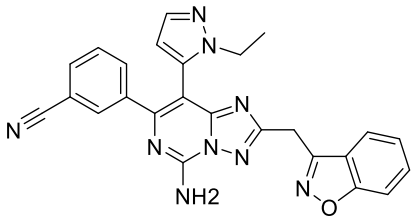
[01025] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 5, com 3-(5-amino-2-(2-bromobenzil)-8-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 15% de MeOH em DCM para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}BrN_8$ $(M+H)^+$: 483,1; encontrado 483,1.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-2-(2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

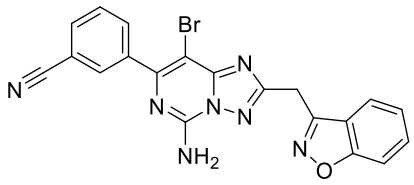
[01026] Uma mistura de 3-(5-amino-2-(2-bromobenzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (10 mg, 0,021 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borônico (5,2 mg, 0,041 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,7 mg, 2,07 µmol) e carbonato de sódio (2,2 mg, 0,021 mmol) em 1,4-dioxano (172 µl) e água (35 µl) foi purgada com N_2

e agitada a 90ºC por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até t.a., concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{21}N_{10}$ $(M+H)^+$: 485,2; encontrado 485,1.

EXEMPLO 55. 3-(5-AMINO-2-(BENZO[*D*]ISOXAZOL-3-ILMETIL)-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-2-(BENZO[D]ISOXAZOL-3-ILMETIL)-8-BROMO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



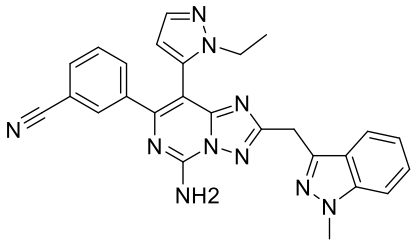
[01027] Este composto foi preparado usando procedimentos conforme descrito no Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-(benzo[*d*]isoxazol-3-il)aceto-hidrazida no lugar de 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{20}H_{13}BrN_7O$ $(M+H)^+$: 446,3. Encontrado: 446,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-(BENZO[D]ISOXAZOL-3-ILMETIL)-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

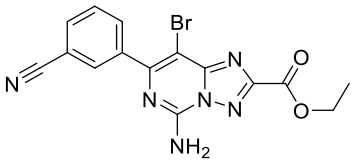
[01028] Um frasco foi carregado com 3-(5-amino-2-(benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetil)-8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (24 mg, 0,054 mmol), ácido (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)borônico (17 mg, 0,12 mmol), XPhos Pd G2 (4,3 mg, 0,0054 mmol), K_3PO_4 (23 mg, 0,11 mmol), dioxano (1 ml) e água (0,2 ml). A mistura de reação foi, então, aquecida e agitada a 80ºC por 1 h, resfriada até t.a., diluída com solução saturada

de NH_4Cl (1 ml) e extraída com EtOAc (5 ml). A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4, concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{25}H_{20}N_9O$ $(M+H)^+$: 462,2. Encontrado: 462,2.

EXEMPLO 56. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-((1-METIL-1*H*-INDAZOL-3-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

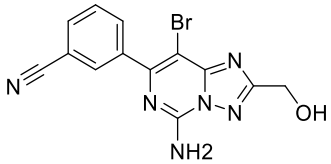


ETAPA 1: 5-AMINO-8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA



[01029] Este composto foi preparado usando os mesmos procedimentos conforme descrito no Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-hidrazinil-2-oxoacetato de etila no lugar de 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{15}H_{12}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: 387,2. Encontrado: 387,0.

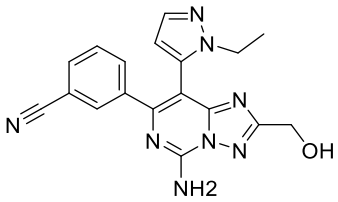
ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(HIDROXIMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01030] A uma solução de 5-amino-8-bromo-7-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila (77 mg, 0,20 mmol) em THF (5 ml) a 0ºC, foi adicionada solução de $LiBH_4$ (0,2 ml, 2,0 M em

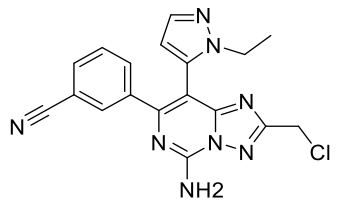
THF) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 10 min, então, bruscamente arrefecida adicionando-se água (1 ml) e solução salina de Rochelle saturada (5 ml). Após agitação por mais 2 h, a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 e concentradas para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-(HIDROXIMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01031] À 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila bruta da etapa anterior, foram adicionados ácido (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)borônico (47 mg, 0,34 mmol), XPhos Pd G2 (13 mg, 0,017 mmol), K_3PO_4 (71 mg, 0,34 mmol), dioxano (3 ml) e água (0,6 ml). A mistura de reação foi aquecida e agitada a 90ºC por 1 h, resfriada até t.a., diluída com solução saturada de NH_4Cl (3 ml) e extraída com EtOAc (15 ml). A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (0 a 70% de EtOAc em diclorometano) para gerar o produto desejado (40 mg, 55%). LCMS calculada para $C_{18}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: 361,1. Encontrado: 361,1.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-2-(CLOROMETIL)-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



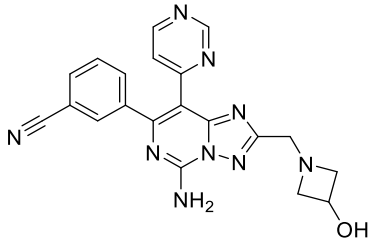
[01032] 3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(hidroximetil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (40 mg, 0,11 mmol) foi dissolvida em MeCN (2 ml). $SOCl_2$ (0,02 ml, 0,27 mmol) foi adicionado à solução por gotejamento à t.a. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 30 min, bruscamente arrefecida com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (5 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 e concentradas para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

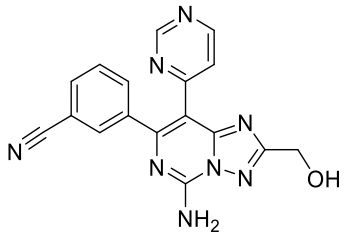
ETAPA 5: 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-((1-METIL-1H-INDAZOL-3-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01033] Um frasco foi carregado com 3-(5-amino-2-(clorometil)-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (16 mg, 0,042 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (32 mg, 0,12 mmol), XPhos Pd G2 (3,3 mg, 0,0042 mmol), Cs_2CO_3 (41 mg, 0,13 mmol) e dioxano (1 ml). A mistura de reação foi aquecida e agitada a 90ºC por 1 h, resfriada até t.a., diluída com solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc (5 ml). A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4, concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA (2 mg, 10%). LCMS calculada para $C_{26}H_{23}N_{10}$ $(M+H)^+$: 475,2. Encontrado: 475,1.

EXEMPLO 57. 3-(5-AMINO-2-((3-HIDROXIAZETIDIN-1-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

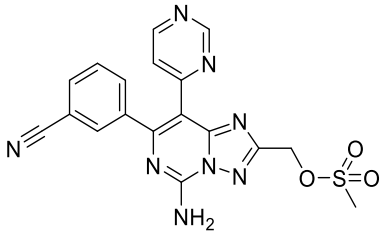


ETAPA 1: 3-(5-AMINO-2-(HIDROXIMETIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01034] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41 Etapa 5 com 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (Exemplo 56, Etapa 2) substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. LCMS calculada para $C_{17}H_{13}N_8O$ $(M+H)^+$: 345,1; encontrado 345,1.

ETAPA 2: METANOSSULFONATO DE (5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METILA



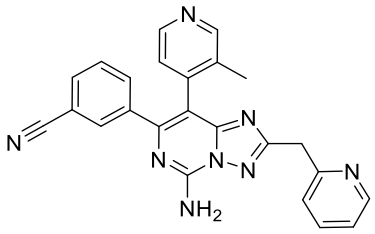
[01035] Cloreto de metanossulfonila (11,3 µl, 0,145 mmol) foi adicionado a uma mistura de 3-(5-amino-2-(hidroximetil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (50 mg, 0,145 mmol) e piridina (23,5 µl, 0,290 mmol) em DCM (4,0 ml) at 0ºC. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 30 min, bruscamente arrefecida com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{18}H_{15}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: 423,1; encontrado 423,1.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-((3-HIDROXIAZETIDIN-1-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01036] Uma mistura de metanossulfonato de (5-amino-7-(3-cianofenil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il)metila (10,0 mg, 0,024 mmol), cloridrato de azetidin-3-ol (3,9 mg, 0,036 mmol) e DIPEA

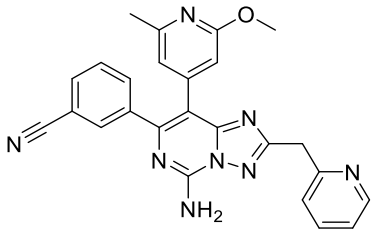
(8,3 µl, 0,047 mmol) em DMF (0,5 ml) foi agitada a 90ºC até a conclusão. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a. e diretamente purificada por LC-MS preparatória (pH 10, acetonitrila/água com NH_4OH) para gerar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{20}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: 400,2; encontrado 400,2.

EXEMPLO 58. 3-(5-AMINO-8-(3-METILPIRIDIN-4-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01037] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 usando ácido 3-metilpiridin-4-ilborônico no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{19}N_8$ $(M+H)^+$: 419,2; Encontrado: 419,3.

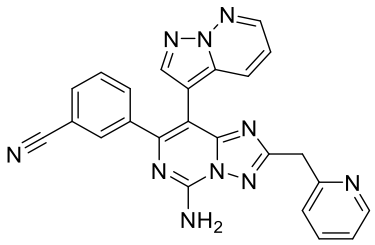
EXEMPLO 59. 3-(5-AMINO-8-(2-METÓXI-6-METILPIRIDIN-4-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01038] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 usando ácido 2-metóxi-6-metilpiridin-4-ilborônico no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{25}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: 449,2; Encontrado:

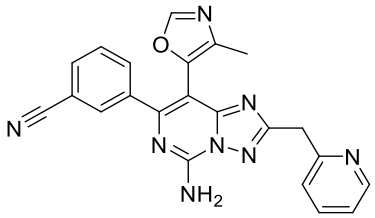
449,3.

EXEMPLO 60. 3-(5-AMINO-8-(PIRAZOLO[1,5-*B*]PIRIDAZIN-3-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

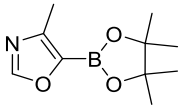


[01039] Este composto foi preparado com o uso de procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 com o uso de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-*b*]piridazina no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: 445,2; Encontrado: 445,3.

EXEMPLO 61. 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 4-METIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)OXAZOL



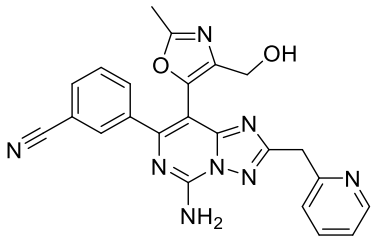
[01040] A uma mistura de dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metóxi)irídio(I) (20 mg, 0,030 mmol) em pentano (2 ml) sob gás N_2, foi adicionado 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,22 ml, 1,5 mmol) à t.a. Após a agitação por 15 min, 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridila foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por mais 15 min antes de uma solução de

3-metiloxazol (83 mg, 1,0 mmol) em Et_2O (2 ml) ter sido adicionada. A mistura de reação foi, então, agitada à t.a. Por 2 h e concentrada para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{10}H_{17}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 210,1 ; encontrado 210,1.

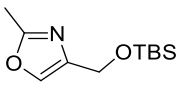
ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01041] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: 409,1. Encontrado: 409,2.

EXEMPLO 62. 3-(5-AMINO-8-(4-(HIDROXIMETIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



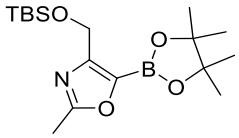
ETAPA 1: 4-((TERC-BUTILDIMETILSILILÓXI)METIL)-2-METILOXAZOL



[01042] A uma solução de (2-metiloxazol-4-il)metanol (1,0 g, 8,84 mmol) e imidazol (0,90 g, 13,3 mmol) em DCM (20 ml), foi adicionado TBSCl (1,5 g, 9,7 mmol). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 2 h e concentrada. O resíduo resultante foi, então, diluída com Et_2O (20 ml), lavado com solução saturada de NH_4Cl e salmoura, seco com $MgSO_4$ e

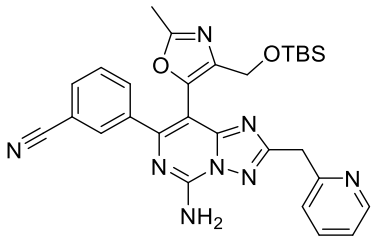
concentrado para proporcionar o produto bruto que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{11}H_{22}NO_2Si$ $(M+H)^+$: m/z = 228,1 ; encontrado 228,1.

ETAPA 2: 4-((TERC-BUTILDIMETILSILILÓXI)METIL)-2-METIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)OXAZOL



[01043] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 61, Etapa 1, usando 4-((*terc*-butildimetilsililóxi)metil)-2-metiloxazol no lugar de 3-metiloxazol. LCMS calculada para $C_{17}H_{33}BNO_4Si$ $(M+H)^+$: 354,2. Encontrado: 354,2.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(4-((TERC-BUTILDIMETILSILILÓXI)METIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



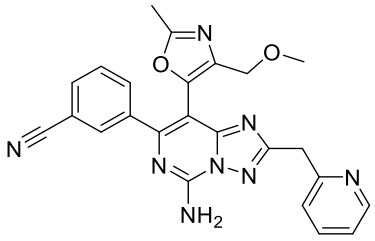
[01044] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 usando 4-((*terc*-butildimetilsililóxi)metil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material bruto desta etapa foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{29}H_{33}N_8O_2Si$ $(M+H)^+$: 553,2. Encontrado: 553,2.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-8-(4-(HIDROXIMETIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

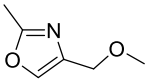
[01045] O material bruto da etapa anterior foi tratado com TFA (0,5

ml) e agitado por 0,5 h a 100ºC. A mistura de reação foi resfriada até t.a., diluída com MeOH e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O_2$ $(M+H)^+$: 439,2; Encontrado: 439,3.

EXEMPLO 63. 3-(5-AMINO-8-(4-(METOXIMETIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

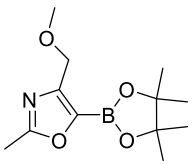


ETAPA 1: 4-(METOXIMETIL)-2-METILOXAZOL



[01046] A uma solução de (2-metiloxazol-4-il)metanol (113 mg, 1,0 mmol) em THF (10 ml), foi adicionado NaH (48 mg, 60% em peso, 1,2 mmol) a 0ºC. Após agitação por 0,5 h, iodometano (170 mg, 1,2 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 2 h, diluída com Et_2O (20 ml), lavada com solução saturada de NH_4Cl e salmoura, seca com $MgSO_4$ e concentrada para gerar o produto bruto que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_6H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 128,1; encontrado 128,1.

ETAPA 2: 4-(METOXIMETIL)-2-METIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)OXAZOL



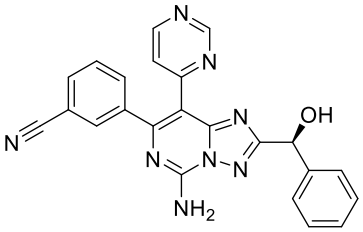
[01047] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 61, Etapa 1, usando 4-(metoximetil)-2-

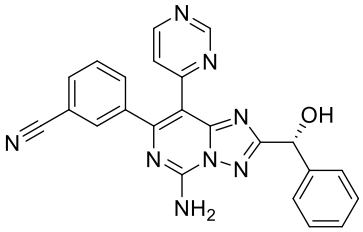
metiloxazol no lugar de 3-metiloxazol. LCMS calculada para $C_{12}H_{21}BNO_4$ $(M+H)^+$: 254,2; Encontrado: 254,2.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(4-(METOXIMETIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01048] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 42 usando 4-(metoximetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol no lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{21}N_8O_2$ $(M+H)^+$: 453,2. Encontrado: 453,2.

EXEMPLOS 64 E 65. (*S*)-3-(5-AMINO-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA (EXEMPLO 64) E (*R*)-3-(5-AMINO-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA (EXEMPLO 65)





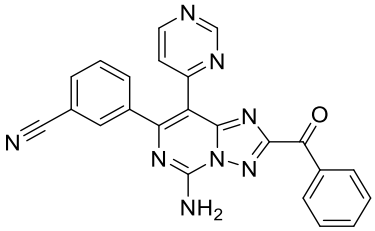
[01049] Estes compostos foram preparados usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 2-hidróxi-2-fenilacetohidrazida (Alfa Aesar-L11653) substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. Os dois enantiômeros foram primeiramente separados por HPLC quiral usando uma coluna Phenomenex Lux Cellulose-4 (21,2 x 250 mm, tamanho de partícula de 5 mm) eluindo com uma fase móvel isocrática 45% de EtOH em hexanos com uma taxa de fluxo de 20 ml/minuto. Os tempos de retenção do Pico 1 (Exemplo 64) e Pico 2 (Exemplo 65) foram 9,47 min e 14,42 min, respectivamente. Após sua separação,

os enantiômeros foram individualmente purificados por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar os produtos desejados ambos como sal de TFA. Para ambos os produtos, LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; encontrado 421,3.

[01050] Alternativamente, o Exemplo 64 poderia ser preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com (*S*)-(+)-mandelato de metila (Sigma-Aldrich-251542) substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila na Etapa 2. O material bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; encontrado 421,3.

[01051] O Exemplo 65 poderia ser preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com (*R*)-(-)-mandelato de metila (Sigma-Aldrich-251550) substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila na Etapa 2. O material bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; encontrado 421,3.

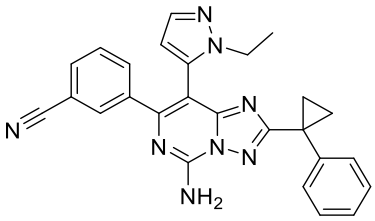
EXEMPLO 66. 3-(5-AMINO-2-BENZOIL-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



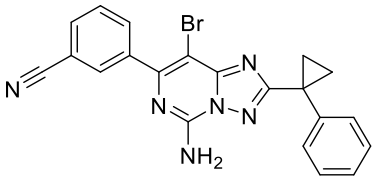
[01052] À solução de 3-(5-amino-2-(hidróóxi(fenil)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (do Exemplo 64) (370 mg, 0,87 mmol) em acetonitrila (7,2 ml) e DMF (1,4 ml), foi adicionada trifilato de tetracisacetonitrila cobre(I) (65 mg, 0,17 mmol), 4,4'-dimetóxi-2,2'-bipiridina (38 mg, 0,17 mmol), 9-azabiciclo[3,3,1]nonano *N*-oxila (5,8 mg, 0,04 mmol) e 1-metil-1*H*-imidazol (28 µl, 0,35 mmol). A mistura

de reação foi agitada por 30 min aberta ao ar à t.a., e, então, os produtos voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 419,1; encontrado 419,3.

EXEMPLO 67. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1*H*-PIRAZOL-5-IL)-2-(1-FENILCICLOPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(1-FENILCICLOPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

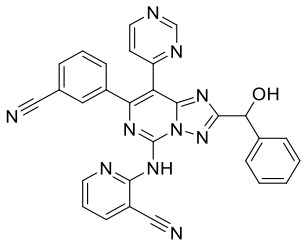


[01053] A uma solução de 3-(5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (preparada usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 1-fenilciclopropano-1-carbo-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3) (380 mg, 1,1 mmol) em DMF (2,1 ml), foi lentamente adicionado NBS (190 mg, 1,1 mmol) a 0ºC. A mistura de reação foi, então, agitada à t.a. por 30 min antes de água (10 ml) ter sido adicionada. O sólido resultante foi coletado por filtração e seco para obter o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{21}H_{16}BrN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 431,0; encontrado 431,2.

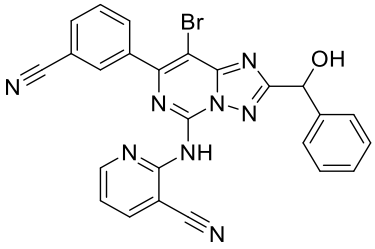
ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-(1-FENILCICLOPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01054] Uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-(1-fenilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,046 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (10 mg, 0,046 mmol), XPhos Pd G2 (7,0 mg, 9,3 µmol)e Na_2CO_3 (20 mg, 0,19 mmol) em 1,4-dioxano (0,50 ml) e água (0,05 ml) foi purgada com nitrogênio e vedada. A mistura de reação foi agitada a 110ºC por 1 h, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com metanol e purificada com LC-MS (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{23}N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; encontrado 447,3.

EXEMPLO 68. 2-((7-(3-CIANOFENIL)-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-5-IL)AMINO)NICOTINONITRILA



ETAPA 1: 2-((8-BROMO-7-(3-CIANOFENIL)-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-5-IL)AMINO)NICOTINONITRILA



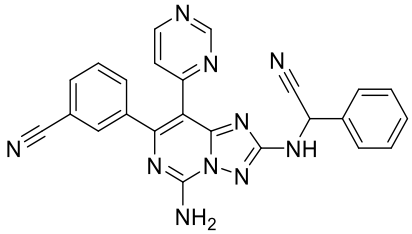
[01055] A uma solução de 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidróxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (do Exemplo 45, Etapa 1) (50 mg, 0,12 mmol) em THF (0,60 ml), foi lentamente adicionado hidreto de sódio (7,1 mg, 0,18 mmol, 60% em peso) a 0ºC. A mistura de reação foi, então, agitada à t.a. por 30 min antes de 2-fluoronicotinonitrila (23

mg, 0,19 mmol) ter sido adicionada. A mistura de reação foi, então, agitada em refluxo por 2 h, bruscamente arrefecida com água (5 ml) e extraída com EtOAc (5 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas com $MgSO_4$ e concentradas. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 0 a 20% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{16}BrN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 523,0; encontrado 523,0.

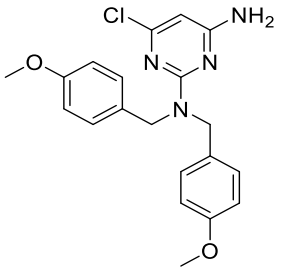
ETAPA 2: 2-((7-(3-CIANOFENIL)-2-(HIDRÓXI(FENIL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-5-IL)AMINO)NICOTINONITRILA

[01056] Uma mistura de 2-((8-bromo-7-(3-cianofenil)-2-(hidróxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)amino)nicotinonitrila (25 mg, 0,05 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (17 µl, 0,05 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (5,6 mg, 4,9 µmol), iodeto de cobre(I) (1,9 mg, 9,8 µmol) e fluoreto de césio (15 mg, 0,10 mmol) em dioxano (0,50 ml) foi aquecida e agitada a 140ºC por 60 min num reator de micro-ondas. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., filtrada através de um tampão de Celite (lavada com DCM) e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{19}N_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; encontrado 523,2.

EXEMPLO 69. 3-(5-AMINO-2-((CIANO(FENIL)METIL)AMINO)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

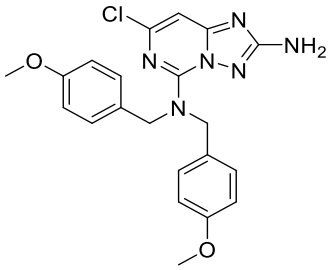


ETAPA 1: 6-CLORO-N^2,N^2-BIS(4-METOXIBENZIL)PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA



[01057] A uma solução de 2,6-dicloropirimidin-4-amina (5,0 g, 31 mmol) em 2-propanol (31 ml), foi adicionada *N*,*N*-di-isopropiletilamina (6,4 ml, 37 mmol) e bis(4-metoxibenzil)amina (7,9 g, 31 mmol). A solução resultante foi agitada a 100ºC por 16 h, resfriada até t.a., diluída com água (100 ml) e extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada para render o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{20}H_{22}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 385,1; encontrado 385,1.

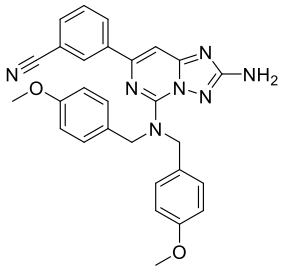
ETAPA 2: 7-CLORO-N^5,N^5-BIS(4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDINA-2,5-DIAMINA



[01058] Carbonisotiocianatidato de *O*-etila (3,1 ml, 26 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,4-dioxano (5,0 ml) de 6-cloro-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)pirimidina-2,4-diamina (1,0 g, 2,6 mmol) à t.a. A mistura de reação foi, então, agitada a 90ºC de um dia para o outro, resfriada até t.a. e concentrada. O material resultante foi dissolvido em metanol (12 ml) e etanol (12 ml), e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,91 ml, 5,2 mmol) foi adicionada, seguido por cloridrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 45ºC por 2 h, resfriada até t.a. e concentrada. O material resultante foi coletado em EtOAc, lavado com água, seco com sulfato de sódio anidro e concentrado. O material bruto

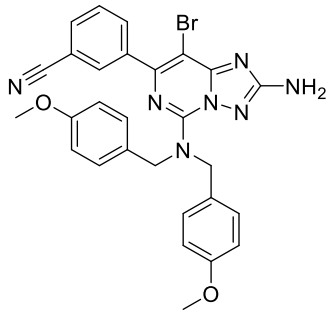
foi, então, purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto. LC-MS calculada para $C_{21}H_{22}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: 425,1; encontrado 425,2.

ETAPA 3: 3-(2-AMINO-5-(BIS(4-METOXIBENZIL)AMINO)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01059] Cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paládio(II) (330 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido (3-cianofenil)borônico (460 mg, 3,2 mmol), 7-cloro-*N*^{5},*N*^{5}-bis(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-2,5-diamina (890 mg, 2,1 mmol) e carbonato de sódio (890 mg, 8,4 mmol) em 1,4-dioxano (8,8 ml) e água (1,8 ml). A mistura foi purgada com N_2 e agitada a 95ºC de um dia para o outro. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica eluindo com 0% a 50% de EtOAc em DCM para proporcionar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{28}H_{26}N_7O_2$ $(M+H)^+$: 492,2; encontrado 492,2.

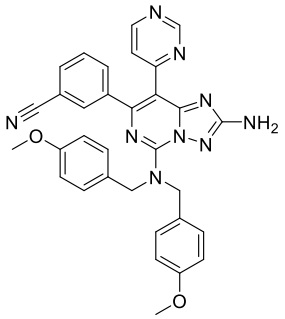
ETAPA 4: 3-(2-AMINO-5-(BIS(4-METOXIBENZIL)AMINO)-8-BROMO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01060] A uma solução de 3-(2-amino-5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (330 mg, 0,66 mmol) em

DMF (1,4 ml), foi lentamente adicionado NBS (120 mg, 0,66 mmol) a 0ºC. A mistura de reação foi, então, agitada à t.a. por 30 min antes de água (10 ml) ter sido adicionada. O sólido resultante foi coletado por filtração e seco para obter o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{28}H_{25}BrN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 570,1; encontrado 570,2.

ETAPA 5: 3-(2-AMINO-5-(BIS(4-METOXIBENZIL)AMINO)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



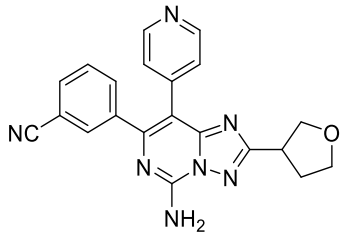
[01061] Uma mistura de 3-(2-amino-5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (350 mg, 0,61 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (210 µl, 0,67 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (70 mg, 0,060 mmol), iodeto de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) e fluoreto de césio (180 mg, 1,2 mmol) em dioxano (4,7 ml) foi aquecida e agitada a 140ºC por 30 min num reator de micro-ondas. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., filtrada através de um tampão de Celite (lavada com DCM) e concentrada. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 0 a 20% de MeOH/DCM para gerar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{32}H_{28}N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 570,2; encontrado 570,3.

ETAPA 6: 3-(5-AMINO-2-((CIANO(FENIL)METIL)AMINO)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

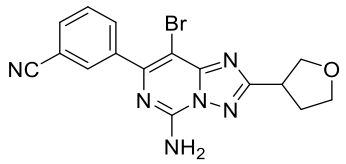
[01062] Uma mistura de 3-(2-amino-5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,04 mmol) e benzaldeído (7,2 µl, 0,070 mmol) em DCM (0,20 ml) e metanol (0,20 ml) foram aquecidos e agitados a 100ºC por 5 min. A mistura de reação foi resfriada até t.a., e cianeto de trimetilsilila (19 µl, 0,14

mmol) foi adicionado. Após a agitação a 100ºC por 30 min, a mistura de reação foi resfriada até t.a., diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada. Ácido trifluoroacético (1,0 ml) foi, então, adicionado ao resíduo resultante, e a mistura foi agitada a 100ºC por 30 min, resfriada até t.a. e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; encontrado 445,2.

EXEMPLO 70. 3-(5-AMINO-8-(PIRIDIN-4-IL)-2-(TETRA-HIDROFURAN-3-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(TETRA-HIDROFURAN-3-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



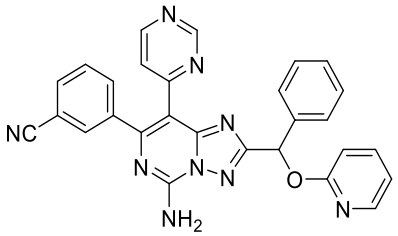
[01063] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com tetra-hidrofuran-3-carbohidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{16}H_{14}BrN_6O$ $(M+H)^+$: 385,0; encontrado 385,0.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(PIRIDIN-4-IL)-2-(TETRA-HIDROFURAN-3-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

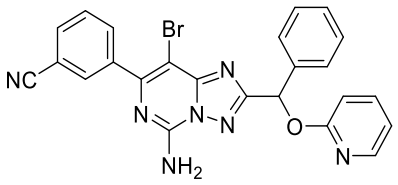
[01064] Uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-(tetra-hidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (15 mg, 0,039 mmol),

ácido piridin-4-ilborônico (10 mg, 0,078 mmol), cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) (3,1 mg, 3,89 µmol) e carbonato de sódio (12,4 mg, 0,117 mmol) em 1,4-dioxano (1,0 ml) e água (0,2 ml) foi purgada com N_2 e agitada a 90ºC de um dia para o outro. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{18}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 384,1; encontrado 384,1.

EXEMPLO 71. 3-(5-AMINO-2-(FENIL(PIRIDIN-2-ILÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(FENIL(PIRIDIN-2-ILÓXI)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



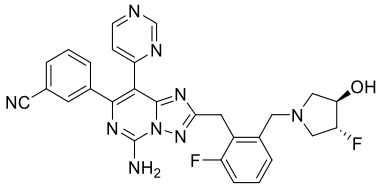
[01065] A uma solução de 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidróxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (do Exemplo 45, Etapa 1) (110 mg, 0,261 mmol) em DCM (2 ml), foi adicionado cloreto de tionila (0,057 ml, 0,783 mmol). A solução de reação foi agitada à t.a. por 1 h e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em DMF (1 ml), e adicionados carbonato de potássio (108 mg, 0,783 mmol) e piridin-2-ol (49,7 mg, 0,522 mmol). A mistura de reação foi, então, agitada a 90ºC por 2 h, resfriada até t.a., bruscamente arrefecida com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, concentradas e purificadas por cromatografia rápida numa coluna de gel

de sílica eluindo com 50% de EtOAc em diclorometano para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{24}H_{17}BrN_7O$ $(M+H)^+$: 498,1. Encontrado: 498,1.

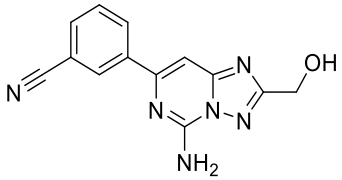
ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-(FENIL(PIRIDIN-2-ILÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01066] A uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-(fenil(piridin-2-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (15 mg, 0,030 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (22,2 mg, 0,060 mmol) e cloreto de lítio (5,1 mg, 0,120 mmol) em 1,4-dioxano (100 µl), foi adicionado diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (2,1 mg, 3,01 µmol) e cloreto de cobre(I) (11,9 mg, 0,120 mmol). A mistura resultante foi purgada com N_2 e agitada a 100ºC de um dia para o outro. The mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., concentrada e purificada por LC-MS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{20}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2; encontrado 498,1.

EXEMPLO 72. 3-(5-AMINO-2-(2-FLUORO-6-(((3*R*,4*R*)-3-FLUORO-4-HIDROXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



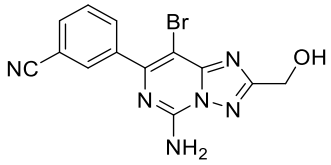
ETAPA 1: 3-(5-AMINO-2-(HIDROXIMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01067] 2-Hidroxiaceto-hidrazida (2,34 g, 26,01 mmol) foi adicionada a uma solução de etanol (35 ml) de 3-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)benzonitrila (4,00 g, 17,34 mmol) (Exemplo 41, Etapa 1) à t.a. Após ser

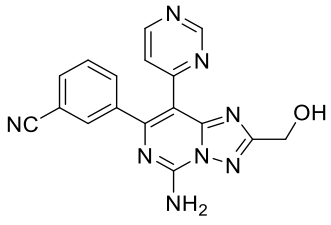
aquecida e agitada em refluxo por 2 h, a mistura de reação foi resfriada até t.a. e concentrada. O resíduo resultante foi coletado em *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (20 ml) e agitado a 120ºC por 7 h. A mistura foi, então, resfriada até t.a., vertida em gelo e deixada em agitação à t.a. por 1 h. O sólido resultante foi coletado por filtração e coletado em 20 ml de solução de HCl 1 N. A mistura resultante foi agitada à t.a. por 1 h, filtrada, e a camada aquosa foi neutralizada pela adição de solução saturada de $NaHCO_3$. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para obter o produto desejado como um sólido marrom. LCMS calculada para $C_{13}H_{11}N_6O$ $(M+H)^+$: 267,1; encontrado 267,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(HIDROXIMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01068] A uma mistura de 3-(5-amino-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (1,0 g, 3,76 mmol) em DMF (12 ml) a -30ºC, foi adicionado NBS (0,67 g, 3,76 mmol) em porções. A mistura de reação foi deixada amornar lentamente a 0ºC, resultando numa solução homogênea. Após o resfriamento a 0ºC por 1 h, a mistura de reação foi diluída com solução saturada de $NaHCO_3$, e o produto desejado foi coletado por filtração e seco. LCMS calculada para $C_{13}H_{10}BrN_6O$ $(M+H)^+$: 345,0; encontrado 345,0.

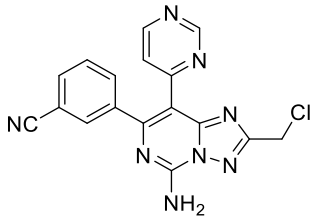
ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-(HIDROXIMETIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01069] Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,067 g, 0,058 mmol) foi

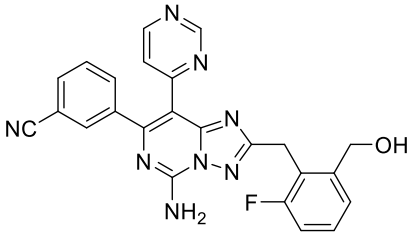
adicionado a uma mistura de 4-(tributilestanil)pirimidina (0,321 g, 0,869 mmol), 3-(5-amino-8-bromo-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (0,20 g, 0,579 mmol), CsF (0,176 g, 1,159 mmol) e iodeto de cobre(I) (0,022 g, 0,116 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 ml). A mistura de reação foi purgada com N_2 e agitada a 80ºC por 7 h. A mistura resultante foi resfriada até t.a., concentrada e purificada por cromatografia em coluna rápida eluindo com 0% a 10% de metanol em DCM para proporcionar o produto. LC-MS calculada para $C_{17}H_{13}N_8O$ $(M+H)^+$: 345,1; encontrado 345,1.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-2-(CLOROMETIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01070] A uma mistura de 3-(5-amino-2-(hidroximetil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (0,1 g, 0,290 mmol) em Acetonitrila (10 ml), foi adicionado cloreto de tionila (0,212 ml, 2,90 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 5 h, concentrada e purificada por cromatografia rápida eluindo com 0% a 5% de metanol em DCM para proporcionar o produto. LC-MS calculada para $C_{17}H_{12}ClN_8$ $(M+H)^+$: 363,1; encontrado 363,1.

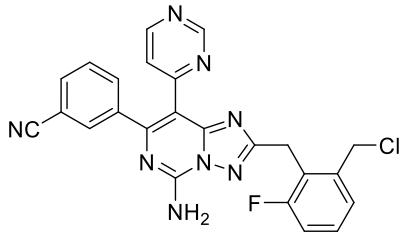
ETAPA 5: 3-(5-AMINO-2-(2-FLUORO-6-(HIDROXIMETIL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01071] Uma mistura de 3-(5-amino-2-(clorometil)-8-(pirimidin-4-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (0,2 g, 0,55 mmol), ácido (2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil)borônico (0,141 g, 0,827 mmol), cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paládio(II) (0,551 mmol) e Na_2CO_3 (0,117 g, 1,10 mmol) em Dioxano (30 ml) e água (3,0 ml) foi agitada a 110ºC por 2 h. A mistura resultante foi resfriada até t.a. e diluída com água (20 ml). O sólido resultante foi coletado por filtração e seco para proporcionar o produto. LCMS calculada para $C_{24}H_{18}FN_8O$ $(M+H)^+$: 453,2; encontrado 453,2.

ETAPA 6: 3-(5-AMINO-2-(2-(CLOROMETIL)-6-FLUOROBENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



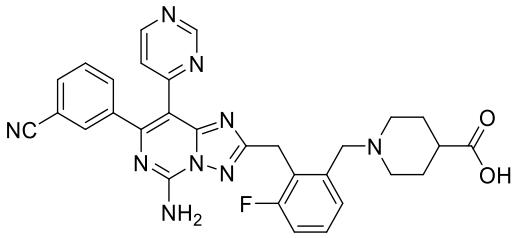
[01072] A uma mistura de 3-(5-Amino-2-(2-fluoro-6-(hidroximetil)benzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (0,2 g, 0,290 mmol) em acetonitrila (10 ml), foi adicionado cloreto de tionila (0,212 ml, 2,90 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 5 h, concentrada e purificada por cromatografia rápida eluindo com 0% a 5% de metanol em DCM para proporcionar o produto. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}ClFN_8$ $(M+H)^+$: 471,1; encontrado 471,1.

ETAPA 7: 3-(5-AMINO-2-(2-FLUORO-6-(((3R,4R)-3-FLUORO-4-HIDROXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

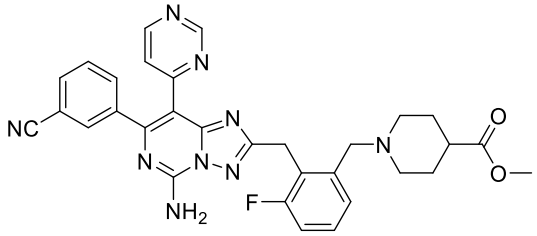
[01073] Uma mistura de 3-(5-amino-2-(2-(clorometil)-6-fluorobenzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (10 mg, 0,021 mmol), cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol (4,51 mg, 0,032 mmol) e Cs_2CO_3 (20,7 mg, 0,064 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 100ºC por 10 min. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a.,

diluída com metanol (4 ml) e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{24}F_2N_9$ $(M+H)^+$: 540,2; encontrado 540,2.

EXEMPLO 73. ÁCIDO 1-(2-((5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METIL)-3-FLUOROBENZIL)PIPERIDINA-4-CARBOXÍLICO



ETAPA 1: 1-(2-((5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METIL)-3-FLUOROBENZIL)PIPERIDINA-4-CARBOXILATO DE METILA



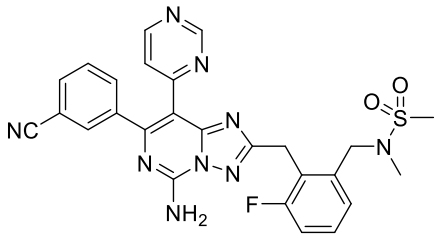
[01074] Este composto foi preparado usando procedimentos similares, na mesma escala, conforme descrito para o Exemplo 72, com piperidina-4-carboxilato de metila substituindo cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol na Etapa 7. LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_9O_2$ $(M+H)^+$: 578,2; encontrado 578,2.

ETAPA 2: ÁCIDO 1-(2-((5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METIL)-3-FLUOROBENZIL)PIPERIDINA-4-CARBOXÍLICO

[01075] O produto da etapa anterior foi tratado com LiOH (2,5 mg, 0,106 mmol) em água (2,0 ml) e agitado à t.a. por 1,5 h. A mistura foi diluída com metanol (5 ml) e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de

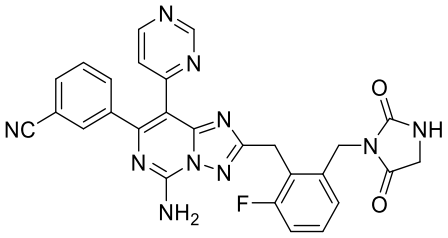
TFA. LCMS calculada para $C_{30}H_{27}FN_9O_2$ $(M+H)^+$: 564,2; encontrado 564,2.

EXEMPLO 74. N-(2-((5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METIL)-3-FLUOROBENZIL)-N-METILMETANOSSULFONAMIDA



[01076] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 72, com *N*-metilmetanossulfonamida substituindo cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol na Etapa 7. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{26}H_{23}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: 544,2; encontrado 544,2.

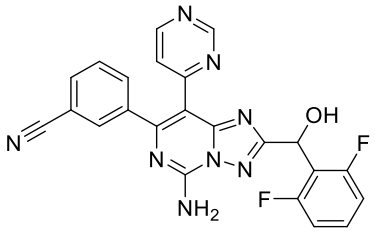
EXEMPLO 75. 3-(5-AMINO-2-(2-((2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-1-IL)METIL)-6-FLUOROBENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



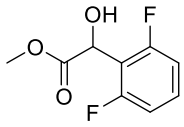
[01077] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 72, com hidantoína substituindo cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol na Etapa 7. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{20}FN_{10}O_2$ $(M+H)^+$: 535,2; encontrado 535,2.

EXEMPLO 76. 3-(5-AMINO-2-((2,6-DIFLUOROFENIL)(HIDRÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-

IL)BENZONITRILA (PICO 1)



ETAPA 1: 2-(2,6-DIFLUOROFENIL)-2-HIDROXIACETATO DE METILA



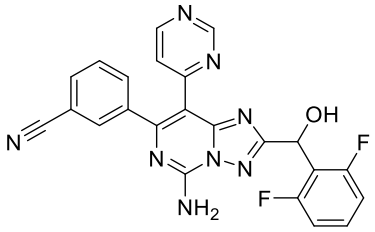
[01078] Ácido sulfúrico concentrado (1,42 ml, 27 mmol) foi adicionado a uma solução de metanol (45 ml) de ácido 2,6-difluoromandélico (5 g, 27 mmol) a 0ºC. A mistura foi agitada à t.a. por 4 h antes de ter sido concentrada. À pasta fluida resultante, foi adicionada solução saturada de $NaHCO_3$ (30 ml). A mistura resultante foi extraída com DCM (3x20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Mg_2SO_4, filtradas e concentradas para proporcionar o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS calculada para $C_{11}H_{12}F_2NO_3$ $(M+H+MeCN)^+$: m/z = 244,1; encontrado 244,2.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-((2,6-DIFLUOROFENIL)(HIDRÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01079] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, com 2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetato de metila substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila na Etapa 2. Os dois enantiômeros foram separados por SFC quiral usando uma coluna Phenomenex Lux Cellulose-1 (21,2 x 250 mm, tamanho de partícula de 5 µm) eluindo com uma fase móvel isocrática 25% de MeOH em CO_2 com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto. O Pico 1 foi isolado e adicionalmente purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água

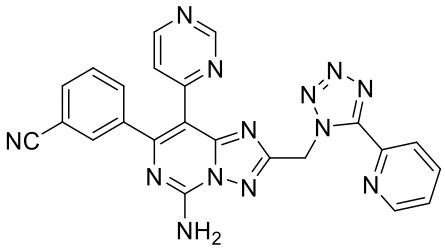
com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 457,1; encontrado 457,1. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (tt, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H).

EXEMPLO 77. 3-(5-AMINO-2-((2,6-DIFLUOROFENIL)(HIDRÓXI)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*C*]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA (PICO 2)



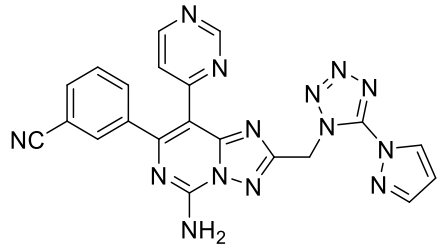
[01080] Este composto foi preparado usando os mesmos procedimentos descritos para o Exemplo 76. Os dois enantiômeros foram separados por SFC quiral usando uma coluna Phenomenex Lux Cellulose-1 (21,2 x 250 mm, tamanho de partícula de 5 µm) eluindo com uma fase móvel isocrática 25% de MeOH em CO_2 com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto. O Pico 2 foi isolado e adicionalmente purificado por LCMS preparatória (pH = 2, MeCN/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 457,1; encontrado 457,1. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (tt, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H).

EXEMPLO 78. 3-(5-AMINO-2-((5-(PIRIDIN-2-IL)-1H-TETRAZOL-1-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



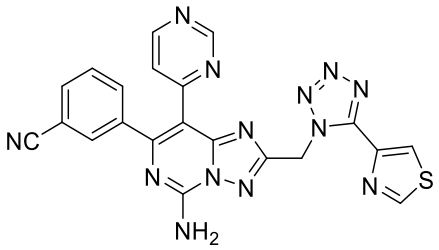
[01081] Uma mistura de 3-(5-amino-2-(clorometil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila (10 mg, 0,028 mmol) (do Exemplo 72, Etapa 4), 2-(1H-tetrazol-5-il)piridina (8,1mg, 0,055 mmol) e Cs_2CO_3 (20,7 mg, 0,064 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 100ºC por 10 min. A mistura de reação foi, então, resfriada até t.a., diluída com metanol (4 ml) e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}N_{13}$ $(M+H)^+$: 474,2; encontrado 474,2. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,99 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,80 – 8,71 (m, 1H), 8,71 – 8,39 (b, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H).

EXEMPLO 79. 3-(2-((5-(1H-PIRAZOL-1-IL)-1H-TETRAZOL-1-IL)METIL)-5-AMINO-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



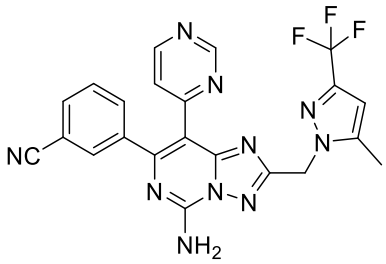
[01082] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 78, com 5-(1H-pirazol-1-il)-1H-tetrazol substituindo 2-(1H-tetrazol-5-il)piridina. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{21}H_{15}N_{14}$ $(M+H)^+$: 463,2; encontrado 463,2.

EXEMPLO 80. 3-(5-AMINO-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-2-((5-(THIAZOL-4-IL)-1H-TETRAZOL-1-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



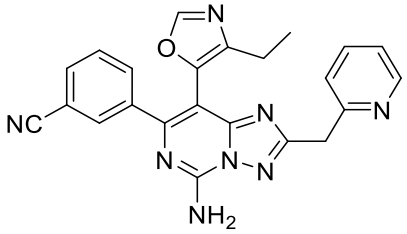
[01083] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 78, com 4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol substituindo 2-(1H-tetrazol-5-il)piridina. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{21}H_{14}N_{13}S$ $(M+H)^+$: 480,1; encontrado 480,1.

EXEMPLO 81. 3-(5-AMINO-2-((5-METIL-3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



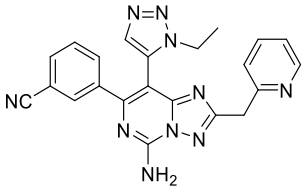
[01084] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 78, com 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol substituindo 2-(1H-tetrazol-5-il)piridina. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{16}F_3N_{10}$ $(M+H)^+$: 477,2; encontrado 477,1.

EXEMPLO 82. 3-(5-AMINO-8-(4-ETILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-IL-METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



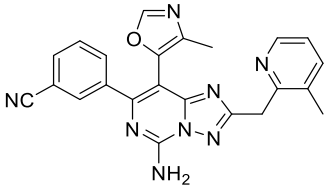
[01085] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 4-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: 423,2; encontrado 423,2.

EXEMPLO 83. 3-(5-AMINO-8-(1-ETIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

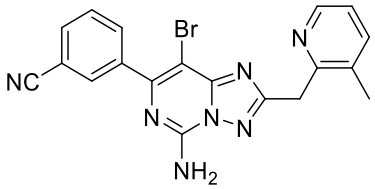


[01086] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 5, com 1-etil-5-(trimetilestanil)-1H-1,2,3-triazol substituindo 4-(tributilestanil)pirimidina. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{19}N_{10}$ $(M+H)^+$: 423,2; encontrado 423,2

EXEMPLO 84. 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-((3-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((3-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

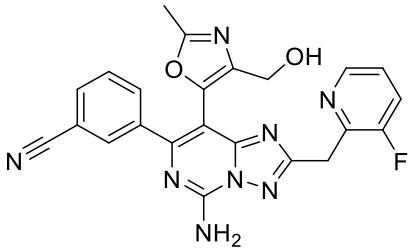


[01087] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 3 à Etapa 4, com 2-(3-metilpiridin-2-il)aceto-hidrazida substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida na Etapa 3. LCMS calculada para $C_{19}H_{15}BrN_7$ $(M+H)^+$: 420,1; encontrado 420,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-((3-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

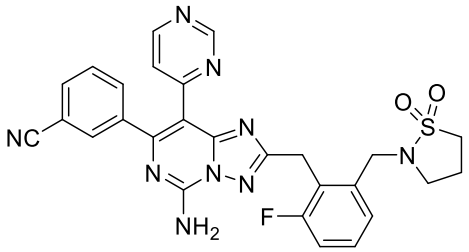
[01088] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 61, Etapa 2, com 3-(5-amino-8-bromo-2-((3-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-Amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: 423,2; encontrado 423,2.

EXEMPLO 85. 3-(5-AMINO-2-((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(4-(HIDROXIMETIL)-2-METILOXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



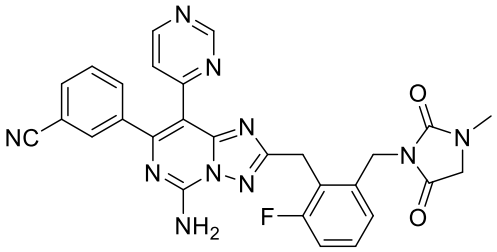
[01089] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 62, Etapa 3 à Etapa 4, com 3-(5-Amino-8-bromo-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-Amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila na Etapa 3. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{18}FN_8O_2$ $(M+H)^+$: 457,2; encontrado 457,2.

EXEMPLO 86. 3-(5-AMINO-2-(2-((1,1-DIOXIDOISOTIAZOLIDIN-2-IL)METIL)-6-FLUOROBENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



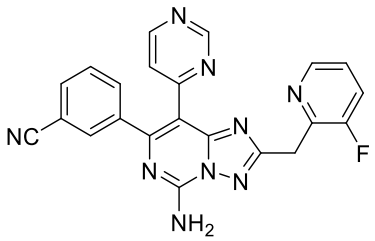
[01090] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 72, com 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina substituindo cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol na Etapa 7. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{23}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: 556,2; encontrado 556,2.

EXEMPLO 87. 3-(5-AMINO-2-(2-FLUORO-6-((3-METIL-2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-1-IL)METIL)BENZIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



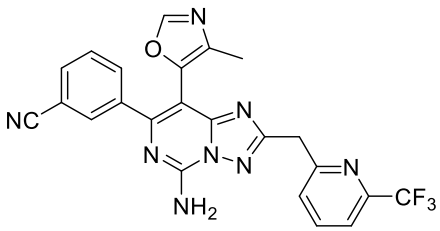
[01091] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 72, com 1-metilimidazolidina-2,4-diona substituindo cloridrato de (3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-ol na Etapa 7. O produto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{22}FN_{10}O_2$ $(M+H)^+$: 549,2; encontrado 549,2.

EXEMPLO 88. 3-(5-AMINO-2-((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

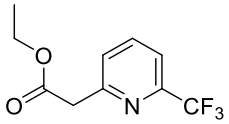


[01092] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 5, com 3-(5-amino-8-bromo-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (Exemplo 52, Etapa 2) substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{15}FN_9$ $(M+H)^+$: 424,1; encontrado 424,1.

EXEMPLO 89. 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-((6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

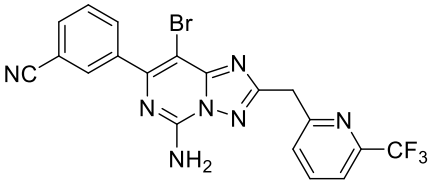


ETAPA 1: 2-(6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)ACETATO DE ETILA



[01093] Uma solução de THF (10,3 ml) de 2-metil-6-(trifluorometil)piridina (500 mg, 3,10 mmol) foi resfriada até -78ºC, seguido pela adição de *n*-butil lítio (1,49 ml, 3,72 mmol) por gotejamento. Após 10 min, carbonato de dietila (0,564 ml, 4,65 mmol) foi adicionado numa porção. A mistura foi deixada em agitação a -78ºC por 30 min. A mistura foi, então, diluída com NH_4Cl aquoso e extraído com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 50% de EtOAc em Hexanos para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{10}H_{11}F_3NO_2$ $(M+H)^+$: 234,1. Encontrado: 234,1.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



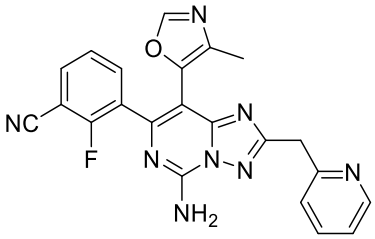
[01094] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com 2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etila substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila na Etapa 2. LCMS calculada para $C_{19}H_{12}BrF_3N_7$ $(M+H)^+$: 474,0; encontrado 474,0.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-((6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

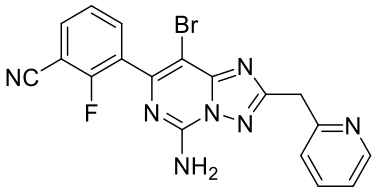
[01095] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 3-(5-amino-8-bromo-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila, e com 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Exemplo 61, Etapa 1) substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{16}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: 477,1; encontrado 477,2.

EXEMPLO 90. 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA



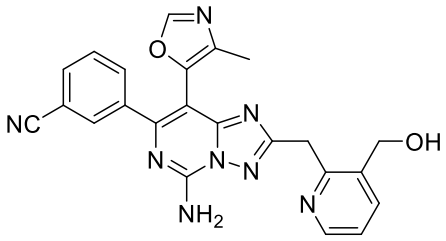
[01096] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 4, com ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borônico substituindo ácido (3-cianofenil)borônico na Etapa 1. LCMS calculada para $C_{18}H_{12}BrFN_7$ $(M+H)^+$: 424,0; encontrado 424,0.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-2-(PIRIDIN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)-2-FLUOROBENZONITRILA

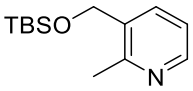
[01097] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42 com 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-

2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)-2-fluorobenzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila, e com 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Exemplo 61, Etapa 1) substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: 427,1; encontrado 427,2.

EXEMPLO 91. 3-(5-AMINO-2-((3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

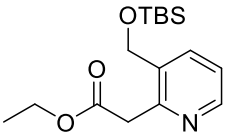


ETAPA 1: 3-(((TERC-BUTILDIMETILSILIL)ÓXI)METIL)-2-METILPIRIDINA



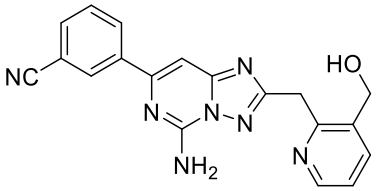
[01098] TBS-Cl (918 mg, 6,09 mmol) foi adicionado a uma solução de CH_2Cl_2 (20 ml) de (2-metilpiridin-3-il)metanol (750 mg, 6,09 mmol) e imidazol (415 mg, 6,09 mmol) à rt. Após agitação por 30 min, a mistura foi diluída com água e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 50% de EtOAc em Hexanos para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{13}H_{24}NOSi$ $(M+H)^+$: 238,2. Encontrado: 238,2.

ETAPA 2: 2-(3-(((TERC-BUTILDIMETILSILIL)ÓXI)METIL)PIRIDIN-2-IL)ACETATO DE ETILA



[01099] Uma solução de THF (7,0 ml) 3-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-2-metilpiridina (500 mg, 2,106 mmol) foi resfriada até -78ºC, seguido pela adição de *n*-butil lítio (1095 µl, 2,74 mmol). Após a agitação por 1 h a -78ºC, carbonato de dietila (765 µl, 6,32 mmol) foi adicionado numa porção. Então, a mistura foi deixada amornar lentamente até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi diluída com NH_4Cl aquoso e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 50% de EtOAc em Hexanos para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{16}H_{28}NO_3Si$ $(M+H)^+$: 310,2. Encontrado: 310,2.

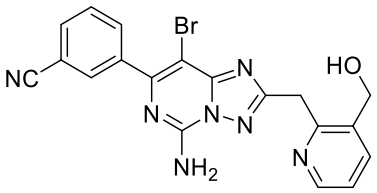
ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-((3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01100] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 1 à Etapa 3, com 2-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)piridin-2-il)acetato de etila substituindo 2-(piridin-2-il)acetato de metila na Etapa 2. Então, o produto correspondente foi coletado em 3 ml de THF e tratado com 3 ml de solução de HCl 6 N. A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi diluída com água e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 20% de MeOH em DCM

para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{19}H_{16}N_7O$ $(M+H)^+$: 358,1. Encontrado: 358,2.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

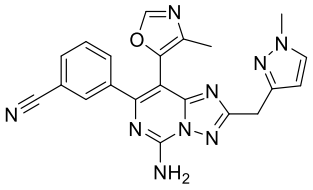


[01101] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 41, Etapa 4, com 3-(5-amino-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila. A mistura bruta resultante foi diluída com água e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida numa coluna de gel de sílica eluindo com 0 a 15% de MeOH em DCM para proporcionar o produto desejado. LCMS calculada para $C_{19}H_{15}BrN_7O$ $(M+H)^+$: 436,1. Encontrado: 436,0.

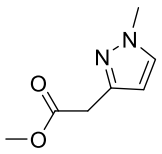
ETAPA 5: 3-(5-AMINO-2-((3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01102] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 42, com 3-(5-amino-8-bromo-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila substituindo 3-(5-amino-8-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila, e com 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Exemplo 61, Etapa 1) substituindo 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. O material final foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O_2$ $(M+H)^+$: 439,2; encontrado 439,2.

EXEMPLO 92. 3-(5-AMINO-2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

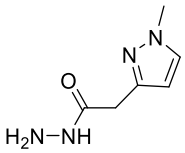


ETAPA 1: 2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)ACETATO DE METILA



[01103] Cloreto de acetila (0,355 ml, 4,99 mmol) foi adicionado a MeOH (3 ml) a 0ºC e, então, agitado por 20 min. A esta mistura, foi adicionado ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acético (140 mg, 0,999 mmol), e, então, a mistura foi agitada à rt de um dia para o outro. O solvente foi removido, e o resíduo foi usado na etapa seguinte diretamente. LCMS calculada para $C_7H_{11}N_2O_2$ $(M+H)^+$: 155,1; encontrado 155,1.

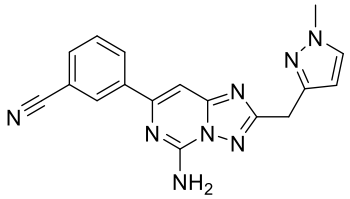
ETAPA 2: 2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)ACETO-HIDRAZIDA



[01104] Hidrazina (0,061 ml, 1,946 mmol) foi adicionada a uma solução de 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (0,15 g, 0,973 mmol) em etanol (1,5 ml) à rt e, então, a mistura de reação foi aquecida e agitada a 100ºC por 2 h. Após o resfriamento até a rt, a mistura resultante foi parcialmente concentrada até um sólido ter sido apresentado. A esta mistura, éter dietílico (1,0 ml) foi adicionado, e o sólido resultante foi coletado por filtração, enxaguado com éter e seco para proporcionar o produto desejado como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_6H_{11}N_4O$

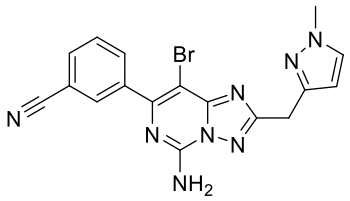
$(M+H)^+$: 155,1; encontrado 155,2.

ETAPA 3: 3-(5-AMINO-2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01105] Este composto foi preparado usando um procedimento similar ao descrito para o Exemplo 41, Etapa 3, substituindo 2-(piridin-2-il)aceto-hidrazida com 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)aceto-hidrazida. LCMS calculada para $C_{17}H_{15}N_8$ $(M+H)^+$: 331,1; encontrado 331,1.

ETAPA 4: 3-(5-AMINO-8-BROMO-2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



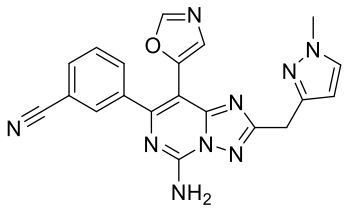
[01106] NBS (35,6 mg, 0,200 mmol) foi adicionado a uma mistura de 3-(5-amino-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (66,0 mg, 0,200 mmol) em DMSO (0,4 ml)/CH_2Cl_2 (0,4 ml) a -30ºC, e a mistura de reação foi agitada por 1 h. O baixo ponto de ebulição foi removido e, ao resíduo, foi adicionada água. O sólido resultante foi, então, coletado por filtração e seco para fornecer o produto, que foi usado na etapa seguinte diretamente. LCMS calculada para $C_{17}H_{14}BrN_8$ $(M+H)^+$: 409,1; encontrado 409,1.

ETAPA 5: 3-(5-AMINO-2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)-8-(4-METILOXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01107] Uma mistura de 3-(5-amino-8-bromo-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (10,0 mg, 0,024 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol

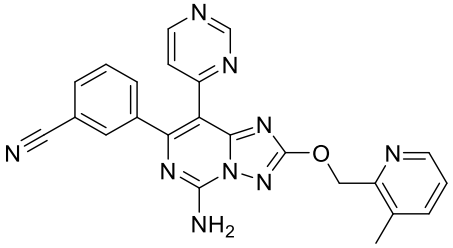
(10,22 mg, 0,049 mmol), CsF (18,56 mg, 0,122 mmol) e cloro(1-t-butilindenil)[2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil]paládio(II) (1,355 mg, 2,443 µmol) em dioxano (0,5 ml)/água (0,1 ml) foi primeiramente purgada com nitrogênio e, então, aquecida e agitada a 105ºC por 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada até rt e concentrada. A mistura resultante foi diluída com acetonitrila/água e purificada usando LCMS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto desejado como seu sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; encontrado 412,2.

EXEMPLO 93. 3-(5-AMINO-2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)-8-(OXAZOL-5-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

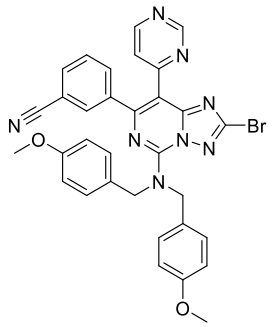


[01108] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos no Exemplo 92, Etapa 5, substituindo 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol. LC-MS calculada para $C_{20}H_{16}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1; encontrado 398,1.

EXEMPLO 94. 3-(5-AMINO-2-((3-METILPIRIDIN-2-IL)METÓXI)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



ETAPA 1: 3-(5-(BIS(4-METOXIBENZIL)AMINO)-2-BROMO-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



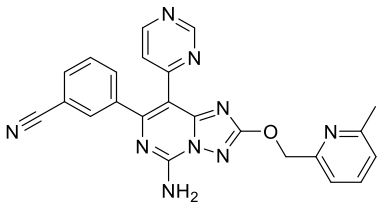
[01109] A uma mistura de brometo de cobre(II) (91 mg, 0,407 mmol) e nitrito de *terc*-butila (0,054 ml, 0,407 mmol) em acetonitrila (3 ml) sob nitrogênio a 50ºC, foi adicionada por gotejamento 3-(2-amino-5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (100 mg, 0,203 mmol) (do Exemplo 69, etapa 5) em acetonitrila (3 ml). A mistura foi agitada a 50ºC por 2 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, solução aquosa de NH_4OH 1 N (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 (20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 50 a 100% de acetato de etila/hexano para gerar o produto desejado. LC-MS calculada para $C_{32}H_{26}BrN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 633,1; encontrado 633,2.

ETAPA 2: 3-(5-AMINO-2-((3-METILPIRIDIN-2-IL)METÓXI)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA

[01110] Uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 3,8 mg, 0,095 mmol), 3-(5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-2-bromo-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,032 mmol) e (3-metilpiridin-2-il)metanol (9,1 µl, 0,095 mmol) em 1,4-dioxano (1 ml) foi aquecida e agitada a 110ºC sob nitrogênio de um dia para o outro. A mistura de reação foi, então, resfriada até rt, concentrada, e adicionado TFA (1,0 ml). A mistura resultante foi, então, agitada a 110ºC por 30 min, resfriada até rt, diluída com acetonitrila, filtrada e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LC-MS calculada para

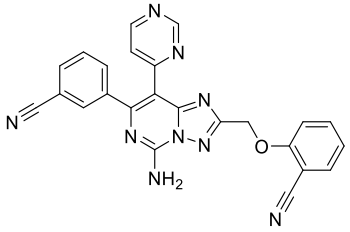
$C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; encontrado 436,2. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,58 – 8,52 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

EXEMPLO 95. 3-(5-AMINO-2-((6-METILPIRIDIN-2-IL)METÓXI)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01111] Este composto foi preparado usando procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 94, com (6-metilpiridin-2-il)metanol substituindo (3-metilpiridin-2-il)metanol na Etapa 2. O produto bruto foi purificado por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para proporcionar o produto como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; encontrado 436,2.

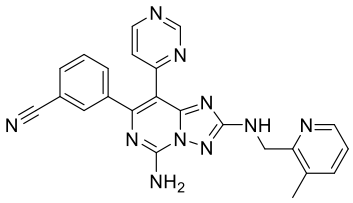
EXEMPLO 96. 2-((5-AMINO-7-(3-CIANOFENIL)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-2-IL)METÓXI)BENZONITRILA



[01112] Uma mistura de 3-(5-amino-2-(clorometil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,055 mmol) (do Exemplo 72, etapa 4), Cs_2CO_3 (35,9 mg, 0,110 mmol) e 2-hidroxibenzonitrila (13,1 mg, 0,110 mmol) em acetonitrila (1,0 ml) foi aquecida e agitada a 70ºC por 1 h. A mistura resultante foi, então, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com metanol, filtrada e purificada por LC-MS

preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{16}N_9O$ $(M+H)^+$ m/z = 446,1; encontrado 446,2.

EXEMPLO 97. 3-(5-AMINO-2-(((3-METILPIRIDIN-2-IL)METIL)AMINO)-8-(PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PIRIMIDIN-7-IL)BENZONITRILA



[01113] Uma mistura de ortoformato de trietila (0,029 ml, 0,176 mmol), 3-(2-amino-5-(bis(4-metoxibenzil)amino)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila (20 mg, 0,035 mmol) (do Exemplo 69, etapa 5) e 3-metilpicolinaldeído (12,8 mg, 0,105 mmol) em EtOH (1 ml) foi agitada a 120ºC de um dia para o outro. A mistura de reação foi, então, resfriada até 0ºC, e $NaBH_4$ (4,0 mg, 0,105 mmol) foi adicionado. Após a agitação a 0ºC por 1 h, a mistura de reação foi bruscamente arrefecida com algumas gotas de TFA e diluída com MeOH. A mistura bruta foi, então, purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para gerar o intermediário, que foi, então, dissolvido em TFA (1,0 ml). A mistura resultante foi agitada a 120 ºC por 25 min, resfriada até rt, diluída com acetonitrila e purificada por LC-MS preparatória (pH 2, acetonitrila/água com TFA) para gerar o produto desejado como um sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; encontrado 435,2.

EXEMPLO A. ENSAIO DE AMP GS CÍCLICO DE RECEPTOR DE ADENOSINA A2A

[01114] Células HEK-293 estavelmente transfectadas que expressam o receptor de adenosina humano A2A (Perkin Elmer) são mantidas em meio de cultura MEM com 10% de FBS e 400 μg/ml de Geneticina

(Life Technologies). 18 a 24 horas antes do ensaio, a geneticina é removida da cultura. O kit cisbio cAMP-GS Dynamic que utiliza a tecnologia FRET (Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência) é usado para medir o acúmulo de cAMP nas células. Os compostos da presente divulgação a uma concentração apropriada são misturados com 10000 células/poço em placas de meia área de 96 poços brancas (Perkin Elmer) por 30 min à temperatura ambiente (RT) agitando-se gentilmente. O agonista, CGS21680 (R&D Technologies), a 4 nM é adicionado a cada poço por 60 min à RT agitando-se gentilmente. Reagentes de detecção, cAMP identificado com d2 (aceitante) e criptato anti-cAMP (doador), são adicionados a cada poço por 60 min à RT agitando-se gentilmente. As placas são lidas em Pherastar (BMG Labtech), a razão de fluorescência 665/620 é calculada, e a determinação de EC_{50} é realizada ajustando-se a curva da porcentagem de controle versus o log da concentração de composto usando GraphPad Prism.

EXEMPLO B. ENSAIO DE AMP GS CÍCLICO DE RECEPTOR DE ADENOSINA A2B

[01115] Células HEK-293 estavelmente transfectadas que expressam o receptor de adenosina humano A2B (Perkin Elmer) foram mantidas em meio de cultura MEM com 10% de FBS e 100 μg/ml de Geneticina (Life Technologies). 18 a 24 horas antes do ensaio, a geneticina foi removida da cultura. O kit cisbio cAMP-GS Dynamic que utiliza a tecnologia FRET (Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência) foi usado para medir o acúmulo de cAMP nas células. Os compostos da presente divulgação a uma concentração apropriada foram misturados com 10000 células/poço em placas de meia área de 96 poços brancas (Perkin Elmer) por 30 min à RT agitando-se gentilmente. O agonista, NECA (R&D Technologies), a 12 nM foi adicionado a cada poço por 60 min à RT agitando-se gentilmente. Reagentes de detecção,

cAMP identificado com d2 (aceitante) e criptato anti-cAMP (doador), foram adicionados a cada poço por 60 min à RT agitando-se gentilmente. As placas foram lidas em Pherastar (BMG Labtech), a razão de fluorescência 665/620 foi calculada, e a determinação de EC_{50} foi realizada ajustando-se a curva da porcentagem de controle versus o log da concentração de composto usando GraphPad Prism. Os dados de EC_{50} obtidos por meio deste método são mostrados na Tabela 1.

EXEMPLO C. ENSAIO DE A2A TAG-LITE® HTRF

[01116] Os ensaios foram conduzidos em placas pretas de poliestireno de 384 poços de baixo volume (Greiner 784076-25) num volume final de 10 µl. Os compostos de teste foram primeiro sequencialmente diluídos em DMSO, e 100 nl adicionados aos poços de placa antes da adição de outros componentes de reação. A concentração final de DMSO foi 1%. Células identificadas com Tag-lite® Adenosina A2A (CisBio C1TT1A2A) foram diluídas 1:5 em tampão Tag-lite (CisBio LABMED), e centrifugados 1200 g por 5 min. O pélete foi ressuspenso a um volume 10,4 X o volume de suspensão celular inicial em tampão Tag-lite, e ligante fluorescente de antagonista Vermelho de Receptor de Adenosina A2A (CisBio L0058RED) adicionado a uma concentração final de 12,5 nM. 10 ul da mistura de célula e ligante foram adicionados aos poços de ensaio e incubados à temperatura ambiente por 45 minutos antes da leitura num leitor de placa PHERAstar FS (BMG Labtech) com módulo óptico HTRF 337/620/665. A ligação percentual do ligante fluorescente foi calculada; em que 100 nM do controle de antagonista de A2A ZM 241385 (Tocris 1036) deslocam o ligante 100%, e 1% de DMSO tem 0% de deslocamento. Os dados de % de ligação versus o log da concentração de inibidor foram ajustados a um modelo de ligação competitiva de um sítio (GraphPad Prism versão 7.02) em que a constante de ligante = 12,5 nM e a Kd de ligante = 1,85 nM. Os dados de K_i obtidos por meio deste método são mostrados na Tabela 1.

EXEMPLO D. ENSAIO DE LIGAÇÃO DE FILTRO A2B

[01117] Os ensaios são conduzidos em placas de polipropileno de poço profundo (Greiner 786201) num volume final de 550 µl. Os compostos de teste são primeiro sequencialmente diluídos em DMSO, e 5,5 ul são, então, adicionados aos poços de placa antes da adição de outros componentes de reação. A concentração final de DMSO é de 3%. Membranas de células HEK293 que superexpressam o receptor de adenosina humano A2B (Perkin Elmer ES-113-M400UA) são diluídas até 40 µg/ml em HEPES 50 mM pH 7,0, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM (Tampão de ensaio). [3H] 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (Perkin Elmer NET974001MC) é diluída em tampão de ensaio + 22% de DMSO até 24,2 nM e, então, diluída adicionalmente até 1 nM pela adição a membranas diluídas. 545 µl da mistura de membrana e ligante são adicionados aos poços de ensaio e incubados num agitador à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de membrana é, então, filtrada através de uma placa de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174) pré-embebida em HEPES 50 mM pH 6,5, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM 0,5% de BSA e, então, lavada com 5 ml de HEPES 50 mM gelado pH 6,5, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM 0,2% de BSA. 50 µl de coquetel MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) são adicionados, e as placas são lidas num Topcount NXT FS (Perkin Elmer). A ligação percentual do ligante [3H] é calculada, em que 1000 nM de controle de LUF 5834 (Tocris 4603) deslocam o ligante 100%, e 3% de DMSO tem 0% de deslocamento. Os dados de % de ligação versus o log da concentração de inibidor são ajustados a um modelo de ligação competitiva de um sítio (GraphPad Prism versão 7.02) em que a constante de ligante = 2 nM e a Kd de ligante = 13 nM.

EXEMPLO E. ENSAIOS DE LIGAÇÃO DE A1 E A3 SPA

[01118] Ambos os ensaios são conduzidos em placas brancas de poliestireno de 384 poços (Greiner 781075) num volume final de 50 µl. Os inibidores são primeiro sequencialmente diluídos em DMSO, e 100 nl

são adicionados aos poços de placa antes da adição de outros componentes de reação. A concentração final de DMSO é de 2%.

[01119] Microesferas SPA de silicato de ítrio revestidas com aglutinina de germe de trigo (Perkin Elmer RPNQ0023) e membranas de células CHO-K1 que superexpressam cada receptor de adenosina humano são incubadas em HEPES 50 mM pH 7,0, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM (Tampão de ensaio) num agitador rotativo por 2 horas a 4ºC. As microesferas são peletizadas por centrifugação a 6000 g por um minuto, e, então, o sobrenadante com membrana não ligada é descartado. As microesferas são ressuspensas ao volume original no tampão de ensaio. Cada radioligante é diluído em tampão de ensaio + 22% de DMSO a 12,2X a concentração final e, então, adicionado à suspensão de microesfera SPA. 50 μl da mistura de reação de microesfera SPA são adicionados aos poços de ensaio, e as placas agitadas a 600 rpm por 1 hora à temperatura ambiente. As microesferas são, então, deixadas assentar por 1 hora antes da leitura num Topcount NXT FS (Perkin Elmer). A ligação percentual do ligante radioidentificado é calculada, em que um controle a >100X Ki desloca o ligante 100%, e 2% de DMSO tem 0% de deslocamento. Os dados de % de ligação versus o log da concentração de inibidor são ajustados a um modelo de ligação competitiva de um sítio (GraphPad Prism versão 7.02). As condições de ensaio são fornecidas na tabela abaixo.

Componente de Ensaio	A1	A3
Microesferas de SPA em tampão Hepes	3 mg/ml	1,25 mg/ml
Membrana	60 μg/ml Perkin Elmer ES-010	20 μg/ml Perkin Elemer ES-012
Radioligante	[3H] DP-CPX 1 nM (Perkin Elmer NET974) K_D = 1 nM	[125I] MECA 0,1 nM (Perkin Elmer NEX312) K_D = 0,8 nM
Controle	DPCPX 1 μM (Tocris 0439)	IB-MECA 0,1 μM (Tocris 1066)

TABELA 1. OS DADOS DE A_{2A}_KI (EXEMPLO C) E OS DADOS DE A_{2B}_CAMP_EC_{50} (EXEMPLO B) SÃO FORNECIDOS ABAIXO.

Exemplo Nº	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{50} (nM)
1	†	†††
2	†††	N/A
3	††	N/A
4	†	†
5	††	††
6	††	N/A
7	††	††
8	†††	N/A
9	††	N/A
10	†	†††
11	††	N/A
12	††	N/A
13	††	N/A
14	†	††
15	†	†††
16	†	†††
17	†	††
18	††	††
19	†	†††
20	†	†††
21	†	††††
22	††	††††
23	†	N/A
24	†	†
25	†	†††
26	†	†
27	†	††
28	†	†
29	†	†
30	†	†

Exemplo Nº	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{50} (nM)
31	†	††
32	†	†††
33	†	†††
34	†	†
35	†	†
36	†	††
37	†	†
38	†	††
39	†	††
40	††	††††
41	†	†
42	†	†
43	†	†
44	†	††
45	†	†
46	†	†
47	†	†
48	†	††
49	†	†
50	†	†
51	†	††
52	†	†
53	†	††
54	†	†
55	†	†
56	†	††
57	†	†††
58	†	†
59	†	††
60	†	††
61	†	†
62	†	†

Exemplo Nº	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{50} (nM)
63	†	†
64	†	†
65	†	†
66	†	†
67	†	†††
68	†	†††
69	†	††
70	†	††
71	†	††
72	†	††
73	†	††
74	†	†
75	†	†
76	†	†
77	†	††
78	†	†
79	†	†
80	†	††
81	†	†
82	†	†
83	†	††
84	†	†
85	†	†
86	†	†
87	†	†
88	†	†
89	†	†
90	†	†
91	†	†
92	†	†
93	†	†
94	†	†

Exemplo Nº	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{50} (nM)
95	†	†
96	†	†
97	†	†

† indica A_{2A}_Ki ou A_{2B}_cAMP_EC_{50} ≤ 10 nM,

†† indica A_{2A}_Ki ou A_{2B}_cAMP_EC_{50} > 10 nM, mas ≤ 100 nM,

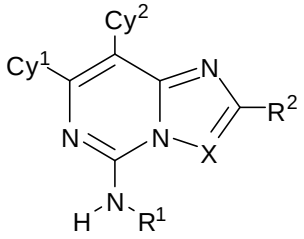
††† indica A_{2A}_Ki ou A_{2B}_cAMP_EC_{50} > 100 nM, mas ≤ 1 μM,

†††† indica A_{2A}_Ki ou A_{2B}_cAMP_EC_{50} é maior do que 1 μM.

[01120] Várias modificações da invenção, além daquelas mostradas no presente documento, serão evidentes aos versados na técnica a partir da descrição anteriormente mencionada. Tais modificações se destinam também a serem abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos de patente e publicações, citada no presente pedido está aqui incorporada, a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

X é CR^3;

R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila;

R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5, $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$, $P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ e $BR^{j3}R^{k3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionados;

Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c3} e qualquer R^{d3} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada um dentre R^{b2} e R^{b3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6}

alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} e R^{b3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada um dentre R^{e2} e R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f2}, R^{g2}, R^{f3} e R^{g3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h2}, R^{i2}, R^{h3} e R^{i3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j2}, R^{k2}, R^{j3} e R^{k3} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

ou qualquer R^{j3} e qualquer R^{k3} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^M, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{j4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^D, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcio-

nalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{l} são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila,

C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

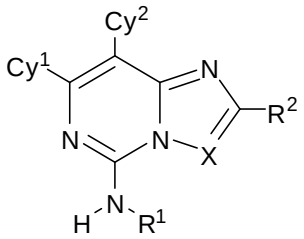
cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

2. Composto da Fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

X é N;

R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}

alquinila e C_{1-6} haloalquila;

R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ e $BR^{j2}R^{k2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^C independentemente selecionados;

Cy^1 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila ou heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^E ou R^M independentemente selecionado;

Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^F independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c2} e qualquer R^{d2} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, $_{C2-6}$ alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-$_{C1-6}$ alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j2} e qualquer R^{k2} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada um dentre R^{C}, R^{E}, R^{M}, R^{F} e R^{G} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-

, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ e $BR^{i4}R^{k4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^C, R^E, R^M, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c4} e qualquer R^{d4} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados,

formam opcionalmente um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j4} e qualquer R^{k4} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, SF_5, $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ e $BR^{j5}R^{k5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^H são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c5} e qualquer R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b5} são, cada uma, opcionalmente

substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^l independentemente selecionados;

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j5} e qualquer R^{k5} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^l é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila

com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^I são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado

dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j6} e qualquer R^{k6} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^J são, cada

uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que o grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloal-

quila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^{b7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros;

cada um dentre R^{f7} e R^{g7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{h7} e R^{i7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

cada um dentre R^{j7} e R^{k7} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

ou qualquer R^{j7} e qualquer R^{k7} ligados ao mesmo átomo de B, juntamente com o átomo de B ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4

a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-; e

em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ e $BR^{j7}R^{k7}$;

cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

ou qualquer R^{c7} e qualquer R^{d7} ligados ao mesmo átomo de

N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

cada um dentre R^{b7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

cada R^{l} é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c5}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5, $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$;

cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-

C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-;

ou qualquer R^{c6} e qualquer R^{d6} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos estão ligados, formam um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é C_{6-14} arila, em que a C_{6-14} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é C_{3-14} cicloalquila, em que a C_{3-14} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é heteroarila com 5 a 14 membros, em que a heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é heterocicloalquila com 4 a 14 membros,

em que a heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é fenila ou heteroarila com 5 a 10 membros, em que a fenila ou heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 é selecionado dentre fenila, piridinila, furanila, benzofuranila e pirazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN e C_{1-3} alcóxi.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre cianofenila, cianofluorofenila, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, metoxifenila, fluorofenila, piridinila, metilfuranila, benzofuranila e metil-*1H*-pirazolila.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2-cianofenila, 3-cianofenila, 3-ciano-2-fluorofenila, 2,3-di-hidro -1*H*-pirrolo[2,3,-*b*]piridina, fenila, 3-metoxifenila, 2-fluorofenila, piridin-4-ila, 2-metilfuran-3-ila, benzofuran-2-ila e 1-metil-*1H*-pirazol-4-ila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^1 opcionalmente substituído é selecionado

dentre 3-cianofenila e fenila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é C_{6-14} arila, em que a C_{6-14} arila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é C_{3-14} cicloalquila, em que a C_{3-14} cicloalquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é heteroarila com 5 a 14 membros, em que a heteroarila com 5 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a heterocicloalquila com 4 a 14 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é selecionado dentre C_{3-6} cicloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros;

em que a heteroarila com 5 a 10 membros e a heterocicloalquila com 5 a 10 membros compreendem, cada uma, um, dois ou três átomos de nitrogênio como heteroátomos formadores de anel, em que

um dentre o um ou mais átomos de nitrogênio é opcionalmente um N-óxido, e em que um átomo de carbono formador de anel é opcionalmente substituído por oxo; e

em que a C_{3-6} cicloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 5 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituas por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquil-OH, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é selecionado dentre piridinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, piridina-N-óxido, oxo-di-hidropiridinila, fenila, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazinila, pirazolila, pirimidinila, quinolinila, oxazolila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila e triazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquil-OH, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 é ciclopropila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre C_{1-3} alquila, halo, CN, C_{1-3} alcóxi e $C(O)NH_2$.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Cy^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre 2,6-dimetilpiridin-4-ila, piridin-4-ila, 2-metilpiridin-4 -ila, 1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ila, 1-carbamoilpiperidin-4-ila, 2-metoxipiridin-4-ila, 2-metóxi-6-metilpiridin-4-ila, 2,6-dimetilpiridin-4-il-1-óxido, 1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ila, 3-metilpiridin-4-ila, 3-fluoropiridin-4-ila, 3-cloropiridina-4-ila, 3-metoxipiridin-4-ila, 3-cianopiridin-4-ila, 4-carbamoilfenila, pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ila, pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ila, 5-

metil-1H-pirazol-4-ila, 1-etil-1H-pirazol-5-ila, 1-isopropil-1H-pirazol-5-ila, 1-propil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-4-ila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ila, quinolin-5-ila, 5-fluoropirimidin-4-ila, oxazol-5-ila, 4-metiloxazol-5-ila, 4-etiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-ila, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ila e ciclopropila.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é H ou C_{1-3} alquila.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é H ou etila.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é H

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14}aril-C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros), -C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a2}, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, opcionalmente substituídas por

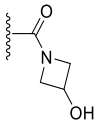
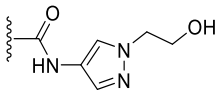
1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14}aril-C_{1-6} alquila, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros), -C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a2}, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são, cada uma, substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^C independentemente selecionados.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado dentre H, fenila, heteroarila com 5 a 6 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2,}$ em que a fenila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^C independentemente selecionados.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado dentre H, C(O)OEt, $CONH_2$ e C(O)NHEt.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado dentre fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por C(O)OMe.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é  ou .

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre piridinilmetila, hidroxi(fenil)metila, hidroxietilamino(fenil)etila, ciclo-hexilmetila, fluorobenzila, hidroxi(fluorofenil)metila, (metilpiridinil)metila, (fluoropiridinil)metila, (trifluorometilpiridinil)metila, ((hidroximetil) piridinil)metila, (metoxipiridinil)metila, (metilpirazolil)benzila, (metilpirazolil)metila, benzoisoxazolilmetila, (metilindazolil)metila, (hidroxiazetidinil)metila, benzoíla, fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuranila, fenil(piridiniloxi)metila, fluoro ((fluoro-hidroxipirrolidinil)metil)benzila, ((carboxipiperidinil)metil)fluorobenzila, fluoro((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, ((dioxoimidazolidinil)metil)fluorobenzila, (difluorofenil)(hidróxi)metila, (piridinil-1H-tetrazolil)metila, (pirazolil-1H-tetrazolil)metila, (tiazolil-1H-tetrazolil)metila, (metiltrifluorometilpirazolil)metila, ((1,1-dioxidoisotiazolidinil)metil)fluorobenzila, ((metil-2,5-dioxoimidazolidinil)metil)benzila e (cianofenóxi)metila.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 opcionalmente substituído é selecionado dentre piridin-2-ilmetila, hidroxi(fenil)metila, (2-hidroxietilamino)(fenil)metila, ciclo-hexilmetila, 2-fluorobenzila, (2-fluorofenil)(hidróxi)metila, (6-metilpiridin-2-il)metila, (3-fluoropiridin-2-il)metila, (3-metoxipiridin-2-il)metila, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzila, benzo[d]isoxazol-3-ilmetila, (1-metil-1H-indazol-3-il)metila, (3-hidroxiazetidin-1-il)metila, benzoíla, 1-fenilciclopropila, (ciano(fenil)metil)amino, tetra-hidrofuran-3-ila, fenil(piridin-2-iloxi)metila, 2-fluoro-6-(((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-

il)metil)benzila, 2-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((N-metilmetilsulfonamido)metil)benzila, 2-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-6-fluorobenzila, (2,6-difluorofenil)(hidróxi)metila, (5-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(1H-pirazol-1-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-(tiazol-4-il)-1H-tetrazol-1-il)metila, (5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metila, (3-metilpiridin-2-il)metila, 2-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)-6-fluorobenzila, 2-fluoro-6-((3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzila, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metila, (3-(hidroximetil)piridin-2-il)metila, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metila e (2-cianofenóxi)metila, (3-metilpiridin-2-il)metóxi, (6-metilpiridin-2-il)metóxi e ((3-metilpiridin-2-il)metil)amino.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^C é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, (heterocicloalquil com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, OR^{a4}, $C(O)OR^{a4}$ e $NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, heteroarila com 5 a 14 membros e (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^H independentemente selecionados.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^H é independentemente selecionado dentre halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OR^{a5}, $C(O)OR^{a5}$ e $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado dentre H, halo, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e $OR^{a3,}$ em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros são, cada uma,

opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^D independentemente selecionados.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado dentre H, C_{1-3} alquila, halo, CN, morfolinometila, 4-etoxifenila, 2-hidroxietóxi e piridinila.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado dentre H, metila, bromo, CN, morfolinometila, 4-etoxifenila, 2-hidroxietóxi e piridinila.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

R^2 é selecionado dentre H, D, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados ou C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14}

arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma,

opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH,

CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^I independentemente selecionados;

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^I é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ e $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{b6} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^J independentemente selecionados;

cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^J é independentemente selecionado dentre D, halo,

oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ e $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^H são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a7}, R^{c7} e R^{d7} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{b7} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^K independentemente selecionados;

cada R^{e7} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^K é independentemente selecionado dentre H, D, OH,

halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

em que qualquer grupo heteroarila de qualquer um dos substituintes citados acima compreende opcionalmente um N-óxido em qualquer nitrogênio formador de anel.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

R^1 é selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

R^2 é selecionado dentre H, D, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, CN e OR^{a3}, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de R^3 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^M independentemente selecionados ou C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente subs-

tituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2}, R^{d2} e R^{a3} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada um dentre R^C, R^D, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^C, R^D, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo,

oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$,

$C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; e

cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

caracterizado pelo fato de que:

R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e uma heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila e uma heteroarila com 5 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^B independentemente selecionados;

R^2 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, $NR^{c2}R^{d2}$,$C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ e $C(O)OR^{a2}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-14} arila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, (heteroarila com 5 a 14 membros)-C_{1-6} alquila-, (heterocicloalquila com 4 a 14 membros)-C_{1-6} alquila- de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^C independentemente selecionados;

Cy^1 é fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 subs-

tituintes R^M independentemente selecionados ou C_{10-14} arila ou heteroarila com 5 a 14 membros, em que a C_{10-14} arila e heteroarila com 5 a 14 membros de Cy^1 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

Cy^2 é C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros ou heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de Cy^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^F independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{6-14} aril-C_{1-6} alquila-, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a2}, R^{c2} e R^{d2} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada R^{b2} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

cada um dentre R^B, R^C, R^E, R^F e R^G é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$,

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^B, R^C, R^E, R^F e R^G são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^M é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros, heterocicloalquila com 4 a 14 membros, 2-CN, 3-CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ e $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^M são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada um dentre R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{b4} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros, em

que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^H independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi;

cada R^H é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; e

cada um dentre R^{a5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

cada R^{b5} é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila com 5 a 14 membros e heterocicloalquila com 4 a 14 membros; e

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

3-(5-Amino-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

7-(2,3-Di-hidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

8-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-(morfolinometil)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

7-(3-Metoxifenil)-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

7,8-Di(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

7-(2-Metilfuran-3-il)-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

7-(2-Fluorofenil)-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina;

7-(Benzofuran-2-il)-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina;

7-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-8-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

8-(2-Metilpiridin-4-il)-2,7-difenilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina;

5-Amino-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxilato de etila;

5-(5-Amino-7-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de metila;

3-(4-Etoxifenil)-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-amina;

5-Amino-8-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-8-(1-carbamoil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-N-etil-7-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-8-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-3-(2-hidroxietóxi)-8-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-3-bromo-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-etil-7-fenilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-3-ciano-8-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-etil-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

8-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-*N*-etil-5-(etilamino)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

1-óxido de 4-(5-Amino-2-(etilcarbamoil)-7-fenilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-il)-2,6-dimetilpiridina;

3-(5-Amino-8-(1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-8-(1-etil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-*N*-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(3-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(3-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(3-cloropiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(3-cianopiridin-4-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-8-(4-carbamoilfenil)-7-(3-cianofenil)-N-etilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-N-etil-8-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)imidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-N-etil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-N-etil-8-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-*N*-etil-8-(1-propil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-N-etil-8-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

5-Amino-7-(3-cianofenil)-8-(2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-il)-N-etilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida; e

5-Amino-7-(3-cianofenil)-8-ciclopropil-N-etilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

3-(5-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-propil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-8-(quinolin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(5-fluoropirimidin-4-il)-2-(hidroxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(5-fluoropirimidin-4-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((2-hidroxietilamino)(fenil)metil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(ciclo-hexilmetil)-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(2-fluorobenzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidróxi)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(benzo[*d*]isoxazol-3-ilmetil)-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-((1-metil-1*H*-indazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(3-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(2-metóxi-6-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(pirazolo[1,5-*b*]piridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-

2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

(*S*)-3-(5-amino-2-(hidroxi(fenil)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

(*R*)-3-(5-amino-2-(hidroxi(fenil)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-benzoil-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(1-fenilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((ciano(fenil)metil)amino)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(piridin-4-il)-2-(tetra-hidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila; e

3-(5-Amino-2-(fenil(piridin-2-ilóxi)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

3-(5-Amino-2-(2-fluoro-6-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

Ácido 1-(2-((5-amino-7-(3-cianofenil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il)metil)-3-fluorobenzil)piperidina-4-carboxílico;

N-(2-((5-Amino-7-(3-cianofenil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il)metil)-3-fluorobenzil)-*N*-metilmetanossulfonamida;

3-(5-Amino-2-(2-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-6-fluorobenzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila; e

3-(5-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidróxi)metil)-8-(pirimidin-4-

il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)benzonitrila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

3-(5-Amino-2-((5-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-1-il)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(2-((5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-tetrazol-1-il)metil)-5-amino-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(pirimidin-4-il)-2-((5-(tiazol-4-il)-1H-tetrazol-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-etiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-metiloxazol-5-il)-2-((3-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-8-(4-(hidroximetil)-2-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(2-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)-6-fluorobenzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-(2-fluoro-6-((3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-metiloxazol-5-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-8-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)-2-fluorobenzonitrila;

3-(5-Amino-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-8-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-8-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-8-(oxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((3-metilpiridin-2-il)metóxi)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

3-(5-Amino-2-((6-metilpiridin-2-il)metóxi)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

2-((5-Amino-7-(3-cianofenil)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)metóxi)benzonitrila; e

3-(5-Amino-2-(((3-metilpiridin-2-il)metil)amino)-8-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)benzonitrila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

46. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

47. Método para inibir uma atividade de um receptor de adenosina caracterizado pelo fato de que compreende colocar o receptor em contato com um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

48. Método para tratar uma doença ou distúrbio num paciente, em que a doença ou distúrbio está associado à expressão anormal de receptores A2A ou A2B, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer, uma doença inflamatória, uma doença cardiovascular ou uma doença neurodegenerativa.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga, câncer de pulmão, melanoma, câncer de mama, câncer cervical, câncer de ovário, câncer colorretal, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de próstata, câncer de rim, câncer de pele, câncer de tireoide, câncer de fígado, câncer uterino ou carcinoma de células renais.

51. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é inflamação pulmonar.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que a inflamação pulmonar é fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

53. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é uma reação alérgica dependente de receptor de adenosina ou reação imune de receptor de adenosina.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a reação alérgica dependente de receptor de adenosina é dependente do receptor A2B.

55. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é um distúrbio respiratório, sepse, lesão por reperfusão ou trombose.

56. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença cardiovascular é doença da artéria coronária, doença cerebrovascular, doença da artéria periférica, aterosclerose aórtica ou aneurisma.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a doença da artéria coronária é infarto do miocárdio,

angina pectoris ou insuficiência cardíaca.

58. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a doença cerebrovascular é acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

59. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a doença neurodegenerativa é doença de Parkinson.

60. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é diabetes ou resistência à insulina.

61. Método para tratar ou prevenir formação de placa aterosclerótica num paciente que precisa do mesmo caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: **“IMIDAZOPIRIMIDINAS E TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE A2A/A2B”.**

A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula (I) ou sais ou estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que modulam a atividade de receptores de adenosina, tais como receptores dos subtipos A2A e A2B, e são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade de receptores de adenosina incluindo, por exemplo, câncer, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.