



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714725-2 A2



* B R P I 0 7 1 4 7 2 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/08/2007
(43) Data da Publicação: 14/05/2013
(RPI 2210)

(51) Int.Cl.:
C07D 487/04
A61K 31/498
A61P 19/08
A61P 21/04

(54) Título: PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE QUE TEM UMA DOENÇA

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2006 US 60/835272,
30/03/2007 US 60/921054

(73) Titular(es): Cytokinetics, Inc.

(72) Inventor(es): Alan James Russell, Alex Muci, Bradley P. Morgan, David J. Morgans, Jeffrey T. Finer, Pu-Ping Lu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007017235 de
01/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/016669de
07/02/2008

(57) Resumo: PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE QUE TEM UMA DOENÇA. São providas certas entidades químicas e métodos de uso para modular miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina Esquelética 1, troponina esquelética T emúsculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como um sarcômero esquelético, e métodos de uso no tratamento da obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós cirúrgica e pós traumática, doença neuromuscular e outras indicações.

“PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE QUE TEM UMA DOENÇA”

Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisória U.S. No. 60/835.272, depositado em 2 de agosto de 2006 e Pedido de Patente Provisória U.S. No. 60/921.054, depositado em 30 de março de 2007, cada um dos quais sendo incorporado aqui por referência para todas as finalidades.

São providas certas entidades químicas que modulam a miosona esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético. Também providas são certas entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos de tratamento de um ou mais de obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós-cirúrgica e pós-traumática e doença neuromuscular.

O citoesqueleto das células esqueléticas e cardíacas é único em comparação com aquele de outras células. Ele consiste de uma formação quase cristalina de proteínas citoesqueléticas intimamente compactadas, chamada sarcômero. O sarcômero é elegantemente organizado como uma formação de interdigitação de filamentos finos e espessos. Os filamentos espessos são compostos de miosina, a proteína motora responsável pela transdução da energia química da hidrólise ATP em força e movimento direcionado. Os finos filamentos são compostos de monômeros de actina disposto em uma formação helicoidal. Há quatro proteínas regulatórias ligadas aos filamentos de actina, que permitem que a contração seja modulada pelos íons de cálcio. Um influxo de cálcio intracelular inicia a contração muscular; os filamentos espessos e finos deslizam entre si acionados por interações repetitivas dos domínios motores da miosina com os filamentos da actina finos.

A miosina é a mais extensamente estudada de todas as proteínas motoras. Das treze distintas classes de miosina das células humanas, a classe de miosina-II é responsável pela contração do músculo esquelético, cardíaco e liso. Esta classe de miosina é significativamente diferente na
5 composição amino ácida e na estrutura total da miosina das outras doze classes distintas. A miosina II consiste de dois domínios da cabeça globular ligados entre si por uma longa cauda alfa-helicoidal espiralada-espiralada que se parece com outras miosinas-II, para formar o núcleo do filamento espesso do sarcômero. As cabeças globulares têm um domínio catalítico em que a
10 actina liga-se e as funções ATP da miosina ocorre. Uma vez ligado a um filamento de actina, a liberação de fosfato (cf. ATP para ADP) resulta em uma mudança da conformação estrutural do domínio catalítico que, por sua vez, altera a orientação do domínio do braço alavanca ligando-se à cadeia leve, que se estende da cabeça globular; este movimento é denominado o
15 curso de força. Esta mudança de orientação da cabeça da miosina em relação à actina faz com que seu filamento espesso seja uma parte para mover-se com respeito ao filamento da actina fina a que é ligado. O desligamento da cabeça globular do filamento de actina (também Ca^{+2} modulado) acoplado com o retorno do domínio catalítico e cadeia leve para sua conformação/orientação
20 de partida completa o ciclo de contração e relaxamento, responsável pelo movimento intracelular e contração muscular.

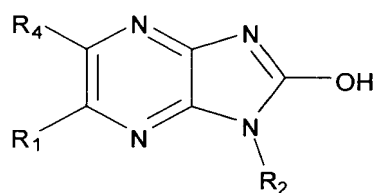
A tropomiosina e troponina medeiam o efeito do cálcio na interação sobre a actina e miosina. O complexo de troponina esquelética regula a ação de diversas unidades de actina ao mesmo tempo e consiste de
25 três cadeias de polipeptídeo: troponina esquelética C, que se liga aos íons cálcio; troponina I, que se liga à actina; e troponina T, que se liga à tropomiosina.

A contração anormal do músculo esquelético pensa-se ser uma causa patogénica de diversos distúrbios, incluindo obesidade, sarcopenia,

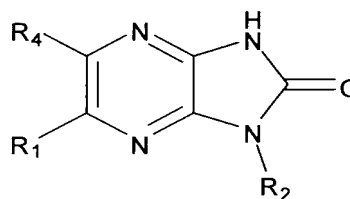
síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós-cirúrgica e pós-traumática e doença neuromuscular, que apresentam sérios problemas de saúde como doenças adultas. A contração e relaxamento do músculo esquelético são principalmente controlados por aumentos e diminuições do cálcio intracelular.

Por conseguinte, há necessidade do desenvolvimento de novos compostos que modulem o músculo esquelético. Permanece a necessidade de agentes que explorem novos mecanismos de ação e que possam ter melhores resultados em termos de alívio de sintomas, segurança e mortalidade de paciente, tanto em curto termo como em longo termo e índice terapêutico melhorado.

É provida pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de fórmula I e compostos de fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que

R_1 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, hidróxi, acila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfonila, sulfanila, sulfinila, carbóxi, alcóxicarbonila opcionalmente substituída, e ciano; e em alternativa, R_4 e R_1 , tomados juntos com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anéis fundidos selecionado de arila fundida opcionalmente substituída, heteroarila fundida opcionalmente substituída, cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida

opcionalmente substituída; e

R_2 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída;

desde que

R_1 não seja hex-1-enila; e ainda desde que o composto de Fórmula I ou o composto de Fórmula II não seja

(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

1,5,6-trimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-metil-1 H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(3-nitrobenzil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

5-(hidroximetil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona; ou

1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Também provida é uma composição farmacologicamente aceitável, compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e pelo menos uma entidade química aqui descrita.

São providos também métodos para tratar um paciente tendo uma doença escolhida de obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós-cirúrgica e pós-traumática e doença neuromuscular, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Também provido é um método de tratar um ou mais de obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós-cirúrgica e pós-traumática, doença

neuromuscular e outras indicações em um mamífero, método este compreendendo administrar a uma mamífero em necessidade dela uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, veículo ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química aqui descrita.

É também provido um método para tratar um paciente tendo uma doença responsiva a modulação de um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético em um mamífero, método este compreendendo administrar a um mamífero em necessidade dela uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, veículo ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

É também provido um método para tratar um paciente tendo uma doença responsiva a potenciação de um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético em um mamífero, método este compreendendo administrar a um mamífero em necessidade dela uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, veículo ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

É também provido um método para tratar um paciente tendo uma doença responsiva a inibição de um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C,

troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético em um mamífero, método este compreendendo administrar a um mamífero em necessidade dela uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, veículo ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Outros aspectos e formas de realização serão evidentes daqueles hábeis na arte pela seguinte descrição detalhada.

Como usados no presente relatório, as palavras e frases são geralmente destinadas a ter os significados como expostos abaixo, exceto na extensão de que o contexto em que elas são usadas indiquem de outro modo.

As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados do princípio ao fim:

15	Ac	= acetila
	APCI	= ionização química pressão atmosférica
	atm	= atmosfera
	Boc	= terc-butoxicarbonila
	c-	= ciclo
20	CBZ	= carbobenzilóxi = benziloxycarbonila
	CDI	= carbonildiimidazol
	DCM	= diclorometano = cloreto de metileno = CH_2Cl_2
	DIEA	= DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
25	DMSO	= dimetila sulfóxido
	(DPPF) PdCl_2	= [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)
	Et	= etila
	EtOAc	= etila acetato
	EtOH	= etanol

	g	= grama
	GC	= cromatografia gasosa
	h ou hr	= hora
	HPLC	= cromatografia líquida de elevada pressão
5	i-	= iso
	kg ou Kg	= quilograma
	I ou L	= litro
	LCMS	= espectrometria de massa-cromatografia líquida
	m/z	= relação de massa para carga
10	Me	= metila
	NMP	= 1-metil-2-pirrolidinona
	NMR	= ressonância nuclear magnética
	MPLC	= cromatografia líquida de média pressão
	min	= minuto
15	mg	= miligrama
	mL ou ml	= mililitro
	MW	= microonda
	n-	= normal
	Ph	= fenila
20	(PH ₃ P) ₄ Pd	= teracis(trifenilfosfino)paládio(0)
	(PH ₃ P) ₂ PdCl ₂	= diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II)
	rt ou RT	= temperatura ambiente
	s-	= sec. = secundário
	t-	= terc- = terciário
25	TES	= trietilsilila ou trietilsilano
	TMS	= trimetilsilila ou trimetilsilano
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetraidrofurano
	TLC	= cromatografia de camada delgada

UV = ultravioleta

vol = volume equivalente em ml/g ou l/kg para o reagente limitante, a menos que de outro modo indicado

Por “opcional” ou “opcionalmente” pretendemos significar
 5 que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre. Por exemplo, “alquila opcionalmente substituída” abrange tanto “alquila” como “alquila substituída” como definido abaixo. Será entendido por aqueles hábeis na arte, com respeito a qualquer
 10 grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não são destinados a introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que sejam estericamente impráticos, sinteticamente não exequíveis e/ou inerentemente estáveis.

“Alquila” abrange cadeia reta e cadeia ramificada, tendo o
 15 número indicado de átomos de carbono, usualmente de 1 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 8 átomos de carbono, tais como 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, alquila C₁-C₆ abrange alquila de cadeia tanto reta como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Quando um resíduo alquila tendo um número específico de carbonos é citado, todas as versões de cadeia
 20 ramificada e reta tendo aquele número de carbonos são destinadas a serem abrangidas; assim, por exemplo, “butila” significa a inclusão de n-butila, sec-butila, isobutila e t-butila; “propila” inclui n-propila e isopropila. “Alquila inferior” refere-se a grupos alquila tendo um a sete carbonos. Em certas formas de realização, “alquila inferior” refere-se a grupos alquila tendo um a
 25 seis carbonos. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, isopentila, neopentila, hexila, 2-hexila, 3-hexila, 3-metilpentila, e similares. O alquilenos é um subconjunto de alquila, com referência aos mesmos resíduos como alquila, porém tendo dois pontos de ligação. Os grupos alquilenos usualmente

terão de 2 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C_0 alquilenos indica uma ligação covalente e C_1 alquilenos é um grupo metileno.

5 “Alquenila” refere-se a um grupo alquila insaturado de cadeia ramificada ou reta, tendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio dos átomos de carbono adjacentes da alquila precursora. O grupo pode ser na configuração cis ou trans em torno da(s) dupla(s) ligação(ões). Grupos alquenila típicos incluem mas não são limitados a etenila; propenilas tais como prop-1-en-1-ila, prop-1-
10 en-2-ila, prop-2-en-1-ila (alila), prop-2-en-2-ila; butenilas tais como but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila; e similares. Em certas formas de realização, um grupo alquenila tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras formas de realização, de 2 a 6 átomos de carbono. “Alquenila
15 inferior” refere-se a grupos alquenila tendo dois a seis carbonos.

“Alquinila” refere-se a um grupo alquila insaturado, de cadeia ramificada ou reta, tendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono derivada da remoção de duas moléculas de hidrogênio dos átomos de carbono adjacentes da alquila precursora. Grupos alquinila típicos incluem mas não
20 são limitados a etinila; propinilas tais como prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila; butinilas tais como but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila; e similares. Em certas formas de realização, um grupo alquinila tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras formas de realização, de 3 a 6 átomos de carbono. “Alquinila inferior” refere-se a grupos alquinila tendo dois a seis carbonos.

25 “Cicloalquila” indica um anel carbocíclico não-aromático, usualmente tendo de 3 a 7 átomos de carbono no anel. O anel pode ser saturado ou ter uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. O anel pode ser saturado ou ter uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,

ciclopentenila, cicloexila, e cicloexenila, bem como grupos de anel em ponte e engaiolados, tais como norbornano.

O termo “alcóxi” refere-se ao grupo -O-alquila, incluindo de 1 a 8 átomos de carbono de uma configuração reta, ramificada, cíclica e suas combinações, ligado à estrutura precursora através de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, cicloexilóxi e similares. “Alcóxi inferior” refere-se a grupos alcóxi contendo um a seis carbonos.

O termo “alcóxi substituído” refere-se a alcóxi em que o constituinte alquila é substituído (isto é, -O-(alquila substituída)), em que “alquila substituída” refere-se a alquila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

-R^a, -OR^b, amino opcionalmente substituído (incluindo -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R³, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, e -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, e heteroaril), acila opcionalmente substituída (tal como -COR^b), alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tal como -CO₂R^b), aminocarbonila (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R³, -OCONR⁶R^c, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como -SOR³), e sulfonila (tal como -SO₂R^a e -SO₂NR⁶R^c),

em que R^a é escolhido de C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída;

R^b é escolhido de H, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente

substituída; e

R^c é independentemente escolhido de hidrogênio e alquila C_1 - C_4 opcionalmente substituída; ou

R^b e R^c , e o nitrogênio a que são ligados, formam um grupo
5 heterocicloalquila opcionalmente substituído; e

em que cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído por um ou mais, tal como um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de C_1 - C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1 - C_4 alquila-, heteroaril- C_1 - C_4 alquil-, C_1 - C_4 haloalquila,
10 - OC_1 - C_4 alquila, - OC_1 - C_4 alquilfenila, - C_1 - C_4 alquil-OH, - OC_1 - C_4 haloalquila, halo, -OH, - NH_2 , - C_1 - C_4 alquil- NH_2 , - $N(C_1$ - C_4 alquil)(C_1 - C_4 alquila), - $NH(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquilfenila), - $NH(CrC_4$ alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila), - CO_2H , - $C(O)OC_1$ - C_4 alquila, - $CON(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquila),
15 - $CONH(C_1$ - C_4 alquila), - $CONH_2$, - $NHC(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $NHC(O)(fenila)$, - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)(fenila)$, - $C(O)C_1$ - C_4 alquila, - $C(O)C_1$ - C_4 alquilfenila, - $C(O)C_1$ - C_4 haloalquila, - $OC(O)C_1$ - C_4 alquila, - $SO_2(C_1$ - C_4 alquila), - $SO_2(fenila)$, - $SO_2(C_1$ - C_4 haloalquila), - SO_2NH_2 , - $SO_2NH(C_1$ - C_4 alquila), - $SO_2NH(fenila)$, -
20 $NHSO_2(C_1$ - C_4 alquila), - $NHSO_2(fenila)$, e - $NHSO_2(C_1$ - C_4 haloalquila).

Em algumas formas de realização, um grupo alcóxi substituído é “polialcóxi” ou -O- (alquileno opcionalmente substituído)-(alcóxi opcionalmente substituído), e inclui grupos tais como - $OCH_2CH_2OCH_3$, e resíduos de glicol éteres, tais como polietilenoglicol e - $O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, em
25 que x é um inteiro de 2-20, tal como 2-10, e por exemplo 2-5. Outro grupo alcóxi substituído é hidroxialcóxi ou - $OCH_2(CH_2)_yOH$, em que y é um inteiro de 1-10, tal como 1-4.

O termo “alcoxycarbonila” refere-se a um grupo de fórmula (alcóxi)($C=O$)- ligado através do carbono carbonila em que o grupo alcóxi

tem o número indicado de átomos de carbono. Assim, um grupo C_1-C_6 alcóxicarbonila é um grupo alcóxi tendo de 1 a 6 átomos de carbono ligados através de seu oxigênio a um ligador carbonila. “Alcóxicarbonila inferior” refere-se a um grupo alcóxicarbonila em que o grupo alcóxi é um grupo alcóxi inferior.

A expressão “alcóxicarbonila substituída” refere-se ao grupo (alquila substituída)-O-C(O)-, em que o grupo é ligado à estrutura precursora através da funcionalidade carbonila e em que substituída refere-se à alquila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

$-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente substituído (incluindo $-NR^cCOR^b$, $-NR^0CO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tais como $-COR^b$), alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tais como $-CO_2R^b$), aminocarbonila (tais como $-CONR^bR^0$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OCONR^bR^0$, $-OP(O)(OR^b)OU^0$, sulfanila (tais como SR^b), sulfinila (tais como $-SOR^a$), e sulfonila (tais como $-SO_2R^a$ e $-SO_2NR^bR^c$),

em que R^a é escolhido de opcionalmente substituída C_1-C_6 alquila, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída;

R^b é escolhido de H, opcionalmente substituída C_1-C_6 alquila, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída; e

R^c é independentemente escolhido de hidrogênio e opcionalmente substituída C_1-C_4 alquila; ou

R^b e R^c , e o nitrogênio a que são ligados, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído; e em que cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído por um ou mais, tal como um, dois ou três substituintes independentemente selecionado de C_1 - C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1 - C_4 alquil-, heteroaril- C_1 - C_4 alquil-, C_1 - C_4 haloalquila, - OC_1 - C_4 alquila, - OC_1 - C_4 alquilfenila, - C_1 - C_4 alquil-OH, - OC_1 - C_4 haloalquila, halo, -OH, - NH_2 , - C_1 - C_4 alquil- NH_2 , - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquila), - $NH(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquilfenila), - $NH(C_1$ - C_4 alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila), - CO_2H , - $C(O)OC_1$ - C_4 alquila, - $CON(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquila), - $CONH(C_1$ - C_4 alquila), - $CONH_2$, - $NHC(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $NHC(O)($ fenila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)($ fenila), - $C(O)C_1$ - C_4 alquila, - $C(O)C_1$ - C_4 alquilfenila, - $C(O)C_1$ - C_4 haloalquila, - $OC(O)C_1$ - C_4 alquila, - $SO_2(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2 (fenila), - $SO_2(C_1$ - C_4 haloalquila), - SO_2NH_2 , - $SO_2NH(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2NH (fenila), - $NHSO_2(C_1$ - C_4 alquila), - $NHSO_2$ (fenila), e - $NHSO_2(C_1$ - C_4 haloalquila).

"Acila" refere-se aos grupos $H-C(O)-$, (alquila)- $C(O)-$, (arila)- $C(O)-$, (heteroarila)- $C(O)-$, e (heterocicloalquila)- $C(O)-$, em que o grupo é ligado à estrutura precursora através da funcionalidade carbonila, e em que alquila, arila, heteroarila, e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas como descrito aqui. Exemplos incluem acetila, benzoíla, propionila, isobutirila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila e similares. "Acila-inferior" refere-se a grupos contendo um a seis carbonos e "acilóxi" refere-se ao grupo O-acila.

O termo "amino" refere-se ao grupo - NH_2 .

A expressão "amino substituído" refere-se ao grupo - NHR^d ou - NR^dR^c em que

R^d é escolhido de hidróxi, alcóxi opcionalmente substituído,

alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, acila opcionalmente substituída, opcionalmente substituída carbamimidoíla, aminocarbonila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, alcóxicarbonila
 5 opcionalmente substituída, sulfinila e sulfonila, e

R^c é escolhido de alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída, e em que

10 substituídas alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, e heteroarila refere-se respectivamente a alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, e heteroarila em que um ou mais (tais como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

15 $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente substituído (incluindo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tal como $-COR^b$), alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonila (tal como $-CONR^bR^c$),
 20 $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como $-SOR^a$), e sulfonila (tal como $-SO_2R^a$ e $-SO_2NFeR^c$), em que

R^a é escolhido de opcionalmente substituída C_1 - C_6 alquila, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila
 25 opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída;

R^b é escolhido de H, opcionalmente substituída C_1 - C_6 alquila, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente

substituída; e

R^c é independentemente escolhido de hidrogênio e opcionalmente substituída C_1 - C_4 alquila; ou R^b e R^c , e o nitrogênio a que são ligados, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído; e em

5 que cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído por um ou mais, tal como um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de C_1 - C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1 - C_4 alquil-, heteroaril- C_1 - C_4 alquil-, C_1 - C_4 haloalquila, - OC_1 - C_4 alquila, - OC_1 - C_4 alquilfenila, - C_1 - C_4 alquil-OH, - OC_1 - C_4 haloalquila,

10 halo, -OH, - NH_2 , - C_1 - C_4 alquil- NH_2 , - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquila), - $NH(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquilfenila), - $NH(C_1$ - C_4 alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila), - CO_2H , - $C(O)OC_1$ - C_4 alquila, - $CON(C_1$ - C_4 alquila)(d - C_4 alquila), - $CONH(C_1$ - C_4 alquila), - $CONH_2$, - $NHC(O)(C_1$ - C_4 alquila),

15 - $NHC(O)($ fenila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)($ fenila), - $C(O)C_1$ - C_4 alquila, - $C(O)C_1$ - C_4 alquilfenila, - $C(O)C_1$ - C_4 haloalquila, - $OC(O)C_1$ - C_4 alquila, - $SO_2(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2 (fenila), - $SO_2(C_1$ - C_4 haloalquila), - SO_2NH_2 , - $SO_2NH(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2NH (fenila), - $NHSO_2(C_1$ - C_4 alquila), - $NHSO_2$ (fenila), e - $NHSO_2(C_1$ - C_4 haloalquila); e em

20 que acila opcionalmente substituída, alcóxicarbonila opcionalmente substituída, sulfinila e sulfonila são como definidas aqui.

A expressão "amino substituído" também refere-se a N-óxidos dos grupos - NHR^d , e NR^dR^d cada um como descrito acima. N-óxidos podem ser preparados do correspondente grupo amino com, por exemplo, peróxido

25 de hidrogênio ou ácido m-cloroperoxibenzóico. A pessoa hábil na arte é familiar com as condições de reação para realizar a N-oxidação.

O termo "aminocarbonila" refere-se ao grupo - $CONR^bR^c$, em que R^b é escolhido de H, opcionalmente substituída C_1 - C_6 alquila, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila

opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída; e

R^c é independentemente escolhido de hidrogênio e opcionalmente substituída C_1 - C_4 alquila; ou

R^b e R^c tomados juntos com o nitrogênio a que são ligados formam uma opcionalmente substituída heterocicloalquila contendo nitrogênio de 5 a 7 membros que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados de O, N e S no anel heterocicloalquila;

em que cada grupo é independentemente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de C_1 - C_4 alquila, arila, heteroarila, arila- C_1 - C_4 alquil-, heteroaril- C_1 - C_4 alquil-, C_1 - C_4 haloalquila, - OC_1 - C_4 alquila, - OC_1 - C_4 alquilfenila, - C_1 - C_4 alquil-OH, - OC_1 - C_4 haloalquila, halo, -OH, - NH_2 , - C_1 - C_4 alquil- NH_2 , - $N(C_1$ - C_4 alquila)(d - C_4 alquila), - $NH(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquilfenila), - $NH(C_1$ - C_4 alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila), - CO_2H , - $C(O)OC_1$ - C_4 alquila, - $CON(C_1$ - C_4 alquila)(C_1 - C_4 alquila), - $CONH(C_1$ - C_4 alquila), - $CONH_2$, - $NHC(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $NHC(O)($ fenila), - $N(C_1$ - C_4 alquila) $C(O)(C_1$ - C_4 alquila), - $N(C_1$ - C_4 alquil) $C(O)($ fenila), - $C(O)C_1$ - C_4 alquila, - $C(O)C_1$ - C_4 alquilfenila, - $C(O)C_1$ - C_4 haloalquila, - $OC(O)C_1$ - C_4 alquila, - $SO_2(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2 (fenila), - $SO_2(C_1$ - C_4 haloalquila), - SO_2NH_2 , - $SO_2NH(C_1$ - C_4 alquila), - SO_2NH (fenila), - $NHSO_2(C_1$ - C_4 alquila), - $NHSO_2$ (fenila), e - $NHSO_2(C_1$ - C_4 haloalquila).

"Arila" abrange:

Anéis aromáticos carbocíclicos de 6 membros, por exemplo, benzeno;

sistemas de anel bicíclicos em que pelo menos um anel é carbocíclicos e aromático, por exemplo, naftaleno, indano, e tetralina; e

sistemas de anel tricíclicos em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, fluoreno.

Por exemplo, arila inclui anéis aromáticos carbocíclicos de 6

membros fundidos em um anel heterociclila de 5 a 7 membros contendo 1 ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Para tais sistemas de anel bicíclicos fundidos, em que somente um dos anéis é um anel aromático carbocíclico, o ponto de ligação pode ser no anel aromático carbocíclico ou no anel heterocicloalquila. Radicais bivalentes formados de derivados de benzeno substituído e tendo as valências livres nos átomos do anel são chamados como radicais fenileno substituídos. Os radicais bivalentes derivados de radicais hidrocarboneto policíclicos univalentes, cujos nomes terminam em “-ila” por remoção de um átomo de hidrogênio do átomo de carbono com a valência livre, são designados adicionando-se “-ideno” ao nome do correspondente radical univalente, p. ex., um grupo naftila com dois pontos de ligação é designado naftilideno. Arila, entretanto, não abrange ou sobrepõe-se de forma alguma com heteroarila, separadamente definida abaixo. Em consequência, se um ou mais anéis aromáticos carbocíclicos for(em) usados com um anel aromático heterocicloalquila, o sistema de anéis resultante é heteroarila, não arila, como definido aqui.

“Aralcóxi” refere-se ao grupo –O-aralquila. Similarmente, “heteroaralcóxi” refere-se ao grupo –O-heteroaralquila; “arilóxi” refere-se a –O-arila; e “heteroarilóxi” refere-se ao grupo –O-heteroarila.

20 “Aralquila” refere-se a um resíduo em que um componente arila é ligado à estrutura precursora via um resíduo alquila. Exemplos incluem benzila, fenetila, fenilvinila, fenilalila e similares. “Heteroaralquila” refere-se a um resíduo em que um componente heteroarila é ligado à estrutura precursora via um resíduo alquila. Exemplos benzila, fenetila, fenilvinila, 25 fenilalila e similares. “Heteroaralquila” refere-se a um resíduo e que um componente heteroarila é ligado à estrutura precursora via um resíduo alquila. Exemplos incluem furanilmetila, piridinilmetila, pirimidiniletila e similares.

“Halogênio” ou “halo” refere-se a fluór, cloro, bromo ou iodo. Dialoarila, dialoalquila, trialoarila etc. referem-se a arila e alquila substituída

por uma pluralidade de halogênios, porém não necessariamente uma pluralidade do mesmo halogênio, assim 4-cloro-3-fluorofenila está dentro do escopo de dialoarila.

"Heteroarila" abrange:

5 anéis monocíclicos aromáticos de 5 a 7 membros contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em certas formas de realização, de 1 a 3 heteroátomos escolhidos de N, O, e S, com os átomos do anel restantes sendo carbono;

10 anéis heterocicloalquila bicíclicos contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4 ou, em certas formas de realização, de 1 a 3 heteroátomos escolhidos de N, O, e S, com os átomos do anel restantes sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo está presente em um anel aromático; e

15 anéis heterocicloalquila tricíclicos contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 5 ou, em certas formas de realização, de 1 a 4 heteroátomos escolhidos de N, O, e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo está presente em um anel aromático.

20 Por exemplo, heteroarila inclui uma heterocicloalquila de 5 a 7 membros, anel aromático fundido em um anel cicloalquila ou heterocicloalquila de 5 a 7 membros. Para tais sistemas de anel heteroarila bicíclico fundidos em que somente um dos anéis contém um ou mais heteroátomos, o ponto de ligação pode ser em um ou outro anel. Quando o número total de átomos S e O do grupo heteroarila exceder 1, esses heteroátomos não são adjacentes entre si. Em certas formas de realização, o número total de átomos S e O do grupo heteroarila não é mais do que 2. Em 25 certas formas de realização, o número total de átomos S e O do heteróciclo aromático não é mais do que 1. Exemplos de grupos heteroarila incluem mas não são limitados (como numerado a partir da posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2,3-pirazinila, 3,4-pirazinila, 2,4-pirimidinila, 3,5- pirimidinila, 2,3-pirazolinila, 2,4-imidazolinila,

isoxazolinila, oxazolinila, tiazolinila, tiadiazolinila, tetrazolila, tienila, benzotiofenila, furanila, benzofuranila, benzoimidazolinila, indolinila, piridazinila, triazolila, quinolinila, pirazolila, e 5,6,7,8-tetraidroisoquinolinila. Os radicais bivalentes derivados de radicais heteroarila univalentes, cujos
 5 nomes terminam em “-ila” por remoção de um átomo de hidrogênio do átomo com a valência livre são designados adicionando-se “-ideno” ao nome do correspondente radical univalente, p. ex., um grupo piridila com dois pontos de ligação é um piridilideno. Heteroarila não abrange ou sobrepõe-se com arila, cicloalquila ou heterocicloalquila, como definido aqui.

10 Heteroarila substituída também inclui sistemas de anel substituídos por um ou mais substituintes óxido ($-O^{\cdot}$), tais como piridinil N-óxidos.

Por “heterocicloalquila” pretendemos significar um único anel não-aromático, usualmente com 3 a 7 átomos no anel, contendo pelo menos 2
 15 átomos de carbono além de 1 – 3 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como combinações compreendendo pelo menos um dos heteroátomos precedentes. O anel pode ser saturado ou ter uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Grupos heterocicloalquila adequados incluem, por exemplo (como numerado da
 20 posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-pirrolidinila, 2,4-imidazolidinila, 2,3-pirazolidinila, 2-piperidila, 3-piperidila, 4-piperidila, e 2,5-piperizinila. Os grupos morfolinila são também contemplados, incluindo 2-morfolinila e 3-morfolinila (numerado em que é atribuída prioridade 1 ao oxigênio). Heterocicloalquila substituída também inclui sistemas de anel substituídos
 25 com um ou mais substituintes oxo ($=O$) ou óxido ($-O^{\cdot}$), tais como piperidinila N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinila e 1,1-dioxo-i-tiomorfolinila.

“Heterocicloalquila” também inclui sistemas de anel bicíclicos em que um anel não-aromático, usualmente com 3 a 7 átomos no anel, contém

pelo menos 2 átomos de carbono além de 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como combinações compreendendo pelo menos um dos heteroátomos precedentes; e o outro anel, usualmente com 3 a 7 átomos no anel, opcionalmente contém 1 – 3 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio e é não aromático.

"Isômeros" são compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular. "Estereoisômeros" são isômeros que diferem somente na maneira em que os átomos são dispostos no espaço. "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens espelhos não-sobrepostas entre si. Uma mistura 1: 1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O termo "($\pm$)" é usado para designar uma mistura racêmica onde apropriado.

"Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, porém que não são imagens espelhos entre si. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Quando um composto for um enantiômero puro, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por R ou S. Os compostos resolvidos, cuja configuração absoluta é desconhecida, podem ser designados (+) ou (-), dependendo da direção (dextro ou levorrotatório) em que eles giram a luz polarizada no plano no comprimento de onda da linha de sódio D. Certos compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-. A presente invenção pretende incluir todos tais possíveis isômeros, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas intermediárias. Os isômeros (R)- e (S)- opticamente puros podem ser preparados empregando-se síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando-se técnicas convencionais. Quando os compostos descritos aqui contêm duplas ligações olefinicas ou outros centros de assimetria geométrica

e a menos que de outro modo especificado, pretende-se que os compostos incluam isômeros geométricos tanto E como Z.

“Tautômeros” são isômeros estruturalmente distintos, que interconvertem-se por tautomerização. “Tautomerização” é uma forma de isomerização e inclui tautomerização prototrópica ou de mudança de próton, que é considerada um subconjunto da química de ácido-base. “Tautomerização prototrópica” ou “tautomerização de mudança de próton” envolve a migração de um próton acompanhado por mudanças na ordem de ligação, com frequência a intermudança de uma única ligação com uma dupla ligação adjacente. Onde a tautomerização é possível (p. ex., em solução), um equilíbrio químico de tautômeros pode ser alcançado. Um exemplo de tautomerização é tautomerização ceto-enol. Um exemplo específico de tautomerização ceto-enol é a interconversão de tautômeros de pentano-2,4-diona e 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Outro exemplo de tautomerização é tautomerização fenol-ceto. Um exemplo específico de tautomerização fenol-ceto é a interconversão de tautômeros piridin-4-ol e piridin-4-(1H)-ona. Os compostos de fórmula I e compostos de fórmula II são tautoméricos.

Um grupo ou átomo de partida é qualquer grupo ou átomo que, sob as condições de reação, clivará do material de partida, assim promovendo a reação em um sítio especificado. Exemplos de tais grupos, a menos que de outro modo especificado, são átomos de halogênio, grupos mesilóxi, p-nitrobenzenosulfonilóxi e tosilóxi.

O termo “veículo farmacêuticamente aceitável” ou “excipiente farmacêuticamente aceitável” inclui qualquer um e todos os solventes, meio de dispersão, revestimentos, agentes antibactéria e antifúngico, agentes isotônicos e de retardamento da absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticamente aceitáveis é bem conhecido na arte. Exceto na medida em que quaisquer meio ou gente convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas é

contemplado. Ingredientes ativos suplementares podem também ser incorporados nas composições.

Grupo de proteção tem o significado convencionalmente associado com ele em síntese orgânica, isto é, um grupo que seletivamente
5 bloqueia um ou mais sítios reativos de um composto multifuncional, de modo que uma reação química possa ser realizada seletivamente em outro sítio reativo desprotegido e de modo que o grupo possa prontamente ser removido após a reação seletiva estar completa. Uma variedade de grupos de proteção é descrita, por exemplo, em T.H. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in*
10 *Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Por exemplo, uma forma protegida hidróxi é em que pelo menos um dos grupos hidróxi presentes em um composto é protegido com um grupo de proteção hidróxi. Igualmente, aminas e outros grupos reativos podem similarmente ser protegidos.

15 A expressão “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas dos compostos aqui descritos e que não são biologicamente ou de outro indesejáveis. Em muitos casos, os compostos descritos aqui são capazes de formar sais ácidos e/ou básicos em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares a
20 eles. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos de que os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Os ácidos orgânicos de que os sais podem ser derivados incluem, por exemplo,
25 ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido purúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Os sais de adição de base

farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. As bases inorgânicas de que os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. As bases orgânicas de que os sais
 5 podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas naturalmente ocorrentes, aminas cíclicas, resinas de troca de íon básicas e similares, especificamente tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, e etanolamina. Em algumas formas de realização,
 10 o sal de adição de base farmaceuticamente aceitável é escolhido de sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio.

O termo "solvato" refere-se a um composto (p. ex., um composto selecionado da Fórmula I e Fórmula II, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável) em associação física com uma ou mais
 15 moléculas de um solvente farmaceuticamente aceitável. Será entendido que "um composto de fórmula I" e "um composto de fórmula II" abrangem o composto de fórmula I e o composto de fórmula II e solvatos desses compostos, bem como suas misturas.

As expressões "substituídas" alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, e heteroarila, a menos que de outro modo expressamente
 20 definido, referem-se respectivamente a alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, e heteroarila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

25 $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente substituído (incluindo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila, e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tal como $-COR^b$), alcóxicarbonila opcionalmente

substituída (tal como $-\text{CO}_2\text{R}^b$), aminocarbonila (tal como $-\text{CONR}^b\text{R}^o$), $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^o$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como $-\text{SOR}^a$), e sulfonila (tal como $-\text{SO}_2\text{R}^a$ e $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$), em que

5 R^a é escolhido de opcionalmente substituída $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída;

10 R^b é escolhido de hidrogênio, opcionalmente substituída $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heteroarila opcionalmente substituída; e

15 R^c é independentemente escolhido de hidrogênio e opcionalmente substituída $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila; ou

R^b e R^c , e o nitrogênio a que são ligados, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído; e

em que cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído por um ou mais, tal como um, 20 dois ou três substituintes independentemente selecionados de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, arila, heteroarila, aril $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil-, heteroaril- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila, $-\text{OC}_1\text{C}_4$ alquila, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alquilfenila, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil-OH, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ haloalquila, halo, -OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil- NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilfenila})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilfenila})$, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila ou heterocicloalquila), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alquila}$, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4(\text{O})(\text{fenila}))$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})\text{C}(\text{O})(\text{C}_r\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})\text{C}(\text{O})(\text{fenila})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilfenila}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-}$

C₄ haloalquila, -OC(O)C₁-C₄ alquila, -SO₂(C₁-C₄ alquila), -SO₂(fenila), -SO₂(C₁-C₄ haloalquila), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquila), -SO₂NH(fenila), -NHSO₂(C₁-C₄ alquila), -NHSO₂(fenila), e -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquila).

O termo "sulfanila" refere-se aos grupos: -S-(alquila
5 opcionalmente substituída), -S-(cicloalquila opcionalmente substituída), -S-(arila opcionalmente substituída), -S-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

O termo "sulfinila" refere-se aos grupos: -S(O)-H, -S(O)-
10 (alquila opcionalmente substituída), -S(O)-(cicloalquila opcionalmente substituída), -S(O)-(amino opcionalmente substituído), -S(O)-(arila opcionalmente substituída), -S(O)-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S(O)-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

O termo "sulfonila" refere-se aos grupos: -S(O₂)-H, S(O₂)-
15 (alquila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(cicloalquila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(amino opcionalmente substituído), -S(O₂)-(arila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S(O₂)-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" ou
"quantidade eficaz" refere-se àquela quantidade de um composto selecionado
20 da Formula I e Formula IIa que é suficiente para realizar o tratamento, como definido abaixo, quando administrada a um mamífero em necessidade de tal tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz variará, dependendo do indivíduo e condição doentia sendo tratada, do peso e idade do indivíduo, da severidade da condição doentia, do composto selecionado particular de
25 Fórmula I e Fórmula II, do regime de dosagem a ser seguido, tempo de administração, da maneira de administração e similares, todos podendo ser prontamente determinados por uma pessoa de habilidade comum na arte.

"ATPase" refere-se a uma enzima que hidrolisa ATP. As ATPases incluem proteínas compreendendo motores moleculares, tais como

as miosinas.

Como usado aqui “fragilidade” é uma síndrome caracterizada por satisfazer três dos seguintes cinco atributos: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, lenta velocidade de caminhar, exaustão e
5 baixa atividade física.

Como usado aqui, “caquexia” significa um defeito metabólico com frequência associado com câncer, que é caracterizado por perda progressiva de peso, devido à deleção do tecido adiposo e músculo esquelético.

10 Como aqui usado, “espasmo muscular” significa uma contração involuntária de um músculo. Os espasmos musculares podem resultar em câimbras.

Como aqui usado, “fraqueza muscular pós-cirúrgica” refere-se a uma redução da resistência de um ou mais músculos, em seguida a
15 procedimento cirúrgico. A fraqueza pode ser generalizada (isto é, fraqueza corporal total) ou localizada em uma área específica, lado do corpo, membro ou músculo.

Como aqui usado, “fraqueza muscular pós-traumática” refere-se a uma redução da resistência de um ou mais músculos em seguida a um
20 episódio traumático (p. ex., lesão corporal). A fraqueza pode ser generalizada (isto é, fraqueza corporal total) ou localizada em uma área específica, lado do corpo, membro ou músculo.

Como aqui usado, “doença neuromuscular” significa qualquer doença que afete qualquer parte do nervo e músculo. A doença neuromuscular
25 abrange polineuropatia de doença crônica, bloqueio neuromuscular prolongado, miopatia aguda, bem como polirradiculoneuropatia desmielante inflamatória aguda, esclerose lateral amiotrófica (ALS), neuropatia autonômica. Doença de Charcot-Marie-Tooth e outras neuropatias motoras e sensoriais hereditárias, polirradiculoneuropatia desmielante inflamatória

crônica, dermatomiosite/polimiosite, neuropatia diabética, distrofinopatias, miopáticas endócrinas, atrofia musculares focais, espasmo hemifacial, neuropatias hereditárias do tipo de doença Charcot-Marie-Tooth, miosite de corpo de inclusão, doença de Kennedy, síndrome miastênica de Eaton, distrofia muscular (p. ex., membro-cintura, Duchenne, Becker, miotônica, facioescapulo-humeral, etc.), miopatias metabólicas, neuropatia metabólica, neuropatia motora multifocal com blocos de condução, miastenia grave, neuropatia de Friedreich Ataxia, neuropatia da lepra, neuropatia nutricional, paralisias periódicas, esclerose lateral primária, doença restritiva do pulmão, sarcoidose e neuropatia, Síndrome de Schwartz-Jampel, atrofia muscular espinhal, síndrome da pessoa rígida, doença da tireóide, lesões do nervo periférico traumática, neuropatia vasculítica, entre outras.

Como usado aqui, “obesidade” significa ter um índice de massa corporal (BMI) maior do que ou igual a 30 kg/m^2 . BMI é definido como o peso (kg) dividido pela altura (m^2). Obesidade abrange obesidade hiperplástica, um aumento do número de células adiposas e obesidade hipertrófica, um aumento do tamanho das células adiposas. Sobrepeso é definido como tendo um BMI de 25 até 30 kg/m^2 ; obesidade como um BMI maior do que ou igual a 30 kg/m^2 , como citado acima, e obesidade severa (ou mórbida) é definida como um BMI maior do que ou igual a 40 kg/m^2 .

Como aqui usado, “sarcopenia” significa uma perda de massa muscular esquelética, qualidade e força. Com frequência, a sarcopenia é atribuída ao envelhecimento, porém é também associada com infecção por HIV. A sarcopenia pode resultar em fragilidade, por exemplo, no idoso.

Como aqui usado, “síndrome de emaciação” significa uma condição caracterizada por perda involuntária de peso associada com febre crônica e diarreia. Em alguns exemplos, os pacientes com síndrome de emaciação perdem 10% do peso corporal da linha de referência dentro de um mês.

Os compostos de fórmula I e compostos de fórmula II também incluem formas cristalinas e amorfas daqueles compostos, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas dos compostos, bem como suas misturas. “Forma cristalina”, “polimorfo” e “nova forma” podem ser usados intercambiavelmente aqui e incluem todas as formas cristalinas e amorfas do composto, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas, bem como suas misturas, a menos que uma forma cristalina ou amorfa seja referida.

Entidades químicas incluem mas não são limitadas a compostos de fórmula I, compostos de fórmula II e todas suas formas farmacêuticamente aceitáveis. As formas farmacêuticamente aceitáveis dos compostos citados aqui incluem sais, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis e suas misturas. Em certas formas de realização, os compostos aqui descritos são na forma de sais farmacêuticamente aceitáveis. Em consequência, as expressões “entidade química” e “entidades químicas” também abrangem sais, quelatos, complexos não covalentes, pró-drogas e misturas farmacêuticamente aceitáveis.

“Sais farmacêuticamente aceitáveis” incluem mas não são limitados a sais com ácidos inorgânicos, tais como hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato e sais similares; bem como sais com um ácido orgânico, tal como malato, maleato, fumarato, tartarato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenesulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, e alcanoato tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ em que n varia de 0 a 4, e sais similares. Similarmente, cátions farmacêuticamente aceitáveis incluem mas não são limitados a sódio, potássio, cálcio, alumínio, lítio e amônio.

Além disso, se o composto de fórmula I ou o composto de fórmula II for obtido como um sal de adição de ácido, a base livre pode ser obtida basificando-se uma solução do sal de ácido. Contrariamente, se o produto for uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmacologicamente aceitável, pode ser produzido dissolvendo-se a base livre em um solvente orgânico adequado e tratando-se a solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para preparar sais de adição de ácido de compostos de base. Aqueles hábeis na arte reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser usadas para preparar sais de adição farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos.

Como citado acima, os pró-drogas também se situam dentro do escopo de entidades químicas, por exemplo, derivados de éster ou amida dos compostos selecionados de Fórmula I e Fórmula II. O termo "pró-droga" inclui qualquer composto que se torne um composto de Fórmula I ou um composto de Fórmula II, quando administrado em um paciente, p. ex., no processamento metabólico do pró-droga. Exemplos de pró-drogas incluem mas não são limitados a acetato, formiato, benzoato e derivativos similares de grupos funcionais (tais grupos álcool ou amina) dos compostos selecionados de Fórmula I e Fórmula II.

O termo "quelato" refere-se à entidade química formada pela coordenação de um composto em um íon metálico em dois (ou mais) pontos.

O termo "complexo não-covalente" refere-se à entidade química formada pela interação de um composto e outra molécula em que uma ligação covalente não seja formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através de interações van der Waals, ligação hidrogênio e interações eletrostáticas (também chamadas ligação iônica).

O termo "agente ativo" é usado para indicar uma entidade química que tenha atividade biológica. Em certas formas de realização, um

“agente ativo” é um composto tendo utilidade farmacêutica.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma entidade química significa uma quantidade eficaz, quando administrada a um paciente humano ou não humano para tratar uma doença, p. ex., uma quantidade
 5 terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade suficiente para tratar uma doença ou distúrbio responsivo a ativação da miosina. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser verificada experimentalmente, por exemplo, ensaiando-se a concentração sanguínea da entidade química ou, teoricamente, calculando-se a biodisponibilidade.

10 Por “significante” pretendemos significar qualquer mudança detectável que seja estatisticamente significativa em um teste paramétrico padrão de significância estatística, tal como Student’s T-test, em que $p < 0,05$.

“Paciente” refere-se a um animal, tal como um mamífero, por exemplo, um humano, que tenha sido ou será o objeto de tratamento,
 15 observação ou experimento. Os métodos aqui descritos podem ser usados em aplicações tanto na terapia humana como em veterinária. Em ambas as formas de realização, o paciente é um mamífero e em algumas formas de realização, o paciente é humano.

“Tratamento” ou “tratando” significa qualquer tratamento de
 20 uma doença em um paciente, incluindo:

(a) evitar a doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolva;

(b) inibir a doença;

(c) diminuir ou deter o desenvolvimento de sintomas clínicos;

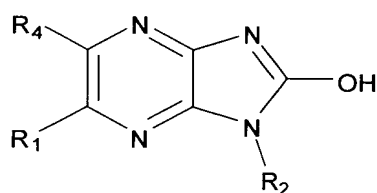
25 e/ou

(d) aliviar a doença, isto é, causar a regressão dos sintomas clínicos.

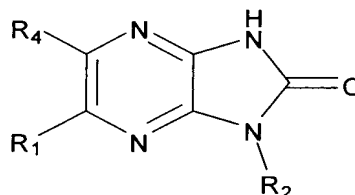
Como aqui usado, “modulação” refere-se a uma mudança em um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tromomiosina

esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético como uma resposta direta ou indireta à presença de pelo menos uma entidade química descrita aqui, relativa à atividade da miosina ou sarcômero na ausência do composto. A mudança pode ser um aumento da atividade (potenciação) ou uma diminuição da atividade (inibição) e pode ser devida à interação direta do composto com a miosina ou sarcômero, ou devida à interação do composto com um ou mais de outros fatores que, por sua vez, realizem um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero esquelético.

É provido pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de fórmula I e compostos de fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que

R_1 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, hidróxi, acila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfonila, sulfanila, sulfinila, carbóxi, alcoxicarbonila opcionalmente substituída, e ciano; e, na alternativa, R_4 e R_1 , tomados juntos com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anéis fundidos selecionado de arila fundida opcionalmente substituída, heteroarila fundida opcionalmente substituída,

cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída; e

R_2 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída;

desde que

R_1 não seja hex-1-enila; e ainda desde que o composto de Fórmula I ou o composto de Fórmula II não seja

(S)-6-bromo-1-(1-feniletila)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1,5,6-trimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-metil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(3-nitrobenzila)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

5-(hidroximetila)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; ou

1-(piperidin-4-ila)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Em algumas formas de realização, R_2 é selecionado de opcionalmente substituída alquila inferior, cicloalquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituída.

Em algumas formas de realização, R_2 é selecionado de heterocicloalquila, cicloalquila, alquila inferior, e alquila inferior substituída por fenila opcionalmente substituída, hidróxi, alcóxi opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído e heterocicloalquila opcionalmente substituída.

Em algumas formas de realização, R_2 é selecionado de 1-(R)-feniletila, 1-(S)-feniletila, benzila, 3-pentila, 4-heptila, 4-metil-1-

morfolinopentan-2-ila isobutila, cicloexila, ciclopropila, sec-butila, terc-butila, isopropila, 1-hidróxibutan-2-ila, tetraidro- 2H-piran-4-ila, 1-metoxibutan-2-ila, 1-aminobutan-2-ila, e 1-morfolinobutan-2-ila.

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de
 5 hidrogênio, halo, acila, opcionalmente substituída alquila inferior, amino
 opcionalmente substituído, opcionalmente substituída pirazolila, alquenila
 opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi inferior
 opcionalmente substituído, e -S-(alquila inferior opcionalmente substituída).

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de
 10 hidrogênio, halo, acila, opcionalmente substituída alquila inferior,
 dialquilamino, amino substituído por um grupo alquila e por um grupo
 escolhido de acila, aminocarbonila, alcoxicarbonila, e sulfonila;
 opcionalmente substituída pirazolila, alquenila opcionalmente substituída,
 alquinila opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente
 15 substituído, e -S-(opcionalmente substituída alquila inferior).

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de
 hidrogênio, halo, acila, alquenila, alquinila, alcóxi inferior, amino
 opcionalmente substituído, pirazolila substituída por alquila inferior, -S-
 (opcionalmente substituída alquila inferior), alquila inferior, e alquila inferior
 20 substituída por halo.

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de
 hidrogênio, halo, acila, alquenila, alquinila, alcóxi inferior, dialquilamino,
 amino substituído por um grupo alquila e por um grupo escolhido de acila,
 aminocarbonila, alcoxicarbonila, e sulfonila, pirazolila substituída por alquila
 25 inferior, -S-(opcionalmente substituída alquila inferior), alquila inferior, e
 alquila inferior substituída por halo.

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de
 hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, metila, etila, propila, hexenila, butenila,
 propenila, vinila, etinila, metóxi, etóxi, metilsulfanila, dimetilamino, e metila

substituída por um a três grupos fluoro.

Em algumas formas de realização, R_1 é selecionado de hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, metila, etila, n-propila, isopropila, dimetilamino, isobuten-1-ila, (Z)-propen-1-ila, (E)-propen-1-ila, propen-2-ila, vinila, etinila, metóxi, etóxi, metilsulfanila, e trifluorometila.

Em algumas formas de realização, R_4 é selecionado de hidrogênio, halo, acila, alquila opcionalmente substituída, alquenila, cicloalquila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfanila, amino opcionalmente substituído, e alcóxicarbonila opcionalmente substituída.

Em algumas formas de realização, R_4 é selecionado de hidrogênio, halo, acila, opcionalmente substituída alquila inferior, alquenila inferior, cicloalquila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfanila, amino opcionalmente substituído, e alcóxicarbonila inferior opcionalmente substituída.

Em algumas formas de realização, R_4 é selecionado de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior, alquenila inferior, cicloalquila, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfanila, e alcóxicarbonila inferior.

Em algumas formas de realização, R_4 é selecionado de hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, acetila, metila, etila, vinila, cicloexen-1-ila, metilcarbamoíla, dimetilcarbamoíla, metilsulfanila, e metóxicarbonila.

Em algumas formas de realização, R_4 é hidrogênio.

Em algumas formas de realização, R_4 e R_1 , tomados juntos com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anéis fundidos selecionado de arila fundida opcionalmente substituída, cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída.

Em algumas formas de realização, R_4 e R_1 são tomados juntos

para formar um grupo benzo opcionalmente substituído.

Em algumas formas de realização, R₄ e R₁ são tomados juntos para formar um grupo benzo.

Em algumas formas de realização, o composto de Formula I é
5 escolhido de

1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-iletila)-6-bromoimidazo [4, 5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-metoxiimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

10 1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

15 1-[(1R)-1-(morfolin-4-ilmetil)propil]-6-etinilimidazo [4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-{2-[1-(etilpropil)-2-hidroximidazo[4,5-e]pirazin-6-il]etinil}imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

20 6-etil-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(E)-i-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

25 ol;

(E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- (R)-6-bromo-1-(1-hidroxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 5 (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(4-
- 10 metilpiperazin-1-il)metanona;
- (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)
- (morfolino) metanona;
- (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-
- il)(piperidin-1-il)metanona;
- 15 (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;
- (S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-
- b]pirazin-2-ol;
- (S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 20 (S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (S)-1-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-
- ila)etanona;
- (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazina-6-
- carbonitrila;
- 25 (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-
- carboxamida;
- Ácido (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-
- 6-carboxílico;
- (S)-2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-6- carboxamida;

(S)-2-hidróxi-N-metil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-6- carboxamida;

(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-

5 imidazo[4,5- b]pirazin-2-ol;

(S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2- ol;

(S)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

10 (S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2-ol;

(S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

15 (S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

20 b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

25 (S)-6-cicloexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

ol;

(S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- (S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-metil 2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-
 5 6- carboxilato;
 (S)-N,N-dietil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazino-6- carboxamida;
 (S)-N-benzil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazino-6- carboxamida;
 10 (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2-ol;
 (S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2-ol;
 (S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 15 2-ol;
 (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2-ol;
 (Z)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-
 20 ol;
 (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-
 imidazo[4,5-b]pirazin-2- ol;
 1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-
 25 ol;
 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-(2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-
 il)etanona;
 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-2,6-diol;
 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;
 1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 10 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)-1-morfolinobutan-1-ona;
 Ácido 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butanóico;
 15 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-ila)propano-1,3-diol;
 Ácido 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxílico;
 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila;
 20 2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;
 2-hidróxi-N-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;
 25 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 5 6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonila)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-ila)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 10 6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 15 6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 20 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 25 6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 metil 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato;
- metil 4-(2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-

il)butil)piperazino-1-carboxilato;

1-(etilpropil)-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(propilbutil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-[(1R)-3-metil-1-(morfolin-4-ilmetil)butil]-6-

5 bromoimidazo[4,5- b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-vinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-(1-metilvinil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-(metiletil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-cloro-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol; e

10 6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

Em algumas formas de realização, o composto de Formula II é escolhido dos seguintes tautômeros dos compostos de fórmula I:

(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 1-(pentan-3-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(R)-6-etinil-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

25 6-((2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-ila)etinil)-1-

(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 6-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- 5 (E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- (E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- (E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- 10 (E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-
 imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-
 15 b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-
 ona;
- (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona;
- 25 (S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidino-i-carbonoil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-

5 b]pirazino-5- carbonitrila;

(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-5- carboxamida;

Ácido (S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-5- carboxílico;

10 (S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5- b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-

2(3H)-ona;

15 (S)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-

2(3H)-ona;

(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-

20 2(3H)-ona;

(S)-6-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5- b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2(3H)-ona;

25 (S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2(3H)-ona;

(S)-6-(morfolino-4-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-acetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-bromo-1-(1-hidroxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

5 b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

10 (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-cicloexenil-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

15 (S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4, 5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 (S)-6-bexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

25 ona;

(S)-metil 2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato;

(S)-N,N-dietil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;

(S)-N,N-dimetil 1-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;

(S)-N-benzil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;

5 (S)-N-metil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;

(S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

10 (S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 (Z)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

25 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imtdazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Ácido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-ila)butanóico;
- Ácido 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxílico;
- 15 2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carbonitrila;
- 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5-acetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonila)piperazin-1-ila)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-ila)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

5 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1,3-diidroxipropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

10 6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1-morfolino-1-oxobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

25 6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

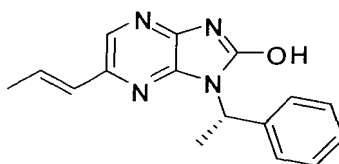
6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

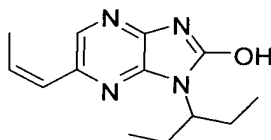
- 6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 metil 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carboxilato;
 metil 4-(2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-1-ila)butila)piperazino-1-carboxilato;
 5 N.N-dimetil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carboxamida;
 N-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carboxamida;
 10 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)- ona;
 6-bromo-1-(heptan-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-6-bromo-1-(4-metil-1-morfolinopentan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 1-(pentan-3-il)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-isopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 20 6-cloro-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; e
 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Os compostos de fórmula I podem ser designados e numerados (p. ex., utilizando-se NamExpertTM disponível na Cheminnovation ou a característica de designação automática de ChemDraw Ultra version 10.0 da Cambridge Soft Corporation) como descrito abaixo. Por exemplo, o composto



i.e., o composto de acordo com a fórmula I em que R₁ é (E)-propen-1-ila, R₂ é (S)-sec-fenetila, e R₄ é H, podem ser designados (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

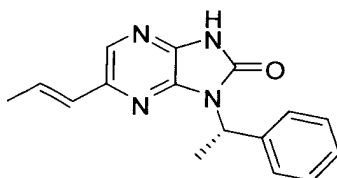
Igualmente o composto:



5 i.e., o composto de acordo com a fórmula I em que R₁ é (Z)-propen-1-ila, R₂ é 3-pentila, e R₄ é H, podem ser designados (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

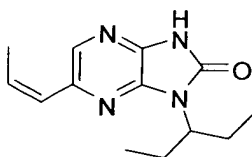
Similarmente, os compostos de fórmula IIa podem ser designados e numerados (e.g., utilizando-se NamExpert™ disponível na
10 Cheminnovation ou a característica de designação automática de ChemDraw Ultra version 10.0 de Cambridge Soft Corporation) como descrito abaixo.

Por exemplo, o composto:



15 i.e., o composto de acordo com a fórmula IIa em que R₁ é (E)-propen-1-ila, R₂ é (S)-sec-fenetila, e R₄ é H, podem ser designados (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

Igualmente o composto:



20 i.e., o composto de acordo com a fórmula IIa em que R₁ é (Z)-propen-1-ila, R₂ é 3-pentila, e R₄ é H, podem ser designados (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

As entidades químicas descritas aqui podem ser sintetizadas utilizando-se técnicas bem conhecidas na arte, p. ex., como ilustrado abaixo com referência aos Esquemas de Reação.

A menos que especificado ao contrário, as reações descritas aqui ocorrem em pressão atmosférica, geralmente dentro de uma faixa de temperatura de -10°C a 200°C . Além disso, exceto como empregado nos Exemplos ou como de outro modo especificado, os tempos de reação e condições são aproximados, p. ex., ocorrendo em torno da pressão atmosférica dentro de uma faixa de temperatura de cerca de -10°C a cerca de 110°C durante um período de cerca de 1 a cerca de 24 horas; as reações deixadas para se realizarem durante a noite medeiam um período de cerca de 16 horas.

O termos "solvente", "solvente orgânico" e "solvente inerte" significam um solvente inerte sob as condições de reação sendo descritas em conjunto com eles [incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetraidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou diclorometano), dietil éter, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina e similares]. A menos que especificado ao contrário, os solventes usados nas reações descritas aqui são solventes orgânicos inertes. A menos que especificado ao contrário, para cada grama do reagente limitante, um cc (ou ml) de solvente constitui um volume equivalente.

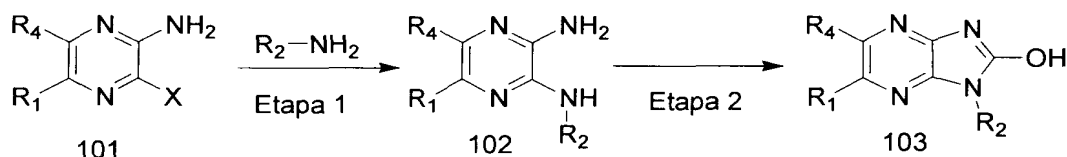
O isolamento e purificação das entidades químicas e intermediários descritos aqui podem ser realizados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação adequado, tal como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia de coluna, cromatografia de camada delgada ou cromatografia de camada espessa, ou uma combinação destes procedimentos. Ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolamento adequados podem ser obtidas por referência aos exemplos abaixo. Entretanto, outros procedimentos de separação ou isolamento podem

também ser usados.

Quando desejado, os isômeros-(R) e (S) podem ser resolvidos por métodos conhecidos daqueles hábeis na arte, por exemplo, por formação de sais ou complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; via formação de derivados diastereoisoméricos, que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; reação seletiva de um enantiômero por um reagente específico de enantiômero, por exemplo, oxidação ou redução enzimática, seguido por separação dos enantiômeros não modificados; ou cromatografia gasosa-líquida ou líquida em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral, tal como sílica comum ligado quiralmente ou na presença de um solvente quiral. Alternativamente, um enantiômero específico pode ser sintetizado por síntese assimétrica usando-se reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos, ou convertendo-se um enantiômero no outro por transformação assimétrica.

Muitos dos compostos de partida opcionalmente substituídos e outros reagentes são comercialmente disponíveis, p.ex., na Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) ou podem ser prontamente preparados por aqueles hábeis na arte utilizando-se metodologia sintética comumente empregada.

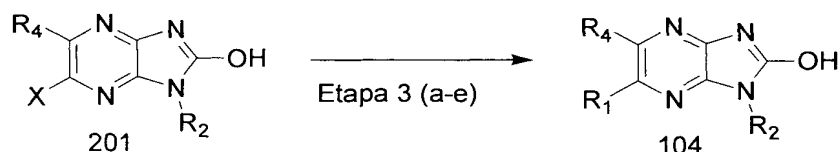
ESQUEMA DE REAÇÃO 1



Com referência ao Esquema 1, Etapa 1, em um composto de fórmula 101, em que X é halo, é adicionado um excesso (tal como cerca de 2 a 20 equivalentes) de um composto de fórmula $\text{R}_2\text{-NH}_2$. O vaso de reação é aquecido a cerca de 110 °C a 190 °C durante cerca de 20 a 40 minutos, opcionalmente com irradiação de microondas. O produto, um composto de fórmula 102, é isolado e opcionalmente purificado.

Com referência ao Esquema de reação 1, Etapa 2, em uma solução de um composto de fórmula 102 em um solvente adequado (tal como THF) é adicionado um equivalente carbonila di-ativado, tal como dimidazol carbonila (CDI), fosgênio ou trifosgênio. O produto, um composto de fórmula 103, é isolado e opcionalmente purificado.

ESQUEMA DE REAÇÃO 2



O Esquema de reação 2 ilustra reações para converter ainda compostos de Fórmula 201, em que X é um grupo de partida, em compostos de Fórmula 104 através de uma das Etapas 3(a-e). Em algumas formas de realização, X é halo, por exemplo, bromo.

Com referência ao Esquema de reação 2, Etapa 3(a), um composto de fórmula 201 e cerca de 0,05 a 0,15 equivalente de um catalisador adequado, tal como $(F_3P)_4Pd$ em um solvente adequado, tal como NMP ou dioxano, uma base adequada e um excesso (tal como cerca de 1,5 a 32 equivalentes molares) de um reagente de estanho adequado, tal como $R_1Sn(butíla)_3$ é misturado a de cerca de 0 a cerca de 200 °C por cerca de 6 a 48 horas. O produto, um composto de fórmula 104, em que R_1 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, e cicloalquila opcionalmente substituída, é isolado e opcionalmente purificado.

Com referência ao Esquema de reação 2, Etapa 3(b), um composto de fórmula 201 e um excesso (tal como cerca de 4 a 5 equivalentes) de um composto de fórmula $NaSR_x$, em que SR_x é um excesso (tal como cerca de 4 a 5 equivalentes) de um composto de fórmula $NaSR_x$ em que SR_x é R_1 , e um solvente adequado (tal como NMP) são aquecidos a cerca de 50 °C a 200 °C durante cerca de 10 min a 24 h, opcionalmente com irradiação de microondas. O produto, um composto de fórmula 104, em que R_1 é sulfanila,

é isolado e opcionalmente purificado.

Com referência ao Esquema de reação 2, Etapa 3(c), um composto de fórmula 201, um excesso (tal como cerca de 1,90 a 2,3 equivalentes) de um composto de fórmula $R_1B(OH)_2$, cerca de 0,10 a 0,15 equivalente de (DPPF) $PdCl_2$, um solvente adequado (tal como dioxano) e cerca de 2 a 3 equivalentes de uma base adequada (tal como $2N\ K_2CO_3$) são aquecidos a cerca de $90\ ^\circ C$ por cerca de 6 a 24 horas. O produto, um composto de fórmula 104, em que R_1 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, e cicloalquila opcionalmente substituída, é isolado e opcionalmente purificado.

Com referência ao Esquema de reação 2, Etapa 3(d), cerca de 2 equivalentes de R_xOH , em que OR_x é R_1 , e um solvente adequado (tal como NMP) e cerca de 2 equivalentes de base adequada (tal como NaH) são adicionados seguido por um composto de fórmula 201. A mistura é aquecida a cerca de 50 a cerca de $200\ ^\circ C$ por cerca de 10 minutos a cerca de 48 horas. Em algumas formas de realização, a reação é aquecida por cerca de 30 minutos, opcionalmente com irradiação de microondas. O produto, um composto de fórmula 104, em que R_1 é alcóxi opcionalmente substituído, é isolado e opcionalmente purificado.

Com referência ao Esquema de reação 2, Etapa(e), um composto de fórmula 201, um excesso (tal como cerca de 2,0 equivalentes) de um composto de fórmula KR_1BF_3 , um excesso (tal como cerca de 3 equivalentes) de uma base adequada (tal como Cs_2CO_3), uma quantidade adequada de (DPPF) $PdCl_2$ (tal como cerca de 0,2 equivalentes), um solvente adequado (tal como dioxano e água) são misturados em torno da temperatura ambiente a cerca de $100\ ^\circ C$ por cerca de 8 a 48 horas e o produto, um composto de fórmula 104, em que R_1 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente

substituída, e cicloalquila opcionalmente substituída, é isolado e opcionalmente purificado.

Uma mistura racêmica é opcionalmente colocada em uma coluna de cromatografia e separada em enantiômeros (R)- e (S)-.

5 Os compostos descritos aqui são opcionalmente contatados por um ácido farmaceuticamente aceitável para formar os correspondentes sais de adição de ácido.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I ou compostos de fórmula II são opcionalmente
10 contatados por uma base para formar a correspondente base livre.

As entidades químicas descritas aqui modulam um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como o sarcômero
15 esquelético, e são úteis para ligarem-se a, inibirem e/ou potenciarem sua atividade. Como usado neste contexto, “modular” significa aumentar ou diminuir a atividade da misona, enquanto que “potenciar” significa aumentar a atividade e “inibir” significa diminuir a atividade.

As entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos
20 aqui descritos são usados para tratar obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós cirúrgica e pós-traumática, doença neuromuscular e outras indicações em um mamífero.

Métodos para identificar as entidades químicas como ligando-
25 se a uma proteína ou como um modulador das características de ligação ou atividade biológica de uma proteína são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. No. 6.410.254 e U.S. 10/987.165.

Por exemplo, os compostos de teste podem ser ensaiados em um modo altamente paralelo, utilizando-se placas de multipoços colocando-se

os compostos individualmente em poços ou testando-se-os em misturas. Componentes de ensaio, incluindo o complexo de proteína alvo, enzimas de acoplamento e substratos e ATP podem então ser adicionados aos poços e a absorvência ou fluorescência de cada poço da placa podem ser medidas com uma leitora de placa.

Em algumas formas de realização, o método utiliza um formato de placa de 384 poços e um volume de reação de 25 μ l. Um sistema enzimático acoplado por piruvato cinase/lactato deidrogenase (Huang TG e Hackney D D. (1994) J Biol Chem 269(23):16493-501) pode ser usado para medir a taxa de hidrólise ATP em cada poço. Como será observado por aqueles da arte, os componentes do ensaio são adicionados em tampões e reagentes. Os períodos de incubação podem ser otimizados para fornecer sinais de detecção adequados durante a experiência. O ensaio pode ser realizado em tempo real, fornecendo a cinética de hidrólise ATP que aumenta a relação de sinal para ruído do ensaio.

Os compostos podem ser ainda testados utilizando-se preparações de fibra muscular fatiada. Tais ensaios são conhecidos na arte. Vide. p.ex., Cheung et al. (2002) Nature Cell Biol. 4:83 e Publicação de Patente U.S. No. 20020006962.

As entidades químicas descritas aqui são administradas em uma dosagem terapeuticamente eficaz, p.ex., uma dosagem suficiente para prover tratamento para os estados doentios anteriormente descritos. Embora os níveis de dosagem humana tenham ainda que ser otimizados para as entidades químicas descritas aqui, geralmente uma faixa de dosagem diária de cerca de 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal; em certas formas de realização, de cerca de 0,10 a 10,00 mg/kg de peso corporal e em certas formas de realização, de cerca de 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Assim, para a administração a uma pessoa com 70 kg, em certas formas de realização, a faixa de dosagem seria de cerca de 3,5 a 7000 mg por dia; em certas formas

de realização, de cerca de 7,0 a 700,0 mg por dia, e em certas formas de realização, cerca de 10,0 a 100,0 mg por dia. A quantidade da entidade química administrada será, naturalmente, dependente do indivíduo e estado doentio sendo tratado, da severidade da aflição, da maneira e programa de administração e do julgamento do médico prescrevente: por exemplo, uma
5 faixa de dose provável para administração oral seria de cerca de 70 a 700 mg por dia, enquanto que para administração intravenosa uma faixa de dose provável seria de cerca de 70 a 700 mg por dia, dependendo da farmacocinética do composto.

10 A administração das entidades químicas descritas aqui pode ser via qualquer um dos modos de administração aceitos para agentes que são empregados em utilidades similares, incluindo mas não limitado a oral, sublingual, subcutânea, intravenosa, intranasal, topicamente, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal ou
15 intraocularmente. Em algumas formas de realização, a administração ora ou parenteral é usada.

As composições farmacêuticamente aceitáveis incluem formas de dosagem sólida, semi-sólida, líquida e aerossol, tais como, p.ex., tabletes, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, supositórios, aerossóis ou similares. As
20 entidades químicas podem também ser administradas em formas de dosagem de liberação sustentada ou controlada, incluindo injeções depósito, bombas osmóticas, pílulas, emplastros transdérmicos (incluindo eletrotransporte) e similares, para administração pulsada prolongada e/ou regulada em uma predeterminada taxa. Em certas formas de realização, as composições são
25 providas em formas de dosagem unitária adequadas para administração única de uma dose precisa.

As entidades químicas aqui descritas podem ser administradas sozinhas ou mais tipicamente em combinação com um veículo, excipiente ou similar farmacêutico convencional (p. ex., manitol, lactose, amido, estearato

de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, croscarmelose sódica, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio e similares). Se desejado, a composição farmacêutica pode também conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares não-tóxicas, tais como agentes de umectação, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes pH e similares (p. ex., acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina e similares). Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, a composição farmacêutica conterá cerca de 0,005% a 95%; em certas formas de realização, 0,5% a 50 % em peso de uma entidade química. Métodos atuais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos ou serão evidentes daqueles hábeis na arte; por exemplo, vide Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Além disso, as entidades químicas descritas aqui podem ser co-administradas com, e as composições farmacêuticas podem incluir, outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, adjuvantes e similares. Agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem moduladores de um ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, e o sarcômero esquelético e outros agentes terapêuticos adequados, úteis no tratamento dos distúrbios acima mencionados, incluindo: agentes anti-obesidade, agentes anti-sarcopenia, agentes da síndrome anti-emaciação, agentes anti-fragilidade, agentes anti-caquexia, agentes de espasmo anti-muscular, agentes contra fraqueza muscular pós-cirúrgica e pós-traumática e agentes de doença anti-neuromuscular, bem como os agentes descritos no Pedido de Patente U.S. No. 2005/0197367.

Agentes medicinais e farmacêuticos adicionais adequados incluem, por exemplo: orlistat, sibramina, dietilpropiona, fentgermina,

benzafetamina, fendimetrazina, estrogênio, estradiol, levonorgestrel, acetato de noretindrona, valerato de estradiol, etinil estradiol, norgestimato, estrogênios conjugados, estrogênios esterificados, acetato de medroxiprogesterona, testosterona, fator de crescimento derivado da insulina, hormônio de crescimento humano, riluzol, canabidiol, prednisona, albuterol, medicamentos antiinflamatórios não esteróides e toxina botulínica.

Outros agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem TRH, dietilstilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas série E, compostos descritos na Patente U.S. No. 3.239.345 (p. ex., zeranol), compostos descritos na Patente U.S. No. 4.036.979 (p. ex., sulbenox), peptídeos descritos na Patente U.S. No. 4.411.890, secretagogos do hormônio do crescimento, tais como GHRP-6, GHRP-1 (descrito na Patente U.S. No. 4.411.890 e publicações WO 89/07110 e WO 89/07111), GHRP-2 (descrito no WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) e B-HT920, fator de liberação do hormônio do crescimento e seus análogos, hormônio do crescimento e seus análogos e somatomedinas incluindo IGF-1 e IGF-2, agonistas alfa-adrenérgicos, tais como agonistas da clonidina ou serotonina 5-HT_D, tais como sumatriptano, agentes que inibem a somatostatina ou sua liberação, tais como fisostigmina, piridostigmina, hormônio da paratiróide, PTH(1-34) e bisfosfonatos, tais como MD-217 (alendronato).

Ainda outros agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem estrogênio, testosterona, moduladores do receptor do estrogênio seletivos, tais como tamoxifeno ou raloxifeno, outros moduladores do receptor do androgênio, tais como aqueles descritos em Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) e Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), e agonistas do receptor da progesterona ("PRA"), tais como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Ainda outros agentes medicinais e farmacêuticos adequados

incluem inibidores aP2, tais como aqueles descritos no U.S. Ser. No. 09/519,079, depositado em 6 de março de 2000, antagonistas de PPAR gama, agonistas de PPAR delta, agonistas adrenérgicos beta 3, tais como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer), outros
5 agonistas beta 3 como descritos nas Patentes U.S. Nos. 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 e 5.488.064, um inibidor da lipase, tal como orlistat ou ATL-962 (Alixima), um inibidor da reabsorção da serotonina (e dopamina), tal como sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) ou axocina (Regeneron), um medicamento receptor da tiróide beta, tal como um ligando
10 do receptor da tiróide, como descrito nos WO 97/21993, WO 99/00353, e GB98/284425, e agentes anoréticos, tais como dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol.

Ainda outros agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem terapias de HIV e AIDS, tais como sulfato de indinavir, saquinavir,
15 mesilato de saquinavir, rotonavir, lamivudina, zidovudina, combinações de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina e acetato de megestrol.

Ainda outros agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem agentes antirreabsortivos, terapias de substituição de hormônio,
20 análogos da vitamina D, cálcio elementar e suplementos de cálcio, inibidores da catepsina K, inibidores de MMP, antagonistas do receptor da vitronectina, antagonistas Src SH.sub.2, inibidores da $-H^{+}$ -ATPase, ipriflavona, fluoreto, Tibolona, pró estanóides, inibidores da 17-beta-hidroxiesteróide deidrogenase e inibidores da Src cinase.

25 Os agentes terapêuticos acima e outros, quando empregados em combinação com as entidades químicas descritas aqui, podem ser usados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas no Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outro modo determinado por uma pessoa de habilidade comum na arte.

Em certas formas de realização, as composições tomaram a forma de uma pílula ou tablete e, assim, a composição conterá, juntamente com o ingrediente ativo, um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato dicálcico, ou similar; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou similar; e um aglutinante tal como amido, goma acácia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulose, derivados de celulose ou similares. Em outra forma de dosagem sólida, um pó, *marume*, solução ou suspensão (p. ex., em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos) é encapsulado em uma cápsula de gelatina.

As composições farmacêuticamente administraáveis líquidas pode, por exemplo, ser preparadas dissolvendo-se, dispersando-se etc. pelo menos uma entidade química e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo (p. ex., água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol ou similar) para formar uma solução ou suspensão. Injetáveis podem ser preparados de formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas, como emulsões, ou em formas sólidas adequadas para dissolução ou suspensão em líquido antes da injeção. A percentagem de entidades químicas contidas em tais composições parenterais é altamente dependente de sua natureza específica, bem como da atividade das entidades químicas e das necessidades do indivíduo. Entretanto, as percentagens de ingrediente ativo de 0,01 % a 10% em solução são empregáveis e serão mais elevadas se a composição for um sólido que será subsequentelemente diluído nas percentagens acima. Em certas formas de realização, a composição compreenderá de cerca de 0,2 a 2 % do agente ativo em solução.

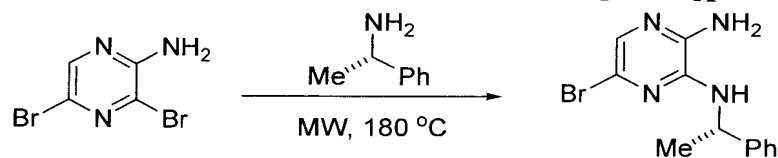
Composições farmacêuticas das entidades químicas descritas aqui podem também ser administradas no trato respiratório como um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, sozinho ou em combinação com um veículo inerte, tal como lactose. Em um tal caso, as partículas da composição farmacêutica têm diâmetros menores do

que 50 micros, em certas formas de realização menores do que 10 micros.

Os seguintes exemplos servem para mais totalmente descrever a maneira de utilizar a invenção acima descrita. Entende-se que estes exemplos de forma alguma servem para limitar o verdadeiro escopo desta invenção, porém sem dúvida são apresentados para fins ilustrativos.

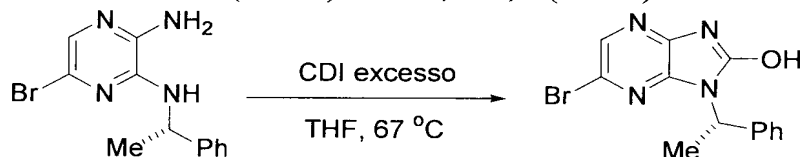
Exemplo 1

Síntese de (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol



Etapa 1: (S)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazino-2,3-diamina.

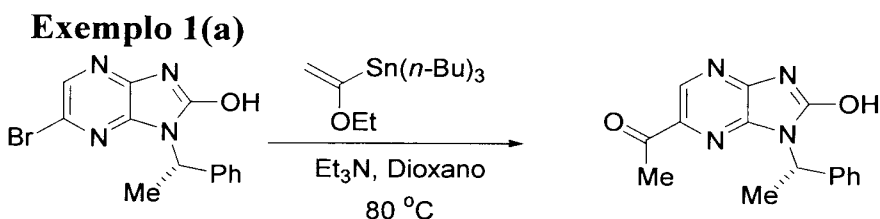
- Um frasco de microondas de parede grossa equipado com uma barra agitadora foi carregado com 1,0 equiv de 3,5-dibromopirazin-2-amina e 6,6 equiv de (S)-sec-fenetilamina. O frasco foi equipado com um septo e tampa e aquecido a 180 °C em um microondas por 30 min. A solução resultante foi adsorvida sobre 20 g de sílica; cromatografia por vaporização instantânea (10% - 50% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (60%) como uma espuma não totalmente branca. LCMS m/z (APCI) = 293,295,0 (M+H).



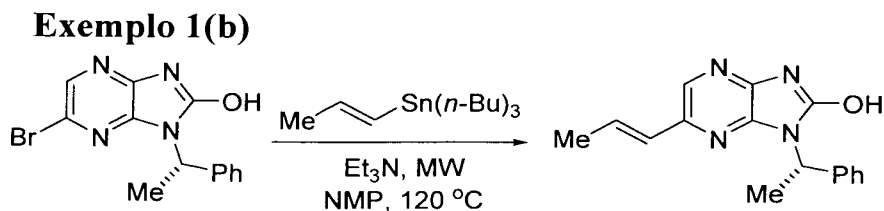
Etapa 2: (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Em uma solução de (S)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazino-2,3-

- diamina (1.0 equiv) em THF anidro refluxante (5 equivalentes volume) foi adicionado carbonildiimidazol (CDI). Porções sucessivas de CDI foram adicionadas até o material de partida ser consumido (aproximadamente total 3,6 equiv.) como julgado por TLC (50% EtOC/Hexanos). Após completa reação, a mistura foi esfriada à temperatura ambiente e extinta pela cuidadosa adição de água, até o desprendimento de gás cessar. A mistura foi diluída com 25 volumes equivalentes de EtOAc e lavada com 3 x 7,5 volumes

equivalentes de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada in vácuo. Cromatografia por vaporização instantânea (Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (66%) como um sólido granco. LCMS m/z (APCI) = 319,0, 321,0 (M+H).



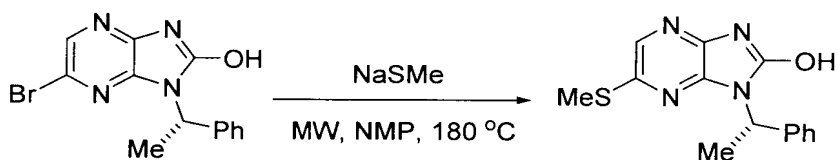
(S)-1-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etanona. Um frasco de cintilação secado em forno, equipado com uma barra agitadora, foi carregado com (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), e $(F_3P)_4Pd$ (0,07 equiv). O frasco foi coberto com uma lâmina de Parafilm e purgada com nitrogênio por 5 min e dioxano anidro (13 equivalentes volume), trietilamina (3,0 equiv.) e tributil(1-etoxivinil)estano (1,5 equiv.) foram adicionados por seringa. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C durante a noite. A reação foi extinta com 1 N $KHSO_4$ e agitada por 30 min. A mistura foi então diluída com EtOAc, lavada duas vezes com $NaHCO_3$ e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vácuo. Cromatografia por vaporização instantânea (Biotage MPLC 10% - 86% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (33%) como um sólido branco. LCMS m/z (APCI) = 283,1 (M+H).



(S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Um frasco de microondas de parede espessa, equipado com

uma barra agitadora foi carregado com (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv) e (F₃P)₄Pd (0,12 equiv). O frasco foi coberto por uma lâmina de Parafilme e purgada com nitrogênio por 5 min, e N-metilpirrolidona (14 equivalentes volume), trietil amina (2.0 equiv) e (E)-tributiil(prop-1-enil)estano (3.0 equiv) foram adicionados por seringa. A mistura resultante foi imediatamente equipada com um septo e tampa e aquecida a 120 °C em um microondas por 20 min. A reação foi então diluída com EtOAc, lavada quatro vezes com NaHCO₃ aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vácuo. HPLC preparativa de fase inversa proveu o composto do título (54%) como uma espma. LCMS m/z (APCI) = 281,1 (M+H).

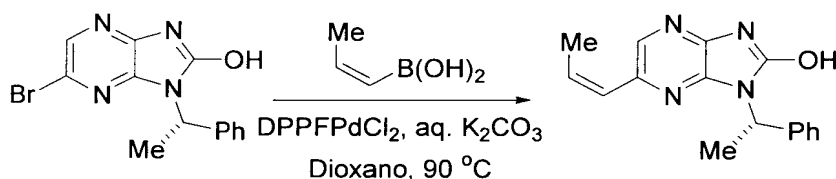
Exemplo 1(c)



(S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

ol. Um frasco de microondas de parede espessa, equipado com uma barra agitadora foi carregado com (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), tiometóxido de sódio (4,5 equiv), e N-metilpirrolidona (10 equivalentes volume). O frasco foi equipado com um septo e tampa e aquecido a 180 °C em um microondas por 30 min. A mistura de reação foi então diluída com 100 equivalentes volume de EtOAc e lavada com 4 x 100 equivalentes volume de água e 1 x 100 equivalentes volume de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada in vacuo. HPLC preparativa de fase inversa (20% - 80% MeCN/H₂O) forneceu o composto do título (24%) como um sólido branco. LCMS m/z (APCI) - 287,1 (M+H).

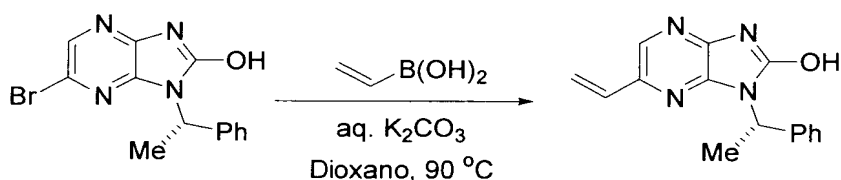
Exemplo 1(d)



{S,Z}-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol. Um frasco de cintilação, equipado com uma barra agitadora foi carregado com (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)- 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), ácido (2)-prop-1-enil borônico (2,0 equiv) e (DPPF)PdCl₂ (0,10 equiv). O frasco foi equipado com uma tampa revestida com septo e purgado com nitrogênio por 5-10 min. A esta mistura foi adicionado dioxano (16,6 equivalentes volume) e desgaseificada 2 N K₂CO₃ (4,2 equivalentes volume) por seringa. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante a noite. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com duas vezes NaHCO₃ aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vácuo. Cromatografia por vaporização instantânea (Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (63%) como uma espuma não totalmente branca. LCMS m/z (APCI) = 281,1 (M+H).

Exemplo 1(e)

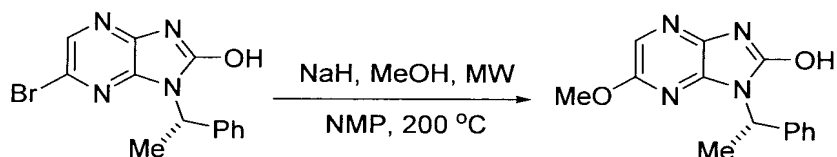


(S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Um

frasco de cintilação, equipado com uma barra agitadora foi carregado com (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-Imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), ácido vinil borônico (2,2 equiv), e (DPPF)PdCl₂ (0,10 equiv). O frasco foi equipado com uma tampa revestida com septo e purgado com nitrogênio por 5-10 min. A esta mistura foi adicionado dioxano (16,6 equivalentes volume) e desgaseificado 2 N K₂CO₃ (4,2 equivalentes volume) com seringa. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante a noite. A mistura foi esfriada à

temperatura ambiente, diluída com 12 equivalentes volume EtOAc, lavada duas vezes com NaHCO_3 aq. saturado, e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo. Cromatografia por vaporização instantânea (Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (54%). LCMS m/z (APCI) = 267,0 (M+H).

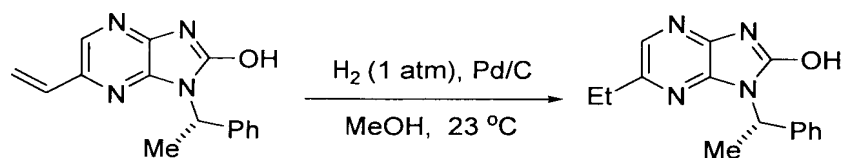
Exemplo 1(f)



(S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

Um frasco de microondas de parede espessa, equipado com uma barra agitadora foi carregado com MeOH (2,0 equiv) e NMP (20 equivalentes volume). A solução resultante foi adicionado NaH (2,0 equiv), resultando em desprendimento de gás. (S)-6-Bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv) foi então adicionado à reação e a mistura resultante foi imediatamente equipada com um septo e tampa e aquecido a 200 °C em um microondas por 30 min. A reação foi então diluída com EtOAc, lavada duas vezes com NaHCO_3 aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo. HPLC preparativa de fase inversa forneceu o composto do título (29%) como um sólido branco. LCMS m/z (APCI) = 271,1 (M+H).

Exemplo 1(g)



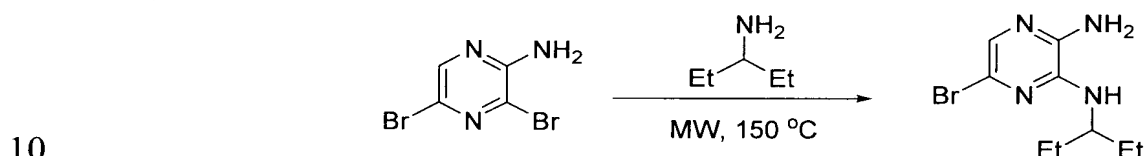
(S)-1-(1-feniletil)-6-etil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Um

frasco de cintilação, equipado com uma barra agitadora foi carregado com (S)-6-vinil-1-(1-feniletil)-1H-Imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), metanol (280 equivalentes volume), e Pd/C catalítico. A mistura resultante foi purgada

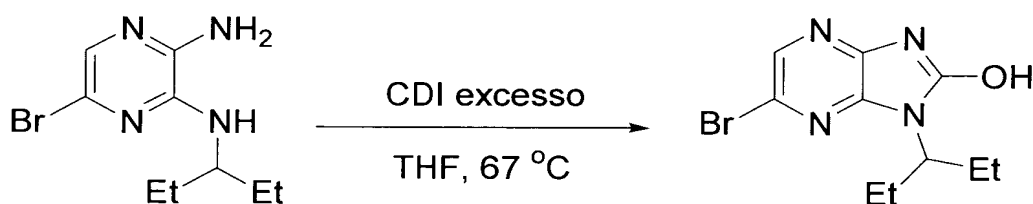
com hidrogênio por 45 minutos; a reação estava completa como julgado por LCMS. A mistura foi então filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e a almofada de terra diatomácea foi lavada duas vezes com MeOH. A solução foi concentrada in vácuo. Cromatografia por vaporização
5 instantânea (Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (86%) como uma espuma. LCMS m/z (APCI) = 269,1 (M+H).

Exemplo 2

Síntese de 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol

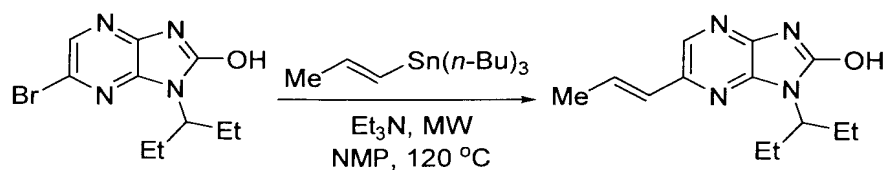


Etapa 1: 6-bromo-N²-(pentan-3-il)pirazino-2,3-diamina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1 Etapa 1, exceto que 3-aminopentano (2,6 equivalentes volume) foi substituído por (S)-sec-fenetilamina. LCMS m/z (APCI) = 259,0, 260,0 (M+H).



15 **Etapa 2: 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.** O composto do título foi preparado tratando-se 6-bromo-N²-(pentan-3-il)pirazino-2,3-diamina de uma maneira análoga ao Exemplo 1 Etapa 2 LCMS m/z (APCI) = 285,0, 287,0 (M+H).

Exemplo 2(a)

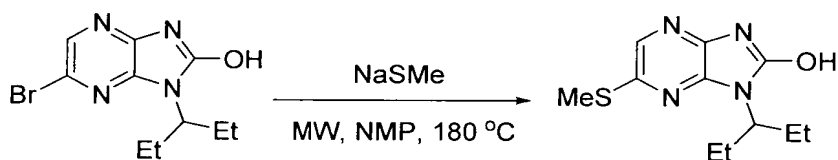


20

(E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Um frasco de microondas de parede espessa **equipado com**

uma barra agitadora foi carregado com 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv) e (F₃P[^]Pd (0,15 equiv). O frasco foi coberto por uma lâmina de Parafilme e purgado com nitrogênio por 5-10 min, e N-metilpirrolidona (11,7 equivalentes volume), trietil amina (2,0 equiv), e (E)-tributil(prop-1-enil)estano (2,0 equiv) foram adicionados por seringa. A mistura resultante foi imediatamente equipada com um septo e tampa e aquecida a 120 °C em um microondas por 20 min. A reação foi então diluída com EtOAc, lavada três vezes com água e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo. HPLC preparativa de fase inversa forneceu o composto do título (15%) como uma espuma. LCMS m/z (APCI) = 247,1 (M+H).

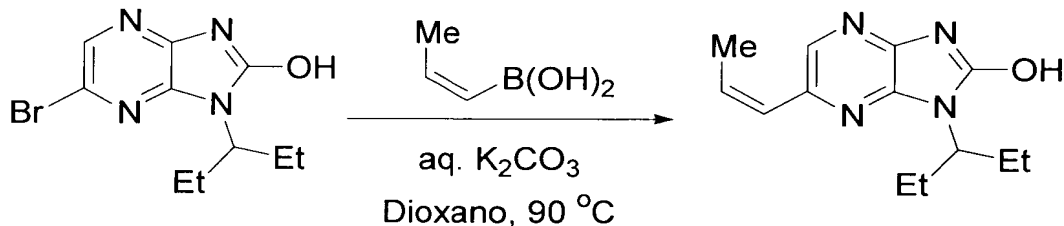
Exemplo 2(b)



6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

O composto do título foi preparado reagindo-se 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), tiometóxido de sódio (1,4 equiv), e N-metilpirrolidona (5,9 volume equivalentes) de uma maneira análoga ao Exemplo 1(c). LCMS m/z (APCI) = 253,0 (M+H).

Exemplo 2(c)



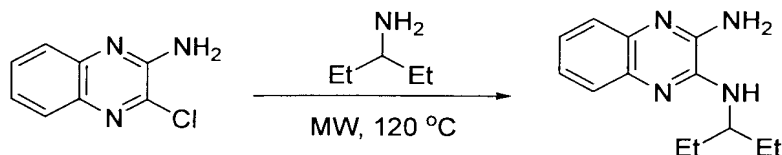
(Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol. O composto do título foi preparado reagindo-se 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), ácido (Z)-prop-1-enil borônico (1,5 equiv) e (DPPF)PdCl₂ (0,15 equiv) de uma maneira análoga ao

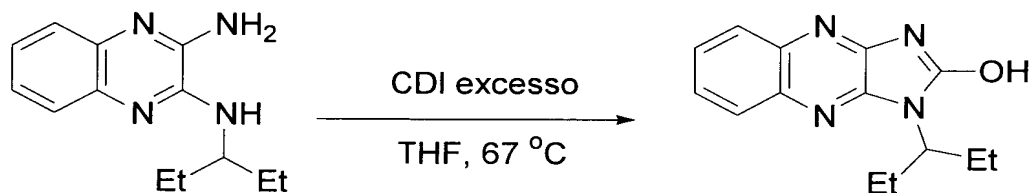
Exemplo 1(d). LCMS m/z (APCI) = 247,0 (M+H).

Exemplo 3

Síntese de 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol

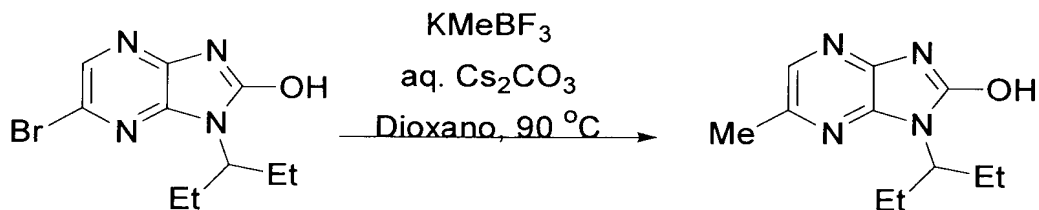


5 **Etapa 1: N²-(pentan-3-il)quinoxalino-2,3-diamina.** Um frasco de microondas de parede espessa, equipado com uma barra agitadora foi carregado com 3-cloroquinoxalin-2-amina (1,0 equiv) e 20 equivalentes volume de 3-aminopentano. O frasco foi equipado com um septo e tampa e aquecido a 120 °C em um microondas por 30 min. A solução resultante foi
10 concentrada in vacuo. Cromatografia por vaporização instantânea (20% - 60% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (78%) como um sólido amarelo. LCMS m/z (APCI) = 231,1 (M+H).



Etapa 2: 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol.
O composto do título foi preparado tratando-se N²-(pentan-3-ila)quinoxalino-
15 2,3-diamina de uma maneira análoga ao Exemplo 1 Etapa 2 LCMS m/z (APCI) = 257,2 (M+H).

Exemplo 3(a)



Síntese de (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol. Um frasco de cintilação, equipado com uma
20 barra agitadora, foi carregado com 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-

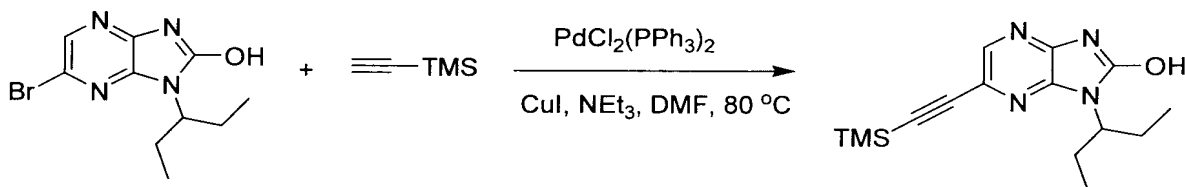
b]pirazin-2-ol (1,0 equiv), KF_3BMe (2,0 equiv), Cs_2CO_3 (3,0 equiv) e (DPPF) PdCb (0,20 equiv). O frasco foi equipado com uma tampa revestida com septo e purgado com nitrogênio por 5-10 min. A esta mistura foi adicionado dioxano (25 equivalentes volume) e água desgaseificada (5 equivalentes volume) com seringa. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante a noite. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com 15 mL EtOAc, lavada duas vezes com NaHCO_3 aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo. Cromatografia por vaporização instantânea (Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/Hexanos) forneceu o composto do título (53%) como um sólido branco. LCMS m/z (APCI) = 221,1 (M+H).

Exemplo 4

Síntese de 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol

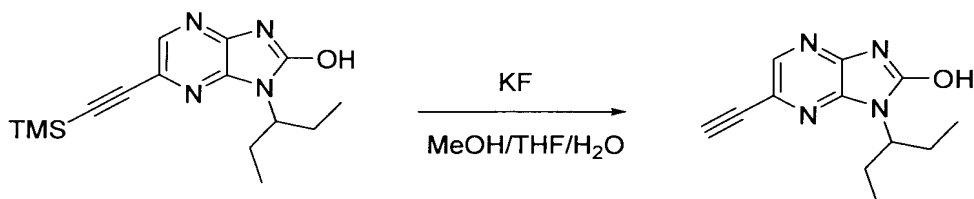
15

Exemplo 4(a)

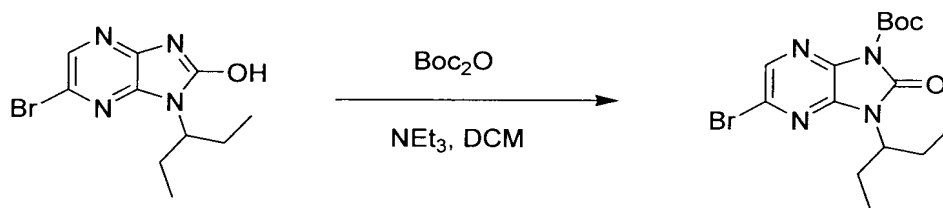


1-(pentan-3-il)-6-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

Uma mistura de 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (3,75 g, 13,2 mmol), trimetilsililacetileno (2,8 mL, 19,8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PF})_2$ (0,93g, 1,32 mmol), CuI (0,5 g, 2,64 mmol) e trietilamina (5,5 mL, 39,5 mmol) in DMF (50 mL) foi purgada com N_2 por 30 segundos, seguido por agitação a 80 °C. Após 3 horas a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução de NH_4Cl , secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada in vacuo. Purificação sobre gel de sílica (Biotage MPLC 10 - 80% EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título (3,2 g, 80%) como um sólido marrom.

Exemplo 4(b)**6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.**

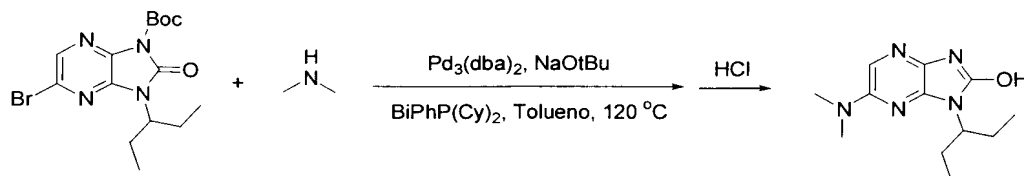
Uma mistura de 1-(pentan-3-il)-6-((trimetilsilil)etinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (3,2 g, 10,6 mmol), KF (1,6 g, 27,5 mmol) em MeOH/THF/H₂O (50 mL, 2/2/1) foi agitada em temperatura ambiente. Na conversão completa por LCMS, a solução foi concentrada in vácuo, diluída com EtOAc, lavada com solução de NH₄Cl, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada in vacuo. Purificação sobre gel de sílica (Biotage MPLC 10 - 80% EtOAc/Hexanos) forneceu um sólido marrom, que foi lavado com 15% EtOAc/hexanos para fornecer o produto do composto do título como um sólido branco (0,9 g, 37%).

Exemplo 5**Síntese de 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol****Exemplo 5(a)****terc-butil****5-bromo-2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-**

diidroimidazo[4,5-b]pirazino-1- carboxilato. Em uma solução de 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (5,0 g, 17,6 mmol) in DCM (80 mL) contendo trietilamina (7,34 mL, 52,8 mmol) foi adicionado BOC₂O (7,0 g, 35 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, lavada com solução de NaHCO₃, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada in vacuo. Purificação sobre gel de sílica (Biotage MPLC 10 - 50% EtOAc/hexanos) forneceu o produto desejado como um sólido branco

(1,7 g, 25%).

Exemplo 5(b)



6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2-ol. Uma mistura de terc-butil 5-bromo-2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-diidroimidazo[4,5-b]pirazino-1-carboxilato (200 mg, 0,52 mmol), dimetilamina (0,5 mL, 2M in THF, 1,0 mmol), Pd₃(dba)₂ (48 mg, 0,052 mmol), BiFP(Cy)₂ (37 mg, 0,10 mmol) e NaOtBu (150 mg, 1,56 mmol) em tolueno anidro (4 mL) foi purgada com N₂ por 15 segundos e então agitada a 120 °C por 20 minutos em microondas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução de NaHCO₃, secada sobre Na₂SO₄ e então concentrada in vacuo para fornecer um resíduo lamacento escuro. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 ml) e tratado com 1 ml 4M HCl em dioxano. Após uma hora, a reação foi concentrada, diluída com EtOAc.. lavada com NaHCO₃, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada in vácuo. Purificação sobre gel de sílica (Biotage MPLC 10 - 70% EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como um sólido amarelo claro (42 mg, 32%).

Exemplo 6

Preparação de Proteínas Sarcoméricas de Músculo Esquelético

Actina foi purificada preparando-se primeiro um pó de éter de músculo cardíaco (Zot HG e Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395) como descrito abaixo. Subseqüentemente, actina foi ciclada entre o estado filamentoso e solúvel através de ciclos de centrifugação e diálise (Spudich J A e Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871). Foi armazenada no estado filamentoso a 4 °C.

Tropomiosina foi extraída do pó de éter e separada das outras

proteínas com base em precipitações dependentes de pH, seguido por sucessivas frações de sulfato de amônio a 53% e 65% (Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). As troponinas foram isoladas como um complexo intacto de TnC, TnT, e TnI. Pó de éter é extraído em um tampão de elevado sal. Frações de sulfato de amônio sucessivas de 30% e 45% foram feitas; o precipitado foi solubilizado por diálise em um tampão de baixo sal e então ainda purificado em uma coluna Toyopeart DEAE com um gradiente de KCl de 25 – 350 mM. Não houve ATPase mensurável em qualquer um dos componentes, exceto para miosina, que naturalmente tinha uma ATPase basal muito baixa na ausência de actina.

Exatamente antes da seleção, a actina, tropomiosina e complexo de troponina são misturados juntos na relação desejada (p. ex., 7:1:1) para obter-se máxima regulação de cálcio do filamento de actina. A seleção é conduzida em um $pCa = 6,5$. Esta concentração de cálcio é na faixa fisiológica durante a contração muscular.

Para medir a geração de ADP durante a reação, um sistema de enzima acoplado por piruvato cinase/lactato deidrogenase/NADH (PK/LDH) é adicionado na actina. A miosina é mantida separadamente. As placas são lidas em tempo real, de modo que curvas cinéticas são obtidas. Estes compostos são em DMSO e já foram localizados nos fundo de placas de 384 poços a 10 a 40 $\mu g/ml$ de concentração final.

Exemplo 7

Preparação de Actina

1. Pó de extrato (como preparado no Exemplo 6 ou 7 abaixo) com 20 ml de tampão A (vide abaixo, adicionar BME e ATP logo antes do uso em cada uma das seguintes etapas) por grama de pó (200 ml por 10 g). Utilizar um béquer grande de 4 l para 150 g de pó. Misturar vigorosamente para dissolver o pó. Agitar a 4 °C por 30 min.

2. Separar o extrato do pó hidratado espremendo através de

diversas camadas de gaze grosseira de algodão. A gaze deve ser pré-esterilizada por amortecimento de microondas por 1 – 2 min.

3. Reextrair o resíduo com o mesmo volume de tampão A e combinar os extratos.

5 4. Girar em rotor(es) JLA10 por 1 h a 10K rpm (4 °C). Coletar o sobrenadante através de 2 camadas de gaze de algodão.

5. Adicionar ATP a 0,2 mM e $MgCl_2$ a 50 mM. Agitar em placa agitada a 4 °C por 60 minutos para permitir que a actina polimerize/forme para-cristais.

10 6 Lentamente adicionar KCl sólido a 0,6 M (45 g/l). Agitar a 4 °C por 30 min.

7. Girar em rotor(es) JLA10 a 10 K rpm por 1 h.

8. Despolimerização: rapidamente enxaguar a superfície das pelotas com tampão A e descartar a lavagem. Amolecer as pelotas por pré-incubação em gelo com pequena quantidade de tampão A em cada tubo (usar menos do que metade do total do volume de ressuspensão final em todos os tubos). Ressuspender manualmente primeiro com raspador de célula e combinar as pelotas. Lavar os tubos com tampão extra empregando uma pipeta de 25 ml e pipetador motorizado, agressivamente removendo actina dos lados dos tubos. Homogeneizar em grande *dounce* em tampão A frio sobre gelo. Utilizar 3 ml por grama de pó originalmente extraído.

9. Dialisar em contato com tampão A com 4 mudanças durante período de 48 horas.

10. Coletar actina dialisada e girar no rotor 45Ti a 40 K rpm por 1,5 h (4 °C).

11. Coletar sobrenadante (G-Actina). Guardar uma amostra para análise de gel e determinação da concentração de proteína.

Polimerizar G-actina para armazenagem, adicionar KCl a 50 mM (de estoque de 3 M), $MgCl_2$ a 1 mM e NaN_3 a 0,02% (de estoque de

10%). Armazenar a 4 °C. Não congelar.

Tampão A: 2 mM Tris/HCl, 0,2 mM CaCl₂, 0,5 mM (36 µl/l) 2-mercaptoetanol, 0,2 mM Na₂ ATP (adicionar fresco) e 0,005% Na-azida; pH 8,0.

5

Exemplo 8

Preparação do Pó

1. Os volume são fornecidos por cerca de 1000 g do músculo picado.

2. Pré-cortar e ebulir gaze de algodão por 10 min em água.

10

Drenar e secar.

3. Picar peito de galinha em um moedor de carne pré-esfriado.

4. Extrair com agitação em 2 l de 0,1 M KCl 0,5 M de fosfato-K, pH 6,5 por 10 min a 4 °C. Girar 5000 rpm, 10 min, 4 °C em JLA.

15

Coletar a pelota.

5. Extrair as pelotas com agitação com 2 l de 0,05 M NaHCO₃ por 5 min. Girar 5000 rpm, 10 min, 4 °C em JLA. Coletar a pelota. Repetir a extração mais uma vez.

20

6. Extrair o resíduo filtrado com 2 l de 1 mM EDTA, pH 7,0 por 10 min com agitação.

7. Extrair com 2 l de H₂O por 5 min com agitação. Girar 10.000 rpm, 15 min, 4 °C em JLA. Cuidadosamente coletar a pelota, parte da qual será solta e gelatinosa.

25

8. Extrair 5 vezes com acetona (2 l de acetona por 10 min cada com agitação). Espremer através de gaze de algodão suavemente. Todas as extrações de acetona são realizadas em temperatura ambiente. A acetona deve ser pré-esfriada a 4 °C.

9. Secagem: Colocar o resíduo filtrado espalhado sobre uma gaze de algodão em uma grande bandeja de vidro e deixar em uma coifa

durante a noite. Quando o resíduo estiver seco, colocar em um frasco de plástico de boca larga e armazenar a 20 °C.

Exemplo 9

Alternar Preparação do Pó

5 Com base em Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pp. 381 – 3985

1. Dessecar os ventrículos esquerdos do músculo cardíaco. Remover tanto do tecido e gordura pericardíacos quanto possível. Moer em um moedor de carne pré-esfriado. Pesar.

10 2. Preparar 5 volumes de tampão de Extrato (vide abaixo). Certificar-se de que o pH = 8,0. Em seguida, homogeneizar a carne em um combinador, 4 vezes 15 seg em mistura com 15 seg de intervalo. Fazer isto com 1 volume peso/volume) de tampão retirado dos 5 volumes já preparados. Adicionar o homogenado de volta ao tampão de extrato e agitar até bem
15 misturado (5 minutos).

3. Filtrar através de uma camada de gaze de algodão em grande coador de polipropileno. Ressuspender novamente em 5 volumes de tampão de extrato como acima.

20 4. Repetir a Etapa 3 mais quatro vezes. No final, não ressuspender em tampão de extração, mas prosseguir para a Etapa 5. As pelotas devem ser branco amarelado.

5. Ressuspender em 3 volumes (de acordo com o peso original) de etanol 95% frio. Agitar por 5 min e espremer através de gaze de pano como acima, repetir mais duas vezes.

25 6. Pesar o resíduo espremido e então ressuspender em 3 volumes (novo pés/volume) de dietil éter frio.

7. Repetir a etapa 6 um total de três vezes.

8. Deixar durante a noite em uma única camada sobre uma gaze de algodão em uma bandeja de vidro.

9. Quando seco, coletar o pó, pesar e armazenar em uma jarra de boca larga a 4 °C.

TAMPÃO DE EXTRATO: 50 mM KCl, 5 mM Tris pH 8,0

Preparar como concentrado de 50 vezes:

5

Para 2 l.

250 mM Tris pH 8,0. Tris Base (121,14 g/mol, 60,6 g)

pH a 8,0 com HCl conc., então adicionar:

2,5 M KCl (74,55 g/mol, 372 g)

Exemplo 10

10

Purificação da Miosina de Músculo Esquelético

Vide, Margossian, S.S. e Lowey, S. (1982) Methods Enzymol. 85, 55-123 e Goldmann, W.H. e Geeves, M.A. (1991) Anal. Biochem. 192, 55-58,

15

Solução A: 0,3 M KCl, 0,15 M fosfato de potássio, 0,02 M EDTA, 0,005 M MgCl₂, 0,001 M ATP, pH 6,5.

Solução B: 1 M KCl, 0,025 M EDTA, 0,06 M fosfato de potássio, pH 6,5,

Solução C: 0,6 M KCl, 0,025 M fosfato de potássio, pH 6,5,

Solução D: 0,6 M KCl, 0,05 M fosfato de potássio, pH 6,5,

20

Solução E: 0,15 M fosfato de potássio, 0,01 M EDTA, pH 7,5,

Solução F: 0,04 M KCl, 0,01 M fosfato de potássio, 0,001 M DTT, pH 6,5,

Solução G: 3 M KCl, 0,01 M fosfato de potássio, pH 6,5.

Todos os procedimentos são realizados a 4 °C.

25

1, Obter ~1000 g de músculo esquelético tal como músculo esquelético de coelho.

2. Moer duas vezes; extrair com 2 l de solução A por 15 min, enquanto agitando; adicionar 4 l de H₂O frio, filtrar através de gaze; Diluir com H₂O frio à intensidade iônica de 0,04 (cerca de 10-vezes); deixar

sedimentar por 3 h; coletar o precipitado a 7000 rpm em rotor GSA por 15 min.

3. Dispersar a pelota em 220 ml de solução B; dialisar durante a noite junto a 6 l de solução c; lentamente adicionar ~400 ml de igual volume de H₂O destilado frio; agitar por 30 min; centrifugar a 10.000 rpm por 10 min em rotor GSA.

4. Centrifugar o sobrenadante a 19.000 rpm por 1 h.

5. Diluir o sobrenadante à intensidade iônica de 0,04 (~8 vezes); deixar a miosina sedimentar-se durante a noite; coletar cerca de 5 – 6 l de precipitado de miosina fofa por centrifugação a 10.000 rpm por 10 min em rotor GSA.

6. Ressuspender as pelotas em volume mínimo de solução g; dialisar durante a noite junto a 2 l solução D; centrifugar a 19.000 rpm por 2 horas em tubos de nitrato de celulose; perfurar os tubos e separar a miosina da gordura e pelota insolúvel.

7. Diluir o sobrenadante a 5 – 10 mg/ml e dialisar junto à solução E extensamente, carregar em coluna DEAE-sephadex.

8. Pré-equilibrar com solução E; aplicar 500 – 600 g de micaína a 30 ml; lavar com 350 ml de solução E; eluir com gradiente linear de 0 – 0,5 M KCl em solução E (2 x 1 litro); coletar frações de 10 ml; reunir frações de miosina (> 0,1 M KCl); concentrar durante a noite diálise junto à solução F; centrifugar a 25000 rpm por 30 min; armazenar como acima.

9. A miosina é então cortada com quimiotripsina ou papaína na presença de EDTA, para gerar o fragmento S1, que é solúvel nas baixas condições de sal ótimas para atividade ATPase (Margossian acima).

Exemplo 11

Empregando-se procedimentos similares àqueles descritos aqui, os compostos da seguinte tabela foram sintetizados e testados.

Nome	m/z	Íon	SKM MF AC1.4 (μ M)
(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	319,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	0,45
(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	319,0; 321,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	0,45
(R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	319,0; 321,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	2,4
(R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	319,0; 321,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	2,4
1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	305,1; 307,1	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	23,5
1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	305,1; 307,1	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	23,5
(S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287,1	[M+H] ⁺	1,1
(S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287,1	[M+H] ⁺	1,1
1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	273,0	[M+H] ⁺	22,6
1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]piradin-2(3H)-ona	273,0	[M+H] ⁺	22,6
(R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287,0	[M+H] ⁺	2,9
(R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287,0	[M+H] ⁺	2,9
(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	295,1	[M+H] ⁺	2,7
(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	295,1	[M+H] ⁺	2,7
(S)-6-cicloexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo-4,5-b]pirazin-2-ol	321,1	[M+H] ⁺	31,0
(S)-6-cicloexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	321,1	[M+H] ⁺	31,0
(S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	281,1	[M+H] ⁺	1,0
(S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	281,1	[M+H] ⁺	1,0
(S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	267,0	[M+H] ⁺	2,4
(S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	267,0	[M+H] ⁺	2,4
(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	269,1	[M+H] ⁺	17,4
(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	269,1	[M+H] ⁺	17,4
(S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	283,	[M+H] ⁺	29,7
(S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	283,1	[M+H] ⁺	29,7
(6)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	271,1	[M+H] ⁺	8,8
(6)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	271,1	[M+H] ⁺	8,8

6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	296,9; 298,9	$[M+H]^+$; $[M+H]^+$	10,4
6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	296,9; 298,9	$[M+H]^+$; $[M+H]^+$	10,4
1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	265,1	$[M+H]^+$	13,9
1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3h)-ona	265,1	$[M+H]^+$	13,9
(Z)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	259,1	$[M+H]^+$	6,0
(Z)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	259,1	$[M+H]^+$	6,0
(E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	259,1	$[M+H]^+$	6,1
(E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	259,1	$[M+H]^+$	6,1
(S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	281,1	$[M+H]^+$	1,6
(S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	281,1	$[M+H]^+$	1,6
6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	259,0	$[M+H]^+$	6,0
6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	259,0	$[M+H]^+$	6,0
1-isopropil-6-(metiltio)-1-imidazo[4,5-b] pirazin-2-ol	225,1	$[M+H]^+$	6,7
1-isopropil-6-(metiltio)-1-imidazo[4,5-b] pirazin-2(3H)-ona	225,1	$[M+H]^+$	6,7
(Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	219,2	$[M+H]^+$	4,6
(Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	219,2	$[M+H]^+$	4,6
(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	285,2	$[M+H]^+$	10,6
(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285,2	$[M+H]^+$	10,6
6-bromo-etóxi-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	286,0; 288,0	$[M+2H]^{2+}$; $[M+2H]^{2+}$	0,25
6-(metiltio)-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	253,1	$[M+H]^+$	0,4
6-(metiltio)-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	253,1	$[M+H]^+$	0,4
(E)-1-(penta-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247,1	$[M+H]^+$	0,4
(E)-1-(penta-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	247,1	$[M+H]^+$	0,4
(E)-1-(penta-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247,1	$[M+H]^+$	0,6
(E)-1-(penta-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	247,1	$[M+H]^+$	0,6
6-metil-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	221,1	$[M+H]^+$	0,53
6-metil-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	221,1	$[M+H]^+$	0,53
(S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol			3,1
2-hidróxi-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-	232,1	$[M+H]^+$	36,4

6-carboitrila			
2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carbonitrila	232,1	[M+H] ⁺	36,4
(R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	273,0	[M+H] ⁺	1,5
(R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	273,0	[M+H] ⁺	1,5
(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	272,0	[M+H] ⁺	0,8
(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	271,0	[M+2H] ²⁺ ;	0,8
6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	271,0	[M+2H] ²⁺ ;	0,8
6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	272,0	[M+2H] ²⁺ ;	0,8
Àcido 2-(6-bromo-2-hidròxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butanòico	299,0	[M-H] ⁻	>49
Àcido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butanòico	299,0	[M-H] ⁻	>49
2-(6-bromo-2-hidròxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)-1-morfolinobutan-1-ona	370,0	[M+H] ⁺	>49
6-bromo-1-(1-morfolino-1-oxobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	370,0	[M+H] ⁺	>49
(R)-6-bromo-1-(1-hidroxiбутан-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	285,0	[M-H] ⁻	1,1
(R)-6-bromo-1-(1-hidroxiбутан-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285,0	[M-H] ⁻	1,1
(S)-6-bromo-1-(1-hidroxiбутан-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-ol	285,0	[M-H] ⁻	19,1
(R)-6-bromo-1-(1-hidroxiбутан-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285,0	[M-H] ⁻	19,1
6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	301,0	[M+H] ⁺	4,9
6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	301,0	[M+H] ⁺	4,9
1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287,0	[M+2H] ²⁺ ;	1,1
1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	287,0	[M+2H] ²⁺ ;	1,1
6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	300,0	[M+H] ⁺	45,7
6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	300,0	[M+H] ⁺	45,7
6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	315,0	[M+2H] ²⁺ ;	43,8
6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	315,0	[M+2H] ²⁺ ;	43,8
6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	369,0	[M+H] ⁺	14,9
6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	369,0	[M+H] ⁺	14,9
(R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356,0; 358,0	[M+H] ⁺ [M+H] ⁺	0,3
(R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356,0; 358,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	0,3
(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-	356,0;	[M+H] ⁺ ;	>49

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	358,0	[M+H] ⁺	
(S)-6-bromo-1-(1-morflinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356,0; 356,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	> 49
(E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	219,1	[M+H] ⁺	7,1
(E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	219,1	[M+H] ⁺	7,1
1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	207,1	[M+H] ⁺	16,0*
1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	207,1	[M+H] ⁺	16,0*
metil 4-(2,6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazino-1-carboxilato	414,0	[M+2H] ²⁺ ;	0,9*
metil 4-(2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil) piperazino-1-carboxilato	414,0	[M+2H] ²⁺ ;	0,9*
6-bromo-1-(1-(3-metilsulfonil)piperazin-1-il-butan-2-il)-1H-imidazol[4,5-b]pirazin-2-ol	434,0	[M+2H] ²⁺ ; [	3,2*
6-bromo-1-(1-(3-metilsulfonil)piperazin-1-il-butan-2-il)-1H-imidazol[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	434,0	[M+2H] ²⁺	3,2*
5-bromo-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	285,0; 287,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	11,5
5-bromo-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	285,0; 287,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	11,5
1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol	257,1	[M+H] ⁺	19,8
1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona	257,1	[M+H] ⁺	19,8
6-etinil-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	231,2	[M+H] ⁺	0,1**
6-etinil-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	231,2	[M+H] ⁺	0,1**
1-(penta-3-il)-6-(triflurometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	275,2	[M+H] ⁺	10,4**
1-(penta-3-il)-6-(triflurometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	275,2	[M+H] ⁺	10,4**
6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356,0; 358,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	16,4**
6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	356,0; 358,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	16,4**
6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	342,0; 344,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	> 49
6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	342,0; 344,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	> 49
6-metóxi-1-penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	237,1	[M+H] ⁺	2,2**
6-metóxi-1-penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	237,1	[M+H] ⁺	2,2**
(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	342,0; 344,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	5,2**
(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	342,0; 344,0	[M+H] ⁺ ; [M+H] ⁺	5,2**
1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-2,6-diol	232,2	[M+H] ⁺	> 49
6-hidróxi-1-(penta-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-(3H)-ona	223,2	[M+H] ⁺	> 49
1-(penta-3-il)-6-[prop-2-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	245,2	[M+H] ⁺	> 49
1-(penta-3-il)-6-prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-	245,2	[M+H] ⁺	> 49

b]pirazin-2-(3H)-ona			
1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	278,0	[M+H] ⁺	>49
1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	278,0		>49
1-(etilpropil)-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	287,1	[M+H] ⁺	15
6-bromo-1-(propilbutil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	313,1	[M+H] ⁺	0,7
1-[(1R)-3-metil-1-(morfolin-4-ilmetil) butil]-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	384	[M+H].	0,5
1-(etilpropil)-6-vinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	233,1	[M+H] ⁺	2,3
1-(etilpropil)-6-(1-metilvinil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	247	[M+H] ⁺	0,6
1-(etilpropil)-6-(metiletil)imidazo[4,5-b]piradin-2-ol	249	[M+H] ⁺	29,6
6-cloro-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	239,1	[M+H] ⁺	0,7
6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	250,1	[M+H] ⁺	2,2
1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-iletil)-6-bromoimidazol[4,5-b]pirazin-2-ol	342, 344	(M+H), (M+2+H)	5,19
1-(etilpropil)-6-etilnilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	229	(M-H)	0,15
1-(etilpropil)-6-metoxiimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	237	(M-H)	2,20
1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	356, 358	(M+1), (M+2+H)	19,11
6-(1H-1,2,3-triazol-4-il-1-(etilpropil) imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	274	(M+H)+	46,64
1-(etilpropil)-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	275	(M+H)	10,37
1-((1R)-1-(morfolin-4-ilmetil)propil)-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	302	(M+H)	0,13
1-(etilpropil)-6-{2-[1-(etilpropil)-2-hidroxiimidazo[4,5-e]pirazin-6-il]etinil}imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	435	(M+H)	19,32
6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo [4,5-b]pirazin-2-ol	250	(M+H)	2,79
6-etil-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol	235	[M+H]	8,58

† Valor médio

‡ Valor mediano

Empregando-se procedimentos similares àqueles descritos aqui, os compostos da seguinte tabela foram também sintetizados e testados.

NOME
(S)-1-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etanona
(S)-6-acetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona

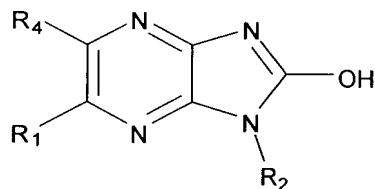
Ácido (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxílico
Ácido (S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxílico
(S)-metil 2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxilato
(S)-metila 2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato
(S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila
(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila
(S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida
(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
(S)-2-hidróxi-N-metil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida
(S)-N-metil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
(S)-2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida
(S)-N,N-dimetil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
(S)-N,N-dietil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida
(S)-N,N-dietil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
(S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(morfolino) metanona
(S)-6-(morfolino-4-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(piperidin-1-il)metanona
(S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidino-1-carbonil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-ila)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
(S)-6-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-N-benzil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida
(S)-N-benzil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
(S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-1-(1-feniletil)-6-piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol

(E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
metil 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato metil 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato
2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
N,N-dimetil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
2-hidróxi-N-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
N-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida
1-(2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)etanona
5-acetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
(S)-1-(1-feniletila)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol
(S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona
2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)propano-1,3-diol
6-bromo-1-(1,3-diidroxiopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol
6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona

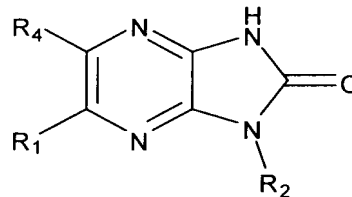
Embora algumas formas de realização tenham sido mostradas e descritas, várias modificações e substituições podem ser feitas nelas, sem desvio do espírito e escopo da invenção. Por exemplo, para fins de construção das reivindicações, não se pretende que as reivindicações expostas a seguir sejam interpretadas de qualquer forma mais rigorosa do que sua linguagem literal e assim não se pretende que as formas de realização exemplificativas do relatório sejam lidas dentro das reivindicações. Portanto, deve ser entendido que a presente invenção foi descrita como ilustração e não limitações do escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Pelo menos uma entidade química, caracterizada pelo fato de ser escolhida dos compostos de fórmula I e compostos de fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que

5 R_1 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, hidróxi, acila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfonila, sulfanila, sulfínica, carbóxi, alcóxicarbonila opcionalmente substituída, e ciano; e em
10 alternativa, R_4 e R_1 , tomados juntos com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anéis fundidos selecionado de arila fundida opcionalmente substituída, heteroarila fundida opcionalmente substituída,
15 cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída; e

R_2 é selecionado de alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída;
20 substituída;

desde que

R_1 não seja hex-1-enila; e ainda desde que o composto de Fórmula I ou o composto de Fórmula II não seja

(S)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

25 ona;

1,5,6-trimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-metil-1 H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-bromo-1-(3-nitrobenzil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

5 5-(hidroximetil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-
 ona; ou

1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona

2. Pelo menos uma entidade química de acordo com a
 reivindicação 2, caracterizada pelo fato de R₂ ser selecionado de alquila
 10 inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída,
 alcóxi opcionalmente substituído e heterocicloalquila opcionalmente
 substituída.

3. Pelo menos uma entidade química de acordo com a
 reivindicação 2, caracterizada pelo fato de R₂ ser selecionado de
 15 heterocicloalquila, cicloalquila, alquila inferior e alquila inferior substituída
 por fenila opcionalmente substituída, hidróxi, alcóxi opcionalmente
 substituído, amino opcionalmente substituído e heterocicloalquila
 opcionalmente substituída.

4. Pelo menos uma entidade química de acordo com a
 20 reivindicação 3, caracterizada pelo fato de R₂ ser selecionado de 1-(R)-
 feniletila, 1-(S)-feniletila, benzila, 3-pentila, 4-heptila, 4-metil-1-
 morfolinopentan- 2-ila isobutila, cicloexila, ciclopropila, sec-butila, terc-
 butila, isopropila, 1-hidróxi butan-2-ila, tetraidro-2H-piran-4-ila, i-
 metoxibutan-2-ila, 1-aminobutan-2-ila, e 1- morfolinobutan-2-ila.

25 5. Pelo menos uma entidade química de acordo com qualquer
 uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de R₁ ser selecionado de
 hidrogênio, halo, acila, opcionalmente substituída alquila inferior, alquenila
 opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída,
 dialquilamino, amino substituído por um grupo alquila e por um grupo

escolhido de acila, aminocarbonila, alcóxicarbonila, e sulfonila; alcóxi inferior opcionalmente substituído, e -3-(opcionalmente substituída alquila inferior).

5 6. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de R^1 ser selecionado de hidrogênio, halo, acila, alquenila, alquinila, alcóxi inferior, dialquilamino, amino substituído por um grupo alquila e por um grupo escolhido de acila, aminocarbonila, alcóxicarbonila, e sulfonila, pirazolila substituída por alquila inferior, -3-(opcionalmente substituída alquila inferior), alquila inferior, e
10 alquila inferior substituída por halo.

7. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de R_1 ser selecionado de hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, metila, etila, propila, hexenila, butenila, propenila, vinila, etinila, metóxi, etóxi, metilsulfanila, dimetilamino, e metila substituída
15 por um a três grupos fluoro.

8. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de R_1 ser selecionado de hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, metila, etila, n-propila, isopropila, dimetilamino, isobuten-1-ila, (Z)-propen-i-ila, (E)-propen-i-ila, propen-2-ila, vinila, etinila,
20 metóxi, etóxi, metilsulfanila, e trifluorometila.

9. Pelo menos uma entidade química de acordo com qualquer uma das reivindicações das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de R_4 ser selecionado de hidrogênio, halo, acila, alquila opcionalmente substituída, alquenila, cicloalquila opcionalmente substituída, aminocarbonila
25 opcionalmente substituída, sulfanila, amino opcionalmente substituído, e alcóxicarbonila opcionalmente substituída.

10. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de R_4 ser selecionado de hidrogênio, halo, acila, opcionalmente substituída alquila inferior, alquenila inferior,

cicloalquila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfanila, amino opcionalmente substituído, e opcionalmente substituída alcóxicarbonila inferior.

5 11. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de R₄ ser selecionado de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior, alquenila inferior, cicloalquila, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfanila, e alcóxicarbonila inferior.

10 12. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de R₄ ser selecionado de hidrogênio, bromo, cloro, fluoro, acetila, metila, etila, vinila, cicloexen-1-ila, metilcarbamoila, dimetilcarbamoila, metilsulfanila, e metóxicarbonila.

15 13. Pelo menos uma entidade química de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de R₄ e R₁, tomados juntos com quaisquer átomos intervenientes, formarem um sistema de anéis fundidos selecionado de arila fundida opcionalmente substituída, cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída.

20 14. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de R₄ e R₁ serem tomados juntos para formar um grupo benzo opcionalmente substituído.

15 15. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de R₄ e R₁ serem tomados juntos para formar um grupo benzo.

25 16. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o composto de fórmula I ser escolhido de

1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-iletil)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- 1-(etilpropil)-6-metoxiimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletíl)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5 ol;
 1-(etilpropil)-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-[(1R)-1-(morfolin-4-ilmetil)propil]-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-(etilpropil)-6-{2-[1-(etilpropil)-2-hidróxiimidazo[4,5-e]pirazin-6-il]etinil}imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 10 e]pirazin-6-il]etinil}imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-etil-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 15 (E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 20 (E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (R)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 25 b]pirazin-2-ol;
 (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- (R)-6-bromo-1-(1-fenilatil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 5 (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-Ila)(morfolino)metanona;
 (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(pipendin-i-il)metanona;
- 10 (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;
 (S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- 15 (S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 (S)-1-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etanona;
- 20 (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carbonitrila;
 (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida;
- 25 Ácido(S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxílico;
 (S)-2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida;
- (S)-2-hidróxi-N-metil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-carboxamida;
- (S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- (S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

5 b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

10 b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

15 (S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-cicloexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

20 ol;

(S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

25 (S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(S)-metil 2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-

6- carboxilato;

(S)-N.N-dietil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-6- carboxamida;

(S)-N-benzil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-6- carboxamida;

(S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

5 2-ol;

(S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2-ol;

(S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2-ol;

10 (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2-ol;

(Z)-1-cicloexil-6-{prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

ol;

15 (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

(Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2- ol;

1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

ol;

20 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-

il)etanona;

1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-2,6-diol;

25 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;

1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-

ol;

- 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)-1-morfolinobutan-1-ona;
 Ácido 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-ila)butanóico;
 10 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)propano-1,3-diol;
 Ácido 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxílico;
 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-6-
 15 carbonitrila;
 2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;
 2-hidróxi-N-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxamida;
 20 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 25 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
 6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-ila)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-ila)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

5 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

10 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

15 6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

20 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

metil 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato;
25 metil 4-(2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)

piperazino-1-carboxilato;

1-(etilpropil)-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-bromo-1-(propilbutil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-[(1R)-3-metil-1-(morfolin-4-ilmetil)butil]-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-vinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

1-(etilpropil)-6-(1-metilvinil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

5 1-(etilpropil)-6-(metiletil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

6-cloro-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol; e

6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

17. Pelo menos uma entidade química de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o composto de Fórmula II ser
10 escolhido de

(R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(R)-6-etinil-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-((2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etinil)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

25 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- (E)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 (E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo{4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-(metil tio)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin~2(3H)-ona;
- 10 (R)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-(1-fenilatíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 (S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidino-i-carbonil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 (S)-1-(1-feniletíl)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletíl)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carbonitrila;

(S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carboxamida;

5 Ácido (S)-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5- carboxílico;

(S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

10 (S)-6-((dimetilamino)metil)-2-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(2-hidróxipropan-2-il)- 1-(1-feniletil)- 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 (S)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(metilsulfonyl)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 (S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(morfolino-4-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)- ona;

25 (S)-6-acetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-bromo-1-(1-hidroxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)- ona;

(S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

5 ona;

(S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-cicloexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-

2(3H)-ona;

(S)-6-cicloexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

10 ona;

(S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

15 ona;

(S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

(S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

20 (S)-metila 2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-
b]pirazino-5- carboxilato;

(S)-N,N-dietil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-
imidazo[4,5- b]pirazino-5-carboxamida;

25 (S)-N,N-dimetil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-
imidazo[4,5- b]pirazino-5-carboxamida;

(S)-N-benzil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-
b]pirazino-5-carboxamida;

(S)-N-metil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-
b]pirazino-5-carboxamida;

- (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 (S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (Z)-1-cicloexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 (Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 (Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2(3H)-ona;
- 1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 1-cicloexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-
 ona;
- 5 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 Ácido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 1-il)butanóico;
- Ácido 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazino-5-carboxílico;
- 10 2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-
 carbonitrila;
- 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-
 ona;
- 5-acetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
 2(3H)-ona;
- 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-
 ona;
- 20 6-(metiltio)-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-
 imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)-1H-
 25 imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1,3-diidroxipropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

5 6-bromo-1-(1-morfolino-1-oxobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

10 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 6-bromo-1-cicloexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

20 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

25 metil 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazino-5-carboxilato;

metil 4-(2-(6-bromo-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazino-1-carboxilato;

N.N-dimetil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-

b] pirazino-5- carboxamida;

N-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-

b]pirazino-5- carboxamida;

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-

5 b]pirazin-2(3H)- ona;

6-bromo-1-(heptan-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(R)-6-bromo-1-(4-metil-1-morfolinopentan-2-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(pentan-3-il)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

10 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
2(3H)-ona;

6-isopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-

ona;

6-cloro-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; e

15 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-
2(3H)-ona.

20 18. Composição farmacêuticamente aceitável, caracterizada
pelo fato de compreender um veículo farmacêuticamente aceitável e pelo
menos uma entidade química como definida em qualquer uma das
reivindicações 1 a 17.

19. Composição farmacêuticamente aceitável de acordo com a
reivindicação 18, caracterizada pelo fato ser formulada em uma forma
escolhida de tabletes, cápsulas, pós, líquido, suspensões, supositórios e
aerossóis.

25 20. Composição farmacêutica acondicionada, caracterizada
pelo fato de compreender uma composição farmacêutica como definida na
reivindicação 18 ou 19 e instruções para utilizar a composição para tratar um
paciente sofrendo de uma doença escolhida de obesidade, sarcopenia,
síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza

pós-cirúrgica e pós traumática e uma doença neuromuscular.

21. Composição farmacêutica acondicionada, caracterizada pelo fato de compreender uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 18 ou 19 e instruções para utilizar a composição para tratar um
5 paciente sofrendo de uma doença responsiva a modulação de uma ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética I, troponina esquelética T, músculo esquelético e sarcômero esquelético.

22. Método para tratar um paciente que tem uma doença
10 escolhida dentre obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós cirúrgica e pós-traumática e uma doença neuromuscular, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma
15 das reivindicações 1 a 17.

23. Método para tratar um paciente que tem uma doença responsiva à modulação de uma ou mais de miosina esquelética, actina esquelética, tromomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina esquelética 1, troponina esquelética T, músculo esquelético e sarcômero
20 esquelético, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

RESUMO

“PELO MENOS UMA ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE QUE TEM UMA DOENÇA”

São providas certas entidades químicas e métodos de uso para modular miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina esquelética C, troponina Esquelética I, troponina esquelética T e músculo esquelético, incluindo seus fragmentos e isoformas, bem como um sarcômero esquelético, e métodos de uso no tratamento da obesidade, sarcopenia, síndrome de emaciação, fragilidade, caquexia, espasmo muscular, fraqueza muscular pós cirúrgica e pós traumática, doença neuromuscular e outras indicações.