



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

(21) BR 112020018094-7 A2



(22) Data do Depósito: 07/03/2019

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

(54) Título: COMPOSTOS DE AMINOPIRAZINA DIOL COMO INIBIDORES DE PI3K- γ

(51) Int. Cl.: C07D 241/20; C07D 241/28; C07D 403/04; C07D 403/08; C07D 403/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2018 US 62/640,276; 15/10/2018 US 62/745,873; 23/07/2018 US 62/702,230.

(71) Depositante(es): INCYTE CORPORATION.

(72) Inventor(es): LIXIN SHAO; STACEY SHEPARD; ANDREW P. COMBS; NIKOO FALAHATPISHEH.

(86) Pedido PCT: PCT US2019021186 de 07/03/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/226213 de 28/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 04/09/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I): (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são inibidores de PI3K- γ úteis para o tratamento de distúrbios, tais como doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTOS DE AMINOPIRAZINA DIOL COMO INIBIDORES DE PI3K- γ ".

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção fornece compostos de aminopirazina diol que modulam a atividade de fosfoinositídeo 3-quinases-gama (PI3K γ) e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a atividade de PI3K γ incluindo, por exemplo, doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

FUNDAMENTOS

[002] As fosfoinositídeo 3-quinases (PI3Ks) pertencem a uma grande família de quinases de sinalização de lipídeos que fosforilam fosfoinositídeos na posição D3 do anel inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3Ks são divididas em três classes (classe I, II e III) de acordo com sua estrutura, regulação e especificidade de substrato. PI3Ks Classe I, que incluem PI3K α , PI3K β , PI3K γ e PI3K δ , são uma família de lipídios de especificidade dupla e proteínas quinases que catalisam a fosforilação de fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP₂) dando origem ao fosfatidilinosito-3,4,5-trifosfato (PIP₃). PIP₃ funciona como um segundo mensageiro que controla uma série de processos celulares, incluindo crescimento, sobrevivência, adesão e migração. Todas as quatro isoformas de PI3K classe I existem como heterodímeros compostos por uma subunidade catalítica (p110) e uma subunidade regulatória fortemente associada que controla sua expressão, ativação e localização subcelular. PI3K α , PI3K β , e PI3K δ se associam a uma subunidade reguladora conhecida como p85 e são ativados por fatores de crescimento e citocinas através de um mecanismo dependente de tirosina quinase (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) enquanto PI3K γ se associa a duas subunidades regulatórias (p101 e p84) e sua ativação é conduzida pela

ativação de receptores acoplados à proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160 (1):89-99). PI3K α e PI3K β são expressas de forma ubíqua. Em contraste, PI3K γ e PI3K δ são predominantemente expressas em leucócitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

[003] A expressão de PI3K γ é principalmente restrita ao sistema hematopoiético, embora também possa ser detectada em níveis mais baixos no endotélio, coração e cérebro. O knock-out de PI3K γ ou o knock-in de quinase inativa em camundongos são normais e férteis e não apresentam quaisquer fenótipos adversos evidentes. A análise no nível celular indica que PI3K γ é necessária para a produção de PtdINs (3,4,5) P3 induzida por ligante GPCR, quimiotaxia e explosão respiratória em neutrófilos. Macrófagos nulos para PI3K γ e células dendríticas exibem migração reduzida em direção a vários quimioatraentes. As células T deficientes em PI3K γ apresentam produção prejudicada de citocinas em resposta à estimulação anti-CD3 ou Con A. PI3K γ atuando a jusante do receptor A3A de adenosina é crítico para a desgranulação sustentada de mastócitos induzida por reticulação FC ϵ RI com IgE. PI3K γ também é essencial para a sobrevivência de eosinófilos (Ruckle et al., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, 5, 903-918)

[004] Devido ao seu padrão de expressão único e funções celulares, o papel potencial da PI3K γ em vários modelos de doenças autoimunes e inflamatórias foi investigado com ferramentas genéticas e farmacológicas. Em modelos de asma e alergia, camundongos PI3K $\gamma^{-/-}$ ou camundongos tratados com inibidor de PI3K γ apresentaram uma capacidade defeituosa de acumular reações de hipersensibilidade de contato e de hipersensibilidade do tipo retardada. Nestes modelos, PI3K γ mostrou ser importante para o recrutamento de neutrófilos e eosinófilos para as vias respiratórias e desgranulação de mastócitos (ver, *por*

exemplo Laffargue et al., *Immunity*, 2002, 16, 441-451; Prete et al., *The EMBO Journal*, 2004, 23, 3505-3515; Pinho et al., *L. Leukocyte Biology*, 2005, 77, 800-810; Thomas et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35, 1283-1291; Doukas et al., *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009, 328, 758-765).

[005] Em dois modelos de pancreatite aguda diferentes, a ablação genética de PI3K γ reduziu significativamente a extensão da lesão/necrose das células acinares e infiltração de neutrófilos sem qualquer impacto na função secretora de ácinos pancreáticos isolados (Lupia et al., *Am. J. Pathology*, 2004, 165, 2003-2011). Os camundongos PI3K $\gamma^{-/-}$ foram amplamente protegidos em quatro modelos diferentes de artrite reumatoide (CIA, α -CII-IA, transferência de soro K/BxN e TNF transgênico) e a inibição de PI3K γ suprimiu a progressão da inflamação articular e danos em modelos de CIA e α -CII-IA (ver, *por exemplo*, Camps et al., *Nat. Medicine*, 2005, 11, 939-943; Randis et al., *Eur. J. Immunol*, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., *FASB J.*, 2009, 4288-4298). No modelo de camundongo MRL-*lpr* de lúpus eritematoso sistêmico humano, a inibição de PI3K γ reduziu a glomerulonefrite e prolongou a vida útil (Barber et al., *Nat. Medicine*, 2005, 9, 933-935).

[006] Existem evidências que sugerem que a inflamação crônica devido à infiltração por células derivadas de mielóides é um componente chave na progressão de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) (Giri et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005, 289, C264-C276; El Khoury et al., *Nat. Med.*, 2007, 13, 432-438). De acordo com esta sugestão, a inibição de PI3K γ demonstrou atenuar a acumulação induzida por A β (1-40) de astrócitos ativados e microglia no hipocampo e prevenir os déficits cognitivos induzidos por peptídeo e disfunção sináptica em um modelo de camundongo de AD (Passos et al., *Brain Behav. Immun.* 2010, 24, 493-501). Também foi demonstrado que a deficiência ou inibição de PI3K γ atrasa o início e alivia os sintomas

da encefalomielite autoimune experimental em camundongos, um modelo de esclerose múltipla humana, que é outra forma de doença neurodegenerativa (ver, *por exemplo*, Rodrigues et al., *J. Neuroimmunol.* 2010, 222, 90-94; Berod et al., *Euro. J. Immunol.* 2011, 41, 833-844; Comerford et al., *PLOS one*, 2012, 7, e45095; Li et al., *Neuroscience*, 2013, 253, 89-99).

[007] A inflamação crônica foi formalmente reconhecida como uma das marcas registradas de muitos tipos diferentes de câncer. Consequentemente, os fármacos anti-inflamatórios seletivos representam uma nova classe de terapias anticâncer (Hanahan e Weinberg, *Cell*, 2011, 144, 646-674). Uma vez que foi relatado que PI3K γ é mediadora de vários processos inflamatórios, seu papel como um alvo de imuno-oncologia também foi investigado. Um estudo recente relatou que a deficiência de PI3K γ suprimiu o crescimento do tumor em modelos singênicos de câncer de pulmão, câncer de pâncreas e melanoma (LLC, PAN02 e B16). A deficiência ou inibição de PI3K γ também inibiu o crescimento do tumor em um modelo de câncer de mama espontâneo (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). Um outro estudo relatou que a deficiência de PI3K γ pode melhorar a inflamação e o crescimento do tumor em camundongos com câncer de cólon associado à colite (Gonzalez-Garcia et al., *Gastroenterology*, 2010, 138, 1373-1384). A análise mecanística detalhada indica que a infiltração tumoral por células mieloides CD11b⁺ pode causar inflamação protumorigênica nos locais do tumor e PI3K γ nas células mieloides é crítica na mediação da sinalização de vários quimioatraentes para trazer as células para o tumor (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). Outros estudos sugerem que PI3K γ também é necessária para a diferenciação de células mieloides não expostas em macrófagos M2 em locais de tumor. Os macrófagos M2 promovem o crescimento e a progressão do tumor secretando fatores

imunossupressores, como arginase 1, que esgota o microambiente de arginina do tumor, promovendo assim a morte de células T e inibição de células NK (Schmidt et al., *Cancer Res.* 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda et al., *Cancer Res.*, 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

[008] Além de seu papel potencial na promoção do microambiente protumorigênico, PI3K γ pode desempenhar um papel direto nas células cancerosas. Foi relatado que PI3K γ é necessária para a sinalização do oncogene *vGPCR* codificado por herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi e crescimento do tumor em um modelo de sarcoma de camundongo (Martin et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 805-813). Também foi sugerido que PI3K γ é necessária para o crescimento de T-ALL (Subramanjam et al., *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-472), células PDAC e HCC (Falasca e Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, 5, 1- 10). Além disso, em uma pesquisa de mutações condutoras (driver) no câncer de pâncreas, descobriu-se que o gene PI3K γ contém a mutação conduzida prevista (R839C) com a segunda maior pontuação entre o conjunto de genes não identificados anteriormente como um condutor no câncer pancreático (Carter et al., *Cancer Biol. Ther.* 2010, 10, 582-587).

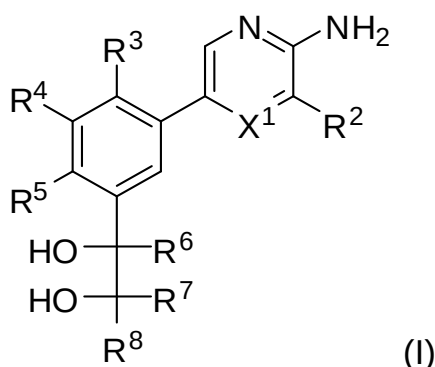
[009] Por fim, também foi relatado que a deficiência de PI3K γ oferece proteção a animais experimentais em diferentes modelos de doenças cardiovasculares. Por exemplo, a falta de PI3K γ reduziria a contração do músculo liso evocada pela angiotensão e, portanto, protegeria os camundongos da hipertensão induzida pela angiotensão (Vecchione et al., *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228). Em rigorosos modelos de infarto do miocárdio em animais, a inibição de PI3K γ forneceu cardioproteção potente, reduzindo o desenvolvimento do infarto e preservando a função do miocárdio (Doukas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871).

[0010] Por essas razões, existe a necessidade de desenvolver novos inibidores de PI3K γ que possam ser usados para o tratamento de

doenças como câncer, doenças autoimunes e doenças inflamatórias e cardíacas. Este pedido é direcionado a esta necessidade e a outras.

SUMÁRIO

[0011] A presente invenção se refere aos compostos *inter alia* de Fórmula (I):



ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que os membros constituintes são definidos neste documento.

[0012] A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0013] A presente invenção fornece ainda métodos de inibição de uma atividade de PI3Ky quinase compreendendo o contato da quinase com um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0014] A presente invenção fornece, ainda, métodos para tratar uma doença ou distúrbio associados com a expressão ou atividade anormal de quinase PI3Ky em um paciente pela administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0015] A presente invenção fornece ainda um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em qualquer um dos métodos descritos neste documento.

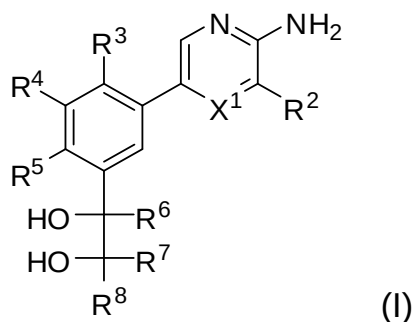
[0016] A presente invenção fornece ainda o uso de um composto

de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para uso em qualquer um dos métodos descritos neste documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Compostos

[0017] O presente pedido fornece, *inter alia*, compostos de Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

[0018] X^1 é N ou CR^1 ;

[0019] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH e NH_2 ;

[0020] R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, Cy, Cy- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOH)R^{b1}$, $C(=NCN)R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, SF_5 , $P(O)R^{f1}R^{g1}$, $OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, $P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$ e $BR^{j1}R^{k1}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila de R^2 são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0021] Cy é selecionado dentre C₆₋₁₄ arila, C₃₋₁₄ cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros e heterocicloalquila de 4-14 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0022] R³, R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, CN, OH, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino e C(O)NR^cR^d, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D;

[0023] R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)NR^{c3}(OR^{a3}), C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NOH)R^{b3}, C(=NCN)R^{b3} e C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, em que C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R⁶, R⁷, e R⁸ são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados; e em que a C₁₋₆ haloalquila de R⁶, R⁷, ou R⁸ é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de Y independentemente selecionados;

[0024] cada Y é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[0025] ou substituintes de R⁶ e R⁷, juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou

heterocicloalquila de 4-7 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0026] ou substituintes de R^7 e R^8 , juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam uma C_{3-10} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4-7 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0027] R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^c e R^d , são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[0028] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} ,

são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0029] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0030] cada R^{e1} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0031] cada R^{f1} e R^{g1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0032] cada R^{h1} e R^{i1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0033] cada R^{j1} e R^{k1} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0034] ou qualquer um de R^{j1} e R^{k1} ligado ao mesmo átomo B,

juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[0035] R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[0036] ou qualquer um de R^{c3} e R^{d3}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0037] cada R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0038] cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo,

C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOH)R^{b4}, C(=NCN)R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}, OS(O)₂R^{b4}, SF₅, P(O)R^{f4}R^{g4}, OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴), P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴) e BR^{j4}R^{k4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^A é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[0039] cada R^B é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)NR^{c2}(OR^{b2}), C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOH)R^{b2}, C(=NCN)R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2},

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}2}\text{R}^{\text{g}2}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}2})(\text{OR}^{\text{i}2})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}2})(\text{OR}^{\text{i}2})$, e $\text{BR}^{\text{j}2}\text{R}^{\text{k}2}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{B} é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{M} independentemente selecionados;

[0040] cada $\text{R}^{\text{a}2}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{c}2}$ e $\text{R}^{\text{d}2}$ é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de $\text{R}^{\text{a}2}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{c}2}$ e $\text{R}^{\text{d}2}$ são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{M} independentemente selecionados;

[0041] ou qualquer um de $\text{R}^{\text{c}2}$ e $\text{R}^{\text{d}2}$ ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{M} independentemente selecionados;

[0042] cada $\text{R}^{\text{e}2}$ é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6}

alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0043] cada R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0044] cada R^{h2} e Rⁱ² é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0045] cada R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[0046] ou qualquer um de R^{j2} e R^{k2} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[0047] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de

5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[0048] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[0049] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0050] cada R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0051] cada R^{h4} e Rⁱ⁴ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0052] cada R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[0053] ou qualquer um de R^{j4} e R^{k4} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0054] cada R^D é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{b5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOH)R^{b5}, C(=NCN)R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{c5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵) e BR^{j5}R^{k5}, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^D são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[0055] cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10

membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[0056] ou qualquer um de R^{c5} e R^{d5} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[0057] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0058] cada R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0059] cada R^{h5} e Rⁱ⁵ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de

5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0060] cada R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[0061] ou qualquer um de R^{j5} e R^{k5} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[0062] cada R^E é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)NR^{c6}(OR^{b6}), C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})R^{b6}, C(=NOH)R^{b6}, C(=NCN)R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{c6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}, OS(O)₂R^{b6}, SF₅, P(O)R^{f6}R^{g6}, OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶) e BR^{j6}R^{k6}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^E são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[0063] cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado

dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} e R^{d6} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[0064] ou qualquer um de R^{c6} e R^{d6} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[0065] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0066] cada R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0067] cada R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0068] cada R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0069] ou qualquer um de R^{j6} e R^{k6} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0070] cada R^G é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, NO_2 , SF_5 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquila; e

[0071] cada R^M é independentemente selecionado dentre H, D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-4} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6}

alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆
 alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino,
 aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino e di(C₁₋₆
 alquil)aminocarbonilamino.

[0072] Em algumas modalidades:

[0073] X¹ é N ou CR¹;

[0074] R¹ é selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, CN, OH e NH₂;

[0075] R² é selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, Cy, Cy-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)NR^{c1}(OR^{a1}), C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOH)R^{b1}, C(=NCN)R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}, NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}, OS(O)₂R^{b1}, SF₅, P(O)R^{f1}R^{g1}, OP(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹), P(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹) e BR^{j1}R^{k1}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila de R² são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A opcionalmente substituídos;

[0076] Cy é selecionado dentre C₆₋₁₄ arila, C₃₋₁₄ cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros e heterocicloalquila de 4-14 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0077] R³, R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, CN, OH, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, amino, C₁₋₆ alquilamino,

di(C₁₋₆ alquil)amino e C(O)NR^cR^d, em que o referido C₁₋₆ alquil pode ser opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D;

[0078] R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)NR^{c3}(OR^{a3}), C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NOH)R^{b3}, C(=NCN)R^{b3} e C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, em que C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados; e em que o referido C₁₋₆ haloalquila de R⁶, R⁷ ou R⁸ é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de Y independentemente selecionados;

[0079] cada Y é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[0080] ou substituintes de R⁶ e R⁷, juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4-7 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0081] ou substituintes de R⁷ e R⁸ juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4-7 membros, cada uma dos quais é opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0082] R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^c e R^d , são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M opcionalmente substituídos;

[0083] cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} , são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0084] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[0085] cada R^{e1} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0086] cada R^{f1} e R^{g1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0087] cada R^{h1} e R^{i1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0088] cada R^{j1} e R^{k1} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[0089] ou qualquer um de R^{j1} e R^{k1} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[0090] cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10

membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} e R^{d3} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0091] ou qualquer um de R^{c3} e R^{d3}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[0092] cada R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0093] cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOH)R^{b4}, C(=NCN)R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4},

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(=NCN)}\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$,
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$,
 $\text{OS(O)}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$, SF_5 , $\text{P(O)}\text{R}^{\text{f4}}\text{R}^{\text{g4}}$, $\text{OP(O)}(\text{OR}^{\text{h4}})(\text{OR}^{\text{i4}})$,
 $\text{P(O)}(\text{OR}^{\text{h4}})(\text{OR}^{\text{i4}})$ e $\text{BR}^{\text{j4}}\text{R}^{\text{k4}}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros,
 heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil-
 C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e
 (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{A} é opcionalmente
 substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{D}
 independentemente selecionados;

[0094] cada R^{B} é independentemente selecionado dentre D, halo,
 C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7}
 cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10
 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de
 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6}
 alquil-, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , NHOR^{a2} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c2}}(\text{OR}^{\text{b2}})$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{C(=NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C(=NOH)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C(=NCN)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(=NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(=NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(=NOH)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(=NCN)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$,
 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$,
 $\text{OS(O)}(\text{=NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$, SF_5 , $\text{P(O)}\text{R}^{\text{f2}}\text{R}^{\text{g2}}$, $\text{OP(O)}(\text{OR}^{\text{h2}})(\text{OR}^{\text{i2}})$,
 $\text{P(O)}(\text{OR}^{\text{h2}})(\text{OR}^{\text{i2}})$ e $\text{BR}^{\text{j2}}\text{R}^{\text{k2}}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros,
 heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil-
 C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e
 (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{B} é opcionalmente
 substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{M}
 independentemente selecionados;

[0095] cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M opcionalmente substituídos;

[0096] ou qualquer um de R^{c2} e R^{d2} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[0097] cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[0098] cada R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e

(heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[0099] cada R^{h2} e Rⁱ² é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00100] cada R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00101] ou qualquer um de R^{j2} e R^{k2} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00102] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00103] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou

heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00104] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00105] cada R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00106] cada R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00107] cada R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00108] ou qualquer um de R^{j4} e R^{k4} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00109] cada R^D é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila,

C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{b5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOH)R^{b5}, C(=NCN)R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{c5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵) e BR^{j5}R^{k5}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^D são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[00110] cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} e R^{d5} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[00111] ou qualquer um de R^{c5} e R^{d5} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^E independentemente selecionados;

[00112] cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00113] cada R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00114] cada R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00115] cada R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00116] ou qualquer um de R^{j5} e R^{k5} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00117] cada R^E é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5 , $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^E são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[00118] cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6}

são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[00119] ou qualquer um de R^{c6} e R^{d6} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[00120] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00121] cada R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00122] cada R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00123] cada R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00124] ou qualquer um de R^{j6} e R^{k6} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo

heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00125] cada R^G é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, NO₂, SF₅, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquila; e

[00126] cada R^M é independentemente selecionado dentre H, D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00127] Em algumas modalidades,

[00128] X¹ é N ou CR¹;

[00129] R¹ é selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, CN, OH e NH₂;

[00130] R² é selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆

haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, Cy, Cy-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)NR^{c1}(OR^{a1}), C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOH)R^{b1}, C(=NCN)R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NOH)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NCN)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}, NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}, OS(O)₂R^{b1}, SF₅, P(O)R^{f1}R^{g1}, OP(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹), P(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹) e BR^{j1}R^{k1}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila de R² são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00131] Cy é selecionado dentre C₆₋₁₄ arila, C₃₋₁₄ cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros e heterocicloalquila de 4-14 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00132] R³, R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, CN, OH, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino e C(O)NR^cR^d, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D;

[00133] R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OH, COOH e NH₂;

[00134] R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre H e C₁₋₆ alquila;

[00135] cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} , são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00136] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00137] cada R^{e1} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00138] cada R^{f1} e R^{g1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e

(heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00139] cada R^{h1} e Rⁱ¹ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00140] cada R^{j1} e R^{k1} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00141] ou qualquer um de R^{j1} e R^{k1} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00142] cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOH)R^{b4}, C(=NCN)R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}, OS(O)₂R^{b4}, SF₅, P(O)R^{f4}R^{g4}, OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴), P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴) e BR^{j4}R^{k4}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-

C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^A é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00143] cada R^B é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)NR^{c2}(OR^{b2}), C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOH)R^{b2}, C(=NCN)R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}, OS(O)₂R^{b2}, SF₅, P(O)R^{f2}R^{g2}, OP(O)(OR^{h2})(ORⁱ²), P(O)(OR^{h2})(ORⁱ²) e BR^{j2}R^{k2}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^B é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[00144] cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila,

C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[00145] ou qualquer um de R^{c2} e R^{d2} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[00146] cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00147] cada R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00148] cada R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00149] cada R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00150] ou qualquer um de R^{j2} e R^{k2} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00151] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00152] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00153] cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7}

cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00154] cada R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00155] cada R^{h4} e R^{i4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00156] cada R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00157] ou qualquer um de R^{j4} e R^{k4} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00158] cada R^D é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{b5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOH)R^{b5}$, $C(=NCN)R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,

$\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$,
 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$,
 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$,
 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}5}\text{R}^{\text{g}5}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}5})(\text{OR}^{\text{i}5})$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}5})(\text{OR}^{\text{i}5})$ e $\text{BR}^{\text{j}5}\text{R}^{\text{k}5}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{D} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

[00159] cada $\text{R}^{\text{a}5}$, $\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{R}^{\text{c}5}$ e $\text{R}^{\text{d}5}$ é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de $\text{R}^{\text{a}5}$, $\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{R}^{\text{c}5}$ e $\text{R}^{\text{d}5}$ são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

[00160] ou qualquer um de $\text{R}^{\text{c}5}$ e $\text{R}^{\text{d}5}$ ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

[00161] cada $\text{R}^{\text{e}5}$ é independentemente selecionado dentre H, OH,

CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00162] cada R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00163] cada R^{h5} e Rⁱ⁵ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00164] cada R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00165] ou qualquer um de R^{j5} e R^{k5} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00166] cada R^E é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6},

$C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$,
 $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$,
 $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$,
 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$,
 $NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$,
 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{c6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$,
 $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_5 , $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$,
 $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$ e $BR^{j6}R^{k6}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros,
 heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil-
 C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e
 (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^E são, cada um,
 opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^G
 independentemente selecionados;

[00167] cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado
 dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10}
 arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila
 de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-,
 (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10
 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros,
 heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil-
 C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e
 (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6}
 são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes
 de R^G independentemente selecionados;

[00168] ou qualquer um de R^{c6} e R^{d6} ligado ao mesmo átomo N,
 juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo
 heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7
 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou

heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[00169] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00170] cada R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00171] cada R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00172] cada R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

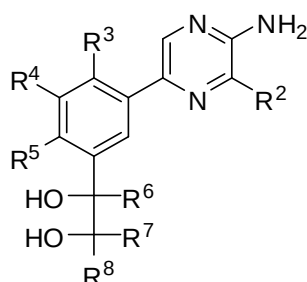
[00173] ou qualquer um de R^{j6} e R^{k6} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00174] cada R^G é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, NO_2 , SF_5 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10

membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquila; e

[00175] cada R^M é independentemente selecionado dentre H, D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

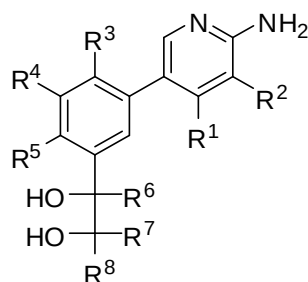
[00176] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00177] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00178] Em algumas modalidades, R^1 é H, D ou C_{1-6} alquila.

[00179] Em algumas modalidades, R^1 é H, D ou metila .

[00180] Em algumas modalidades, R^1 é H.

[00181] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros, heterocicloalquila de 4-14 membros, C_{6-14} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-14 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-14 membros)- C_{1-6} alquil-, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, CN, NO_2 , OH, COOH e NH_2 , em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros, heterocicloalquila de 4-14 membros, C_{6-14} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-14 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-14 membros)- C_{1-6} alquil- de R^2 são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00182] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, Cy, Cy- C_{1-6} alquil-, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, CN, NO_2 , OH, COOH e NH_2 , em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-14} arila, C_{3-14} cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros, heterocicloalquila de 4-14 membros, C_{6-14} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-14 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-14 membros)- C_{1-6} alquil- de R^2 são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3

ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00183] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre Cy, $Cy-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, e $C(O)OR^{a1}$; e Cy é selecionado dentre C_{3-14} cicloalquila, heteroarila de 5-14 membros e heterocicloalquila de 4-14 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00184] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $C(O)OR^{a1}$.

[00185] Em algumas modalidades, R^2 é Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

[00186] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

[00187] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

[00188] Em algumas modalidades, R^2 é Cy.

[00189] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, em que oR^{c1} é H; e R^{b1} e R^{d1} são, cada um, independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00190] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, em que o R^{c1} é H; e R^{d1} é selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00191] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; e cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10

membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00192] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00193] Em algumas modalidades, R² é C(O)NR^{c1}R^{d1}; cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00194] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

[00195] cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo,

oxo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila, CN, NO₂ e OR^{a4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila de R^A é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes de R^D independentemente selecionados.

[00196] Em algumas modalidades, R² é C(O)NR^{c1}R^{d1}; cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00197] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00198] cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila, CN, NO₂ e OR^{a4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila de R^A é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00199] cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H e C₁₋₆ alquila, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por CN, NO₂ ou OH; e

[00200] cada R^D é OH.

[00201] Em algumas modalidades, R² é C(O)NR^{c1}R^{d1}; e

[00202] R^{c1} é H; e

[00203] R^{d1} é selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil-, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00204] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00205] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; e

[00206] R^{c1} é H; e

[00207] R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila, em que o etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila de R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00208] ou, qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma uma azetidinila ou pirrolidinila, em que a azetidinila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00209] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; e

[00210] R^{c1} é H; e

[00211] R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila, em que a etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila de R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00212] ou, qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma uma azetidinila ou pirrolidinila, em que a azetidinila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00213] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[00214] R^{c1} é H;

[00215] R^{d1} é selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil-, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00216] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído

por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

[00217] cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN e OR^{a4} , em que a C_{1-6} alquila de R^A é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes de R^D independentemente selecionados.

[00218] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[00219] R^{c1} é H;

[00220] R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila, em que o etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila de R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00221] ou, qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma uma azetidinila ou pirrolidinila, em que a azetidinila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

[00222] cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN, e OH.

[00223] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[00224] R^{c1} é H;

[00225] R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-

ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila, em que a etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila de R^{d1} são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00226] ou, qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma uma azetidinila ou pirrolidinila, em que a azetidinila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

[00227] cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN e OH.

[00228] Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; R^{c1} é H; e R^{d1} é selecionado dentre 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptanila e tetra-hidropiranila.

[00229] Em algumas modalidades, R^2 é Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, em que o R^{c1} é H; e R^{b1} e R^{d1} são, cada um, independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00230] Em algumas modalidades, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 mem-

bro)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, de R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

[00231] cada R^A é independentemente selecionado dentre OH, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino e di(C₁₋₆ alquil)amino.

[00232] Em algumas modalidades, cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00233] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1}, ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00234] Em algumas modalidades, Cy é uma C₃₋₁₄ cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A

independentemente selecionados.

[00235] Em algumas modalidades, Cy é uma C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

[00236] Em algumas modalidades, Cy é uma C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00237] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 5-14 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00238] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00239] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00240] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 5 membros opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00241] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 5-14 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00242] Em algumas modalidades, Cy é uma heterocicloalquila de 4-14 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00243] Em algumas modalidades, Cy é uma heteroarila de 4-10 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00244] Em algumas modalidades, Cy é uma heterocicloalquila de 4-6 membros opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes

$\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, e $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{A} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 substituintes R^{D} independentemente selecionado;

[00250] cada $\text{R}^{\text{a}4}$, $\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{R}^{\text{c}4}$, e $\text{R}^{\text{d}4}$ é independentemente selecionado a partir de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de $\text{R}^{\text{a}4}$, $\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{R}^{\text{c}4}$, e $\text{R}^{\text{d}4}$ cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^{D} independentemente selecionado;

[00251] ou qualquer um de $\text{R}^{\text{c}4}$ e $\text{R}^{\text{d}4}$ ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{D} independentemente selecionados; e

[00252] cada R^{D} é independentemente selecionado a partir de D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6}

alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcóxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00253] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, e OS(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, e C₂₋₆ alquinila de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00254] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila, em que a C₁₋₆ alquila de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00255] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcóxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆

alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonil-amino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00256] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, CN, OR^{a4}, e NR^{c4}R^{d4}; em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, e C₂₋₆ alquinila de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00257] cada R^{a4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, em que a C₁₋₆ alquila de R^{a4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00258] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, e di(C₁₋₆ alquil)amino.

[00259] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.

[00260] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de metila e CD₃.

[00261] Em algumas modalidades, cada R^A é metila.

[00262] Em algumas modalidades, cada R^A é CD₃.

[00263] Em algumas modalidades, R² é selecionado de C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, e C₂₋₆ alquinila, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, e C₂₋₆ alquinila são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00264] Em algumas modalidades, R² é C₁₋₆ alquila, que é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados R^A.

[00265] Em algumas modalidades, R² é C₁₋₆ alquila.

- [00266] Em algumas modalidades, R^2 é propila.
- [00267] Em algumas modalidades, R^2 é C_{2-6} alquila, que é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados R^A .
- [00268] Em algumas modalidades, R^2 é C_{2-6} alquenila.
- [00269] Em algumas modalidades, R^2 é propenila ou butenila.
- [00270] Em algumas modalidades, R^2 é prop-1-enila ou but-1-enila.
- [00271] Em algumas modalidades, R^2 é C_{2-6} alquinila, que é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados.
- [00272] Em algumas modalidades, R^2 é etinila, propinila, butinila ou pentinila, em que a etinila é opcionalmente substituída por R^A e os grupos propinila, butinila e pentinila são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados.
- [00273] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de etinila, prop-1-inila, but-1-inila e pent-1-inila, em que a etinila é substituída por R^A , e a prop-1-inila, but-1-inila e pent-1-inila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados.
- [00274] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado de prop-1-inila, but-1-inila e pent-1-inila, em que prop-1-inila, but-1-inila e pent-1-inila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados.
- [00275] Em algumas modalidades, R^2 é etinila, em que a etinila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados.
- [00276] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-10} arila, C_{3-12} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-12 membros, em que o C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-12} cicloalquila, heteroarila

de 5-10 membros, e heterocicloalquila de 4-12 membros, são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00277] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-10} arila, C_{3-12} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-12 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-12 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-12} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-12 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-12 membros)- C_{1-6} alquil- são cada um opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^D independentemente selecionados, e em que a conexão de grupos C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-12} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquila de 4-12 membros)- C_{1-6} alquil- a R^2 (*por exemplo*, a um grupo alquinila de R^2) pode ocorrer através do anel acima mencionado ou do grupo alquil C_{1-6} .

[00278] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, CN, NO_2 , e OR^{a4} , em que o C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada um opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados.

[00279] Em algumas modalidades, cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[00280] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, CN,

NO₂, e OR^{a4}, em que o C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada um opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados; e

[00281] cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H e C₁₋₆alquila,

[00282] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, e OR^{a4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituídas por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados.

[00283] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado dentre metila, ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazopirazinila, hidroxila e metóxi, em que a ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila de imidazinila R^A são cada uma opcionalmente substituídas por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados.

[00284] Em algumas modalidades, cada R^D é independentemente selecionado de halo, C₁₋₆ alquila, CN, ciano-C₁₋₆ alquila, e OR^{a5}.

[00285] Em algumas modalidades, cada R^{a5} é independentemente selecionado dentre H e C₁₋₆ alquila.

[00286] Em algumas modalidades, cada R^D é independentemente selecionado de halo, C₁₋₆ alquila, CN, ciano-C₁₋₆ alquila, e OR^{a5}; e

[00287] cada R^{a5} é independentemente selecionado dentre H e C₁₋₆ alquila.

[00288] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, e OR^{a4}, em que o C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e

heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada um opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados; e cada R^D é independentemente selecionado a partir de halo, C_{1-6} alquila, CN, ciano- C_{1-6} alquila, e OR^{a5} .

[00289] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado dentre metila, ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazopirazinila, hidroxila e metóxi, em que a ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila de imidazinila R^A são cada uma opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados; e cada R^D é independentemente selecionado a partir de metila, ciano, cianometila e metóxi.

[00290] Em algumas modalidades, R^2 é C_{1-6} haloalquila.

[00291] Em algumas modalidades, R^2 é trifluorometila.

[00292] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado de C_{3-6} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C_{3-6} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados.

[00293] Em algumas modalidades, cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00294] Em algumas modalidades, cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros, em que a C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^{a4} e R^{b4} são

cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00295] Em algumas modalidades, R^{c4} e R^{d4} ligados ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00296] Em algumas modalidades, cada R^D é independentemente selecionado de OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, e fenila.

[00297] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado de C_{3-12} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-12 membros, em que a C_{3-12} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-12 membros são, cada um, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados; e

[00298] cada R^A é independentemente selecionado a partir de D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00299] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado de C_{3-6} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C_{3-6} cicloalquila e a heterocicloalquila de 4-7 membros de R^2 são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados; e

[00300] cada R^A é independentemente selecionado de C_{1-3} alquila, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-3} alquila de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00301] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado de C_{3-6}

cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C₃₋₆ cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados;

[00302] cada R^A é independentemente selecionado a partir de D, halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, C(O)R^{b4}, C(O)OR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} e S(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₆ cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00303] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros, em que a C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00304] Em algumas modalidades, R² é selecionado de C₃₋₆ cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C₃₋₆ cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados;

[00305] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, oxo, C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, C(O)R^{b4}, C(O)OR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, e S(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₆ cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00306] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros

e heterocicloalquila de 4-10 membros, em que a C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00307] R^{c4} e R^{d4} ligados ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00308] cada R^D é independentemente selecionado de OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, e fenila.

[00309] Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir de azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila, em que a azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila de R² são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00310] Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir de azetidinila e ciclobutila, em que a azetidinila e a ciclobutila de R² são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados.

[00311] Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir de azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila, em que o azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila de R² são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados; e

[00312] cada R^A é independentemente selecionado de oxo, C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, C(O)R^{b4}, C(O)OR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} e S(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros, de R^A são cada uma

opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00313] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila, em que o azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila de R^2 são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00314] cada R^A é independentemente selecionado de oxo, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00315] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados.

[00316] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir de azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila, em que o azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila de R^2 são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00317] cada R^A é independentemente selecionado de C_{1-3} alquila, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-3} alquila de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00318] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado

de H, C₁₋₆ alquila, fenila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que o C₁₋₆ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00319] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 4, 5, 6 ou 7 grupo heterocicloalquila de membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00320] cada R^D é independentemente selecionado de OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, e fenila.

[00321] Em algumas modalidades, R² é selecionado a partir de azetidinila e ciclobutila, em que a azetidinila e a ciclobutila de R² são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 R^A substituintes independentemente selecionados a partir de (1-metil-1H-pirazol-4-il) sulfonila, etilcarboxilato, oxo, ciclopropila, butila, acetila, ciclopropanocarbonila, fenila, metilfenila, dimetilfenila, pirindinila, tiazolila, trifluorometilfenila, cianofenila, hidroxifenila, oxo-hexa-hidropirrol[1,2-a]pirazina-2-ila, furan-2-carbonila, cianopirazinila e etoxifenila.

[00322] Em algumas modalidades, R³ é selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, CN, OH, e NH₂, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.

[00323] Em algumas modalidades, R³ é C₁₋₆ alquila, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.

[00324] Em algumas modalidades, R³ é metila ou CD₃.

[00325] Em algumas modalidades, R³ é metila.

- [00326] Em algumas modalidades, R^3 é CD_3 .
- [00327] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.
- [00328] Em algumas modalidades, R^4 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.
- [00329] Em algumas modalidades, R^4 é H.
- [00330] Em algumas modalidades, R^4 é D.
- [00331] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.
- [00332] Em algumas modalidades, R^5 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.
- [00333] Em algumas modalidades, R^5 é H.
- [00334] Em algumas modalidades, R^5 é D.
- [00335] Em algumas modalidades, R^4 e R^5 cada um H.
- [00336] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OH, $COOHeNH_2$, em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.
- [00337] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OH, $COOH$ e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.
- [00338] Em algumas modalidades, R^6 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que

C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 D.

[00339] Em algumas modalidades, R⁶ é metila.

[00340] Em algumas modalidades, R⁶ é CD₃.

[00341] Em algumas modalidades, R⁶ é H.

[00342] Em algumas modalidades, R⁶ é D.

[00343] Em algumas modalidades, R⁶ é C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é F, em que a haloalquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes Y independentemente selecionados, em que cada Y é independentemente selecionado a partir de D, halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila. Em outras modalidades, cada Y é independentemente selecionado a partir de halo e haloalquila C₁₋₆.

[00344] Em algumas modalidades, R⁶ é H, CH₂F, CHF₂ ou CF₃.

[00345] Em algumas modalidades, R⁶ é selecionado de CF₃, CCl₃, CF₂H, CCl₂H, CF₂Y, CCl₂Y, CFH₂, CClH₂, CFHY, CClHY, CF(Y)₂ e CCl(Y)₂.

[00346] Em algumas modalidades, R⁶ é selecionado de CF₃, CF₂H, CF₂Y, CFH₂, CFHY, e CF(Y)₂.

[00347] Em algumas modalidades, R⁶ é C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é F.

[00348] Em algumas modalidades, R⁶ é C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é Cl.

[00349] Em algumas modalidades, R⁶ é selecionado de CH₂F, CHF₂, CF₃ e CF₂CF₃.

[00350] Em algumas modalidades, R⁶ é CH₂F, CHF₂ ou CF₃.

[00351] Em algumas modalidades, R⁶ é CF₃.

[00352] Em algumas modalidades, R⁶ é CH₂F.

[00353] Em algumas modalidades, R⁶ é CHF₂.

[00354] Em algumas modalidades, R⁶ é CF₂CF₃.

[00355] Em algumas modalidades, R⁷ é selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquênica, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀

cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OH, COOH e NH₂.

[00356] Em algumas modalidades, R⁷ é selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, CN, NO₂, OH, COOH e NH₂.

[00357] Em algumas modalidades, R⁷ é H, D ou C₁₋₆ alquila.

[00358] Em algumas modalidades, R⁷ é metila ou etila.

[00359] Em algumas modalidades, R⁷ é CD₃.

[00360] Em algumas modalidades, R⁷ é H.

[00361] Em algumas modalidades, R⁷ é D.

[00362] Em algumas modalidades, R⁸ é selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OH, COOH e NH₂, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.

[00363] Em algumas modalidades, R⁸ é selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, CN, NO₂, OH, COOH e NH₂, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.

[00364] Em algumas modalidades, R⁸ é H, D ou C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D.

[00365] Em algumas modalidades, R⁸ é metila ou etila.

[00366] Em algumas modalidades, R⁸ é CD₃.

[00367] Em algumas modalidades, R⁸ é H.

[00368] Em algumas modalidades, R⁸ é D.

[00369] Em algumas modalidades, R⁷ e R⁸ são cada um H.

[00370] Em algumas modalidades, R^7 e R^8 , juntamente com o átomo de C ao qual eles estão ligados, formam uma ciclopropila ou ciclobutila.

[00371] Em algumas modalidades, R^7 e R^8 , junto com o átomo de C ao qual eles estão ligados, formam uma ciclopropila.

[00372] Em algumas modalidades, cada R^D é selecionado independentemente de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{b5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOH)R^{b5}, C(=NCN)R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{c5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), e BR^{j5}R^{k5}, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^D são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[00373] Em algumas modalidades, cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , e R^{d5} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila,

C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, e R^{d5} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados;

[00374] ou, qualquer R^{c5} e R^{d5} ligados ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 5 ou heteroarila de 6 membros ou grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^E independentemente selecionados.

[00375] Em algumas modalidades, cada R^E é independentemente selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)NR^{c6}(OR^{b6}), C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})R^{b6}, C(=NOH)R^{b6}, C(=NCN)R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{c6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}, OS(O)₂R^{b6}, SF₅, P(O)R^{f6}R^{g6}, OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), e BR^{j6}R^{k6}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila

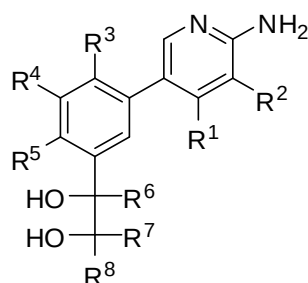
[00376] Em algumas modalidades, cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , e R^{d6} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , e R^{d6} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^G independentemente selecionados;

[00378] Em algumas modalidades, o composto é um composto de Fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

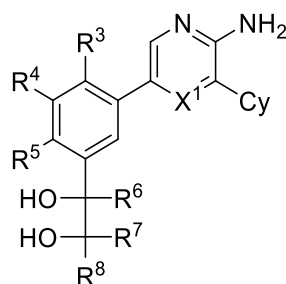
[00379] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

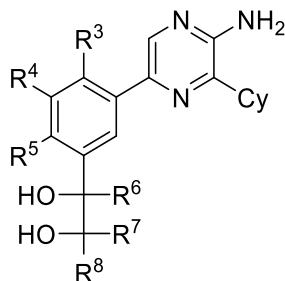
[00380] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (IV):



(IV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00381] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00382] Em algumas modalidades, X¹ é N ou CR¹;

[00383] R¹ é H, D ou C₁₋₆ alquila;

[00384] R^2 é Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

[00385] Cy é heteroarila de 5-14 membros, que é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00386] R^3 , R^4 , e R^5 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 D;

[00387] R^6 , R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D;

[00388] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, e $OS(O)_2R^{b4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00389] cada R^{b1} , R^{c1} , e R^{d1} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7}

cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{b1} , R^{c1} , e R^{d1} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00390] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00391] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados; e

[00392] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-7}

cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00393] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é Cy.

[00394] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é C(O)NR^{c1}R^{d1}.

[00395] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é NR^{c1}C(O)R^{b1}.

[00396] Em algumas modalidades,

[00397] X¹ é N ou CR¹;

[00398] R¹ é H, D ou C₁₋₆ alquila;

[00399] R² é Cy, C(O)NR^{c1}R^{d1} ou NR^{c1}C(O)R^{b1};

[00400] Cy é heteroarila de 5-6 membros, que é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00401] R³, R⁴, e R⁵ são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, CN, OH, e NH₂, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D;

[00402] R⁶, R⁷ e R⁸ são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆

haloalquila, CN, OH, e NH₂, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 D;

[00403] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, e OS(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00404] cada R^{b1}, R^{c1}, e R^{d1} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{b1}, R^{c1}, e R^{d1} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00405] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado

de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00406] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados; e

[00407] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcóxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00408] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4} e R^D são como definidos acima, e R² é Cy.

[00409] Em algumas modalidades, os grupos X^1 , R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , Cy , R^A , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , e R^D são como definidos acima, e R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

[00410] Em algumas modalidades, os grupos X^1 , R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , Cy , R^A , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , e R^D são como definidos acima, e R^2 é $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

[00411] Em algumas modalidades:

[00412] X^1 é N ou CH;

[00413] R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[00414] cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00415] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00416] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, CN, NO_2 , e OR^{a4} , em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6} alquinila de R^A é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00417] cada R^{a4} é independentemente selecionado a partir de H e

C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por CN, NO₂ ou OH;

[00418] cada R^D é OH;

[00419] cada R³, R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado de H, D, halo, CN, OH, C₁₋₃ alquila, e C₁₋₃ haloalquila, em que a C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D; e

[00420] cada R⁶, R⁷, e R⁸ é independentemente selecionado de H, D, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00421] Em algumas modalidades:

[00422] X¹ é N;

[00423] R² é C(O)NR^{c1}R^{d1};

[00424] R^{c1} é H;

[00425] R^{d1} é selecionado a partir de etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila, em que o etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclo-hexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila e tianila de R^{d1} é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00426] ou, qualquer R^{c1} e R^{d1}, ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um azetidinila ou pirrolidinila, em que a azetidinila ou pirrolidinila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00427] cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH₂F, CHF₂, CF₃, -OCH₃, -CH₂OH, CN e OH;

[00428] R³ é selecionado a partir de H, metila e CD₃.

- [00429] R^4 e R^5 são cada um H;
- [00430] R^6 é selecionado de CH_2F , CHF_2 , e CF_3 ; e
- [00431] R^7 e R^8 são cada um H.
- [00432] Em algumas modalidades:
- [00433] X^1 é N ou CH;
- [00434] R^2 é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6} alquinila, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6} alquinila são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;
- [00435] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, CN, NO_2 , e OR^{a4} , em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados;
- [00436] cada R^{a4} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-6} alquila;
- [00437] cada R^D é independentemente selecionado a partir de halo, C_{1-6} alquila, CN, ciano- C_{1-6} alquila, e OR^{a5} ;
- [00438] cada R^{a5} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-6} alquila;
- [00439] cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente selecionado de H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alquila, e C_{1-3} haloalquila, em que o C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D; e
- [00440] cada R^6 , R^7 , e R^8 é independentemente selecionado de H, D, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila.
- [00441] Em algumas modalidades:
- [00442] X^1 é N ou CH;
- [00443] R^2 é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6} alquinila, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6}

alquinila são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00444] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, CN, NO_2 , e OR^{a4} , em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados;

[00445] cada R^{a4} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-6} alquila;

[00446] cada R^D é independentemente selecionado de halo, C_{1-6} alquila, CN, ciano- C_{1-6} alqui, e OR^{a5} ;

[00447] cada R^{a5} é independentemente selecionado de H e C_{1-6} alquila;

[00448] R^3 é selecionado de H e C_{1-6} alquila;

[00449] R^4 é selecionado de H e C_{1-6} alquila;

[00450] R^5 é selecionado de H e C_{1-6} alquila;

[00451] R^6 é um C_{1-3} haloalquila, em que cada halogênio da C_{1-3} haloalquila é independentemente selecionado a partir de F e Cl; e

[00452] cada R^7 e R^8 é independentemente selecionado a partir de H, D, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila.

[00453] Em algumas modalidades:

[00454] X^1 é N;

[00455] R^2 é selecionado a partir de trifluorometila, propila, propenila, etinila, propinila, butinila e pentinila, em que a etinila é opcionalmente substituída por R^A , e os grupos propinila, butinila e pentinila são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados;

[00456] cada R^A é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heteroci-

cloalquila de 4-10 membros, e OR^{a4} , em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados;

[00457] cada R^{a4} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-6} alquila;

[00458] cada R^D é independentemente selecionado de halo, C_{1-6} alquila, CN, ciano- C_{1-6} alquila, e OR^{a5} ;

[00459] cada R^{a5} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-6} alquila;

[00460] R^3 é C_{1-6} alquila;

[00461] R^4 é H;

[00462] R^5 é H;

[00463] R^6 é um C_{1-3} haloalquila, em que cada halogênio da C_{1-3} haloalquila é independentemente selecionado de F e Cl;

[00464] R^7 é H; e

[00465] R^8 é H.

[00466] Em algumas modalidades:

[00467] X^1 é N;

[00468] R^2 é selecionado a partir de trifluorometila, propila, propenila, etinila, propinila, butinila e pentinila, em que a etinila é opcionalmente substituída por R^A , e os grupos propinila, butinila e pentinila são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos R^A independentemente selecionados;

[00469] cada R^A é independentemente selecionado dentre metila, ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazopirazinila, hidroxila e metóxi, em que a ciclopropila, pirazolila, imidazolila, fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila de imidazinil R^A são cada uma opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos R^D independentemente selecionados;

- [00470] cada R^D é independentemente selecionado de metila, ciano, cianometila e metóxi;
- [00471] R^3 é C_{1-6} alquila;
- [00472] R^4 é H;
- [00473] R^5 é H;
- [00474] R^6 é CHF_2 ou CF_3 ;
- [00475] R^7 é H; e
- [00476] R^8 é H.
- [00477] Em algumas modalidades:
- [00478] X^1 é N ou CH;
- [00479] R^2 é selecionado de C_{3-12} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-12 membros, em que a C_{3-12} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-12 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;
- [00480] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $S(O)_2R^{b4}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-6} cicloalquila, e heteroarila de 5-10 membros de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;
- [00481] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros, em que a C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros e heterocicloalquila de 4-10 membros de R^{a4} e R^{b4} são cada uma opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;
- [00482] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 4, 5, 6 ou 7 grupo heterocicloalquila de membros é opcionalmente

substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00483] cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente selecionado de H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alquila, e C_{1-3} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D; e

[00484] cada R^6 , R^7 e R^8 é independentemente selecionado de H, D, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00485] Em algumas modalidades:

[00486] X^1 é N ou CH;

[00487] R^2 é selecionado de C_{3-6} cicloalquila e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C_{3-6} e heterocicloalquila de 4-7 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes R^A ;

[00488] cada R^A é independentemente selecionado de C_{1-3} alquila, $C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, e $S(O)_2R^{b4}$, em que o C_{1-3} alquila de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00489] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila de 5-7 membros e heterocicloalquila de 4-7 membros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00490] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 4, 5, 6 ou 7 grupo heterocicloalquila de membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00491] cada R^D é independentemente selecionado de OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila e fenila;

- [00492] R^3 é selecionado de H, metila e CD_3 ;
- [00493] R^4 e R^5 são cada um H;
- [00494] R^6 é selecionado a partir de CH_2F , CHF_2 , e CF_3 ; e
- [00495] R^7 e R^8 são cada um H.
- [00496] Em algumas modalidades:
- [00497] X^1 é N;
- [00498] R^2 é selecionado a partir de azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazinila, em que a azetidinila, ciclobutila, piperazinila e hexa-hidropirrolo [1,2-a] pirazinila de R^2 são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionado a partir de (1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonila, etilcarboxilato, oxo, ciclopropila, butila, acetila, ciclopropanocarbonila, fenila, metilfenila, dimetilfenila, pirindinila, tiazolila, trifluorometilfenila, cianofenila, cianofenila, hidroximetila, hidroximetila, hidroximetila, oxo-hexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazina-2-ila, furan-2-carbonila, cianopirazinila e etoxifenila;
- [00499] R^3 é selecionado de H, metila e CD_3 ;
- [00500] R^4 e R^5 são cada um H;
- [00501] R^6 é selecionado de CH_2F , CHF_2 , e CF_3 ; e
- [00502] R^7 e R^8 são cada um H.
- [00503] Em algumas modalidades,
- [00504] X^1 é N ou CR^1 ;
- [00505] R^1 é H;
- [00506] R^2 é Cy, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ou $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;
- [00507] Cy é heteroarila de 5 membros, que é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;
- [00508] R^3 , R^4 , e R^5 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é

opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00509] R^6 , R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00510] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, e $OS(O)_2R^{b4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00511] cada R^{b1} , R^{c1} , e R^{d1} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-

de R^{b1} , R^{c1} , e R^{d1} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00512] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (Heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00513] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 5 ou Heteroarila de 6 membros ou grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00514] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquila, C_{2-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-4} alcóxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino,

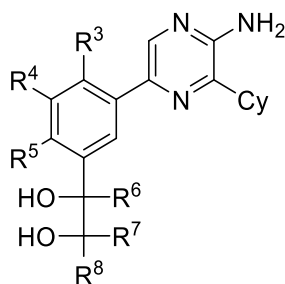
aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00515] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é Cy.

[00516] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é C(O)NR^{c1}R^{d1}.

[00517] Em algumas modalidades, os grupos X¹, R¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Cy, R^A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, e R^D são como definidos acima, e R² é NR^{c1}C(O)R^{b1}.

[00518] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00519] X¹ é N ou CR¹;

[00520] R¹ é H, D ou C₁₋₆ alquila;

[00521] Cy é heteroarila de 5-14 membros, que é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00522] R³, R⁴, e R⁵ são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, CN, OH, e NH₂, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00523] R⁶, R⁷ e R⁸ são cada um independentemente selecionado a

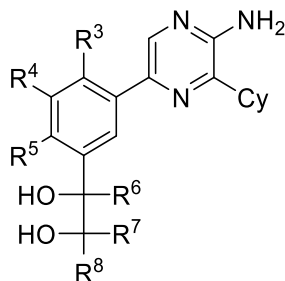
partir de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, CN, OH, e NH₂, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00524] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, e OS(O)₂R^{b4}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00525] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00527] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00528] Em algumas modalidades, o composto é um composto da
Fórmula (V):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00530] R¹ é H, D ou C₁₋₆ alquila;

[00531] Cy é heteroarila de 5-6 membros, que é opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00532] R^3 , R^4 , e R^5 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00533] R^6 , R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00534] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, e $OS(O)_2R^{b4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

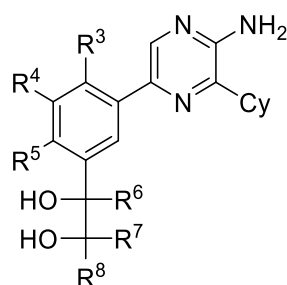
[00535] cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7

membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00536] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00537] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-4} alcóxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino, e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[00538] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00539] X^1 é N ou CR^1 ;

[00540] R^1 é H;

[00541] Cy é heteroarila de 5 membros, que é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00542] R^3 , R^4 , e R^5 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00543] R^6 , R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, OH, e NH_2 , em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00544] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, e $OS(O)_2R^{b4}$, em que o

C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

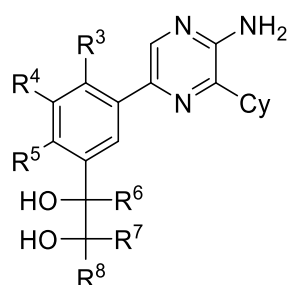
[00545] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-6 membros, heterocicloalquila de 4-7 membros, fenil-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-6 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-7 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00546] ou, qualquer R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo de N, juntamente com o átomo de N ao qual eles estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo de 5 ou Heteroarila de 6 membros ou grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00547] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquilthio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆

alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxycarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00548] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00549] Cy é selecionado a partir de heteroarila de 5 membros, que é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00550] R³ é C₁₋₆ alquila, que é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 D;

[00551] R⁴ e R⁵ são cada um independentemente H, D ou C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00552] R⁶ é H, D, C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é F, em que o haloalquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes Y independentemente selecionados, em que cada substituinte Y é independentemente selecionado a partir de D, halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila;

[00553] R⁷ e R⁸ são cada um independentemente H, D ou C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

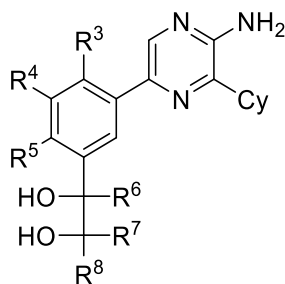
[00554] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆

alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, e OS(O)₂R^{b4}, em que a C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, e C₂₋₆ alquinila de R^A são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00555] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila, em que a C₁₋₆ alquila de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada uma opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00556] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquilthio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

[00557] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00558] Cy é selecionado a partir de heteroarila de 5 membros, que é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00559] R³ é C₁₋₆ alquila, que é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 D;

[00560] R⁴ e R⁵ são cada um independentemente H, D ou C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

[00561] R⁶ é H, D, C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é F, em que o haloalquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes Y independentemente selecionados, em que cada substituinte Y é independentemente selecionado a partir de D, halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila;

[00562] R⁷ e R⁸ são cada um independentemente H, D ou C₁₋₆ alquila, em que a C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 D;

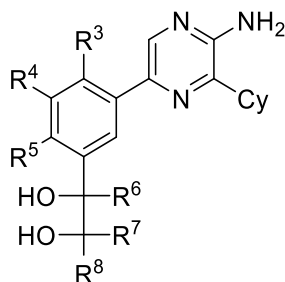
[00563] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, CN, OR^{a4}, e NR^{c4}R^{d4}; em que a C₁₋₆ alquila de R^A são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00564] cada R^{a4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, D, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila, em que a C₁₋₆ alquila de R^{a4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^D independentemente selecionados; e

[00565] cada R^D é independentemente selecionado de D, OH, CN,

halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, e di(C₁₋₆ alquil)amino.

[00566] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00567] Cy é selecionado a partir de:

, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00568] R³ é metila ou CD₃;

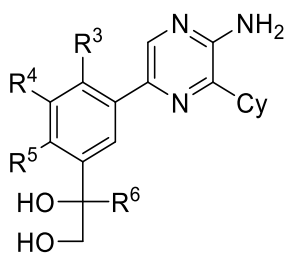
[00569] R⁴ e R⁵ são cada um H;

[00570] R⁶ é C₁₋₆ haloalquila, em que cada halogênio é F;

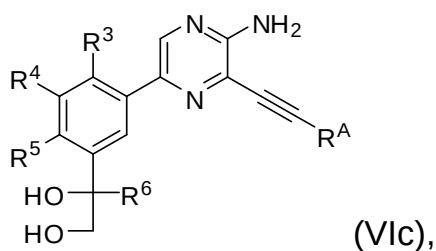
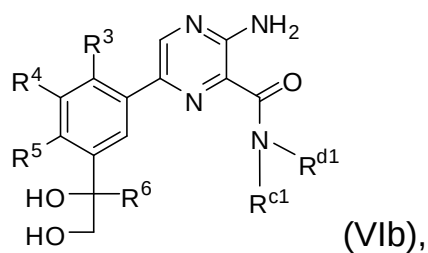
[00571] R⁷ e R⁸ são cada um H; e

[00572] cada R^A é metila ou CD₃.

[00573] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (VI), (VIb), ou (VIc):

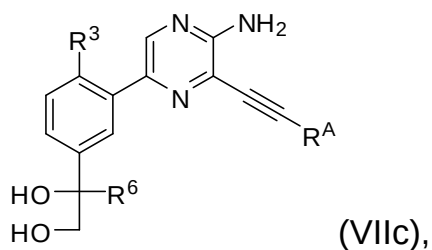
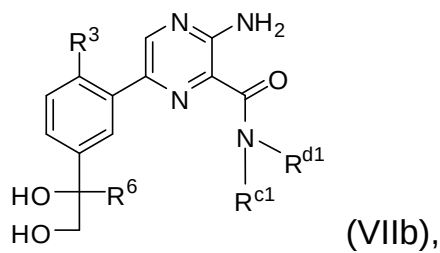
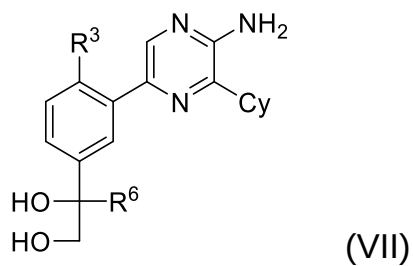


(VI),



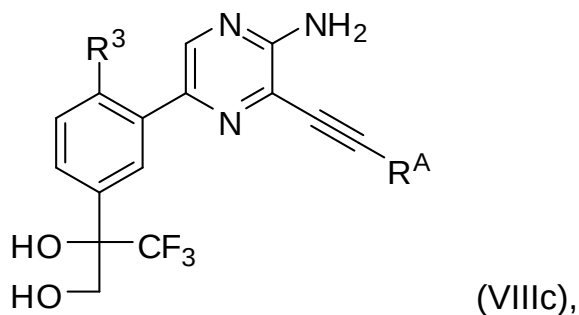
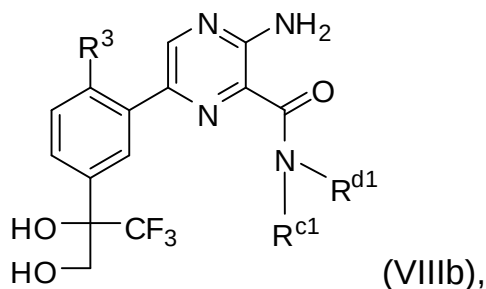
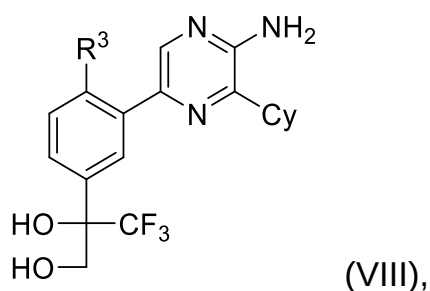
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00574] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (VII), (VIIb), ou (VIIc):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00575] Em algumas modalidades, o composto é um composto de Fórmula (VIII), (VIIIb) ou (VIIIc):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00576] Em algumas modalidades, o composto é selecionado dentre:

[00577] 2-(3-(5-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1*H*-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

[00578] 2-(3-(5-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

[00579] 2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

[00580] 2-(3-(5-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

[00581] 2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

[00582] 2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

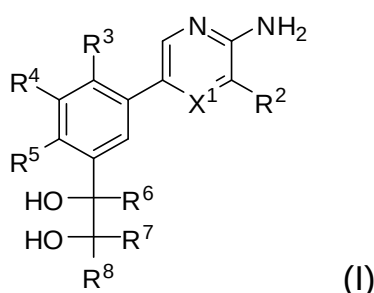
- [00583] 2-(3-(5-amino-6-(3-metilisotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00584] 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00585] 2-(3-(5-amino-6-(2-metiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00586] 2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00587] 2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00588] 2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00589] (2-(3-(5-Amino-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00590] 2-(3-(5-Amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00591] 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00592] 3-amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00593] 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00594] 3-amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxibutan-2-il)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00595] 2-(3-(5-amino-6-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol;
- [00596] 2-(3-(5-amino-6-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol;
- [00597] 3-amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidróxi-3-metilbutan-2-il)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;

- [00598] 2-(3-(5-amino-6-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)azetidin-3-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;
- [00599] (3-(3-amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)ciclobutil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;
- [00600] 3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-cianociclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00601] 3-amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclo-hexil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00602] 3-amino-*N*-((*trans*)-3-hidroxitetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00603] 3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00604] 3-amino-*N*-((1*s*,3*R*)-3-hidróxi-1-metilciclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00605] (*S*)-3-amino-*N*-(4-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00606] (*S*)-3-amino-*N*-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00607] 3-amino-*N*-((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00608] (*S*)-3-amino-*N*-(2-ciano-2-metilpropil)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00609] (*S*)-3-amino-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00610] 3-amino-*N*-((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

- [00611] (S)-3-amino-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00612] 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclo-hexil)pirazina-2-carboxamida;
- [00613] 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclo-hexil)pirazina-2-carboxamida;
- [00614] (S)-3-amino-*N*-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00615] (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00616] (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00617] 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-((S)-1-hidroxipropan-2-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00618] 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida;
- [00619] (3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)((*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
- [00620] (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-isopropilpirazina-2-carboxamida;
- [00621] 3-amino-*N*-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida;
- [00622] 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(3-metiltetra-hidrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida; e
- [00623] 2-(3-(5-amino-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropana-1,2-diol;
- [00624] ou um enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo;
- [00625] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o composto é o (S)-enantiômero de um dos compostos anteriores ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo. Em algumas modalidades, o composto é o (*R*)-enantiômero de um dos compostos anteriores ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a invenção inclui todos os estereoisômeros dos compostos mencionados acima.

[00626] Em algumas modalidades, o composto é um composto da Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

[00627] X^1 é N ou CR^1 ;

[00628] R^1 é selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH, e NH_2 ;

[00629] R^2 é selecionado de $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[00630] R^3 , R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, e $C(O)NR^cR^d$, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D;

[00631] R^6 , R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionado a partir de H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$, e $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila,

C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R⁶, R⁷, e R⁸ são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados; e em que a C₁₋₆ haloalquila de R⁶, R⁷, ou R⁸ é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes Y independentemente selecionados;

[00632] cada Y é independentemente selecionado de D, halo, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ haloalquila;

[00633] ou substituintes R⁶ e R⁷, juntamente com os átomos do anel ao qual estão ligados, formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4-7 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^B independentemente selecionados;

[00634] ou substituintes R⁷ e R⁸, junto com os átomos do anel ao qual eles estão ligados, formam uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4-7 membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^B independentemente selecionados;

[00635] R^c e R^d são cada um independentemente selecionado a partir de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^c e R^d, são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes

R^M independentemente selecionados;

[00636] cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^A independentemente selecionados;

[00637] ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

[00638] cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , e R^{d3} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , e R^{d3} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^B independentemente selecionados;

[00639] ou qualquer um de R^{c3} e R^{d3} , ligado ao mesmo átomo N,

juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

[00640] cada R^{e3} é independentemente selecionado de H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00641] cada R^A é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, e $BR^{j4}R^{k4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A é opcionalmente

substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00642] cada R^B é independentemente selecionado de D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, e $BR^{j2}R^{k2}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^B é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^M independentemente selecionados;

[00643] cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , e R^{d2} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e

(heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, e R^{d2} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^M independentemente selecionados;

[00644] ou qualquer um de R^{c2} e R^{d2} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

[00645] cada R^{e2} é independentemente selecionado de H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00646] cada R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00647] cada R^{h2} e Rⁱ² é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00648] cada R^{j2} e R^{k2} é independentemente selecionado de OH, C₁₋₆ alcóxi, e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00649] ou qualquer um de R^{j2} e R^{k2} ligado ao mesmo átomo B,

juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00650] cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, e R^{d4} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^D independentemente selecionados;

[00651] ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

[00652] cada R^{e4} é independentemente selecionado a partir de H, OH, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00653] cada R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆

alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00654] cada R^{h4} e Rⁱ⁴ é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00655] cada R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado de OH, C₁₋₆ alcóxi, e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00656] ou qualquer um de R^{j4} e R^{k4} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00657] cada R^D é independentemente selecionado de H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{b5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOH)R^{b5}, C(=NCN)R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{c5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5},

$\text{OS(O)(=NR}^{\text{e5}}\text{)R}^{\text{b5}}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$, SF_5 , $\text{P(O)R}^{\text{f5}}\text{R}^{\text{g5}}$, $\text{OP(O)(OR}^{\text{h5}}\text{)(OR}^{\text{i5}}\text{)}$, $\text{P(O)(OR}^{\text{h5}}\text{)(OR}^{\text{i5}}\text{)}$, e $\text{BR}^{\text{j5}}\text{R}^{\text{k5}}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{D} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{E} independentemente selecionados;

[00658] cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , e R^{d5} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , e R^{d5} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{E} independentemente selecionados;

[00659] ou qualquer um dentre R^{c5} e R^{d5} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

[00660] cada R^{e5} é independentemente selecionado de H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7}

cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00661] cada R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00662] cada R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

[00663] cada R^{j5} e R^{k5} é independentemente selecionado dentre OH, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} haloalcóxi;

[00664] ou qualquer um de R^{j5} e R^{k5} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00665] cada R^E é independentemente selecionado de H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6}$,

NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{c6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}, OS(O)₂R^{b6}, SF₅, P(O)R^{f6}R^{g6}, OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), e BR^{j6}R^{k6}, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^E são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[00666] cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, e R^{d6} é independentemente selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, e R^{d6} são cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^G independentemente selecionados;

[00667] ou qualquer um dentre R^{c6} e R^{d6} ligados ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^G independentemente selecionados;

[00668] cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH,

CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00669] cada R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, 5-heteroarila de 10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00670] cada R^{h6} e Rⁱ⁶ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

[00671] cada R^{j6} e R^{k6} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

[00672] ou qualquer um dentre Rⁱ⁶ e R^{k6} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00673] cada R^G é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, NO₂, SF₅, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroarila de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquila de 4-10 membros) -C₁₋₆ alquila; e

[00674] cada R^M é independentemente selecionado dentre H, D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila de 5-10 membros, heterocicloalquila de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquila de 4-10 membros)- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-4} alcóxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino, e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[00675] É ainda reconhecido que determinadas características da invenção, que são, para clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, também podem ser fornecidas em combinação em uma única modalidade. Em contrapartida, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

[00676] Em vários lugares do presente relatório descritivo, substituintes de ligação divalente são descritos. Pretende-se especificamente que cada substituinte de ligação divalente inclua as formas direta e reversa do substituinte de ligação. Por exemplo, -NR (CR'R'')_n- inclui -NR (CR'R'')_n- e -(CR'R'')_nNR-. Onde a estrutura requer claramente um grupo de ligação, as variáveis de Markush listadas para este grupo são entendidas como sendo grupos de ligação.

[00677] O termo "de n membros", em que n é um número inteiro,

normalmente descreve o número de átomos formadores de anel em uma porção em que o número de átomos formadores de anel é n . Por exemplo, piperidinila é um exemplo de um anel heterocicloalquila de 6 membros, pirazolil é um exemplo de um anel de heteroarila de 5 membros, piridil é um exemplo de um anel heteroarila de 6 membros, 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquila de 10 membros.

[00678] Conforme utilizada neste documento, a expressão "opcionalmente substituído" significa não substituído ou substituído. Os substituintes são selecionados independentemente, e a substituição pode estar em qualquer posição quimicamente acessível. Conforme usado neste documento, o termo "substituído" significa que um átomo de hidrogênio é removido e substituído por um substituinte. Um único substituinte divalente, *por exemplo*, oxo, pode substituir dois átomos de hidrogênio. Deve ser entendido que a substituição em um dado átomo é limitada pela valência.

[00679] Conforme usado neste documento, a expressão "cada 'variável' é independentemente selecionada dentre" significa substancialmente o mesmo que em que "em cada ocorrência, 'variável' é selecionada dentre".

[00680] Ao longo das definições, o termo " C_{n-m} " indica um intervalo que inclui os valores das extremidades, em que n e m são números inteiros e indicam o número de carbonos. Exemplos incluem C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-6} e similares.

[00681] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquil", empregado isoladamente ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo de hidrocarboneto saturado que pode ser de cadeia linear ou ramificada, tendo n a m átomos de carbono. Exemplos de porções de alquil incluem, mas não estão limitados a, grupos químicos como metila (Me), etila (Et), n -propila (n -Pr), isopropila (iPr), n -butila, *terc*-

butila, isobutila, sec-butila; homólogos maiores, como 2-metil-1-butila, *n*-pentila, 3-pentila, *n*-hexila, 1,2,2-trimetilpropila e similares. Em algumas modalidades, o grupo alquila contém de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, ou de 1 a 2 átomos de carbono.

[00682] Conforme utilizado neste documento, " C_{n-m} alquenila" se refere a um grupo alquila com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e com *n* a *m* carbonos. Exemplos de alquenila incluem, mas não estão limitados a, etenila, *n*-propenila, isopropenila, *n*-butenila, sec-butenila e similares. Em algumas modalidades, a porção de alquênil contém 2 a 6, de 2 a 4, ou 2 a 3 átomos de carbono.

[00683] Conforme utilizado neste documento, " C_{n-m} alquinila" refere-se a um grupo alquila com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e com *n* a *m* carbonos. Exemplos de grupos alquinila incluem, mas não estão limitados a, etinila, propin-1-ila, propin-2-ila e similares. Em algumas modalidades, a porção de alquinila contém 2 a 6, de 2 a 4, ou 2 a 3 átomos de carbono.

[00684] Conforme utilizado neste documento, o termo "alcóxi C_{n-m} ", utilizado isoladamente ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo de fórmula -O-alquila, onde o grupo alquila tem de *n* a *m* carbonos. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não está limitado a, metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, *n*-propóxi e isopropóxi), butóxi (por exemplo, *n*-butóxi, *terc*-butóxi) e similares. Em algumas modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00685] Conforme utilizado neste documento, o termo "amino" refere-se a um grupo de fórmula $-NH_2$.

[00686] Conforme utilizado neste documento, o termo "arila", utilizado por si só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático, o qual pode ser monocíclico ou policíclico (por exemplo, possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). O termo

"C_{n-m} arila"; refere-se a um grupo arila possuindo de n a m átomos de carbono de anel. Os grupos arila incluem, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, indanila, indenila e similares. Em algumas modalidades, os grupos arila têm de 5 a 14 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo arila possui de 5 a 10 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo arila é fenila ou naftila. Em algumas modalidades, a arila é fenila.

[00687] Conforme utilizado neste documento, "halo" refere-se a F, Cl, Br ou I. Em algumas modalidades, halo é F, Cl ou Br. Em algumas modalidades, um halo é F ou Cl. Em algumas modalidades, um halo é F. Em algumas modalidades, um halo é Cl.

[00688] Conforme utilizado neste documento, "C_{n-m} haloalcóxi" refere-se a um grupo de fórmula -O-haloalquil com n a m átomos de carbono. Grupos haloalcóxi exemplificativos incluem OCF₃ e OCHF₂. Em algumas modalidades, o grupo haloalcóxi é apenas fluorado. Em algumas modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00689] Conforme utilizado neste documento, o termo "C_{n-m} haloalquil", empregado por si só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo alquil possuindo de um átomo de halogênio a 2s +1 átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes, onde "s" é o número de átomos de carbono no grupo alquila, em que o grupo alquil tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo haloalquil é apenas fluorado. Em algumas modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de grupos haloalquil incluem CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ e similares.

[00690] Conforme utilizado neste documento, o termo "C_{n-m} alquilamino" refere-se a um grupo de fórmula -NH(alquil), em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas

modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00691] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alcóxicarbonila" refere-se a um grupo de fórmula $-C(O)O$ -alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00692] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquilcarbonila" refere-se a um grupo de fórmula $-C(O)O$ -alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquil possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00693] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquilcarbonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $-NHC(O)$ -alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00694] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alcóxicarbonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $NHC(O)O(C_{n-m}$ alquila), em que o grupo alquila possui de n a m átomo de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00695] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquilsulfonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2$ -alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00696] Conforme utilizado neste documento, o termo "aminossulfonila" refere-se a um grupo de fórmula $-S(O)_2NH_2$.

[00697] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m}

alquilaminossulfonila" refere-se a um grupo de fórmula $-S(O)_2NH(\text{alquila})$, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00698] Conforme utilizado neste documento, o termo " $\text{di}(\text{C}_{n-m}$ alquil)aminossulfonila" refere-se a um grupo de fórmula $-S(O)_2N(\text{alquil})_2$, em que cada grupo alquil possui, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila possui, independentemente, de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00699] Conforme utilizado neste documento, o termo "aminossulfonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

[00700] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquilaminossulfonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH(\text{alquila})$, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00701] Conforme utilizado neste documento, o termo " $\text{di}(\text{C}_{n-m}$ alquil)aminossulfonila" refere-se a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2N(\text{alquil})_2$, em que cada grupo alquila possui, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila possui, independentemente, de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00702] Conforme utilizado neste documento, o termo "aminocarbonilamino", empregado por si só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

[00703] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{n-m} alquilaminocarbonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $-NHC(O)NH(\text{alquil})$, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00704] Conforme utilizado neste documento, o termo "di(C_{n-m} alquil)aminocarbonilamino" refere-se a um grupo de fórmula -NHC(O)N(alquil)₂, em que cada grupo alquila possui, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila possui, independentemente, de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00705] Conforme usado neste documento, o termo "C_{n-m} alquilcarbamil" refere-se a um grupo de fórmula -C(O)-NH(alquil), em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00706] Conforme usado neste documento, o termo "tio" refere-se a um grupo de fórmula -SH.

[00707] Conforme utilizado neste documento, o termo "C_{n-m} alquiltio" refere-se a um grupo de fórmula -S-alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00708] Conforme utilizado neste documento, o termo "C_{n-m} alquilsulfinil" refere-se a um grupo de fórmula -S(O)-alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00709] Conforme utilizado neste documento, o termo "C_{n-m} alquilsulfonil" refere-se a um grupo de fórmula -S(O)₂-alquila, em que o grupo alquila possui de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila possui de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00710] Conforme utilizado neste documento, o termo "carbamil" para um grupo de fórmula -C(O)NH₂.

[00711] Conforme utilizado neste documento, o termo "carbonil",

empregado por si só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo -C(O)-.

[00712] Conforme utilizado neste documento, o termo "ciano-C₁₋₆ alquila" refere-se a um grupo de fórmula -(C₁₋₆ alquileno)-CN.

[00713] Conforme utilizado neste documento, o termo "HO-C₁₋₆ alquila" refere-se a um grupo de fórmula -(C₁₋₆ alquileno)-OH.

[00714] Conforme utilizado neste documento, o termo "HO-C₁₋₃ alquila" refere-se a um grupo de fórmula -(C₁₋₃ alquileno)-OH.

[00715] Conforme utilizado neste documento, o termo "C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila" refere-se a um grupo de fórmula -(C₁₋₆ alquileno) -O(C₁₋₃ alquila).

[00716] Conforme utilizado neste documento, o termo "C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₃ alquila" refere-se a um grupo de fórmula -(C₁₋₆ alquileno)-O(C₁₋₃ alquila).

[00717] Conforme utilizado neste documento, o termo "carbóxi" refere-se a um grupo com a fórmula -C(O)OH.

[00718] Conforme utilizado neste documento, o termo "di(C_{n-m}-alquil)amino" refere-se a um grupo de fórmula -N(alquila)₂, em que os dois grupos alquila possuem, cada um, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila possui, independentemente, de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00719] Conforme utilizado neste documento, o termo "di(C_{n-m}-alquil)carbamila" refere-se a um grupo de fórmula -C(O)N(alquil)₂, em que os dois grupos alquil possuem, cada um, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila possui, independentemente, de 1 a 6, 1 a 4, ou 1 a 3 átomos de carbono.

[00720] Conforme utilizado neste documento, o termo "aminocarbonilóxi" refere-se a um grupo de fórmula -OC(O)NH₂.

[00721] Conforme utilizado neste documento, o termo "C₁₋₃ alquilcarbonilóxi" refere-se a um grupo de fórmula -OC(O)(C₁₋₃ alquila).

[00722] Conforme utilizado neste documento, o termo " C_{1-3} alquilaminocarbonilóxi" refere-se a um grupo de fórmula $-OC(O)NH(C_{1-3} \text{ alquila})$.

[00723] Conforme utilizado neste documento, o termo " $di(C_{1-3} \text{ alquil})aminocarbonilóxi$ " refere-se a um grupo de fórmula $-OC(O)N(C_{1-3} \text{ alquila})_2$, em que os dois grupos alquila possuem, cada um, independentemente, de 1 a 3 átomos de carbono.

[00724] Conforme utilizado neste documento, "cicloalquila" refere-se a hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos incluindo grupos alquil e/ou alquenil ciclizados. Os grupos cicloalquil podem incluir grupos mono- ou policíclicos (por exemplo, possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), espirociclos e anéis em ponte (*por exemplo*, um grupo bicicloalquil em ponte). Átomos de carbono formadores de anel de um grupo cicloalquil podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido (por exemplo, $C(O)$ ou $C(S)$). Também estão incluídas na definição de cicloalquil porções que possuem um ou mais anéis aromáticos fundidos ao (*isto é*, com uma ligação em comum com) anel de cicloalquila, por exemplo, derivados benzo ou tienila de ciclopentano, ciclo-hexano e similares. Um grupo cicloalquil contendo um anel aromático fundido pode ser ligado através de qualquer átomo de formação de anel incluindo um átomo de formação de anel do anel aromático fundido. Os grupos cicloalquila podem possuir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 carbonos formadores de anel (ou seja, C_{3-14}). Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-14} cicloalquila monocíclica ou bicíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquil é uma C_{4-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é um C_{4-10} espirociclo ou cicloalquila em ponte (*por exemplo*, um grupo bicicloalquila em ponte). Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila,

ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ciclo-heptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.1.1]heptanila, biciclo[2.2.2]octanila, espiro[3.3]heptanila e similares. Em algumas modalidades, cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[00725] Conforme utilizado neste documento, "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático monocíclico ou policíclico (por exemplo, possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) com pelo menos um membro de anel heteroátomo selecionado dentre N, O, S e B, em que qualquer N formador de anel é, opcionalmente, um grupo N-óxido. Em algumas modalidades, o anel heteroarila possui 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, qualquer N formador de anel em uma porção heteroarila pode ser um N-óxido. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5-10 membros com 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica, bicíclica ou heteroarila tricíclica de 5-14 membros com 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5-10 membros com 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica 5-6 com 1 ou 2 membros de anel heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é um anel de heteroarila de cinco ou seis membros. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila contém de 3 a 14, 4 a 14, 3 a 7, ou 5 a 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila

possui de 1 a 4 heteroátomos formadores de anel, 1 a 3 heteroátomos formadores de anel, 1 a 2 heteroátomos formadores de anel ou 1 heteroátomo formador de anel. Quando o grupo heteroaril contiver mais de um membro de anel heteroátomo, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes. Grupos heteroaril exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolila, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1, 2-*b*]tiazol, purina, triazina, tieno[3,2-*b*]piridina, imidazo[1,2-*a*]piridina, 1,5-naftiridina, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina e similares.

[00726] Uma heteroarila de cinco membros é um grupo heteroarila com cinco átomos formadores de anel em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) dos átomos formadores de anel são independentemente selecionados dentre N, O, S ou B. Exemplos de heteroarila de anel de 5 membros são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1, 2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila e 1,2-di-hidro-1,2-azaborina.

[00727] Uma heteroarila de seis membros é um grupo heteroarila com um anel que possui seis átomos formadores de anel, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) dos átomos formadores de anel são selecionados, independentemente, dentre N, O, S e B. Exemplos de heteroarila de anel com seis membros são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

[00728] Conforme utilizado neste documento, "heterocicloalquila" refere-se a heterociclos monocíclicos ou policíclicos com pelo menos um anel não aromático (saturado ou parcialmente insaturado), em que um ou mais dos átomos de carbono formadores de anel são substituídos

por um heteroátomo selecionado dentre N, O, S e B, e em que os átomos de carbono formadores de anel e heteroátomos podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais oxo ou sulfeto (por exemplo, C(O), S(O), C(S) ou S(O)₂, etc.). Grupos heterocicloalquil incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Incluídos no heterocicloalquil estão grupos monocíclicos e os policíclicos de 3 a 14, ou 4 a 14, ou 3 a 12, ou 4 a 12, ou 3 a 10, ou 4 a 10, ou 3 a 7, ou 4 a 7, ou 5 a 6 membros. Grupos heterocicloalquil também podem incluir espirociclos e anéis em ponte (*por exemplo*, um anel bi-heterocicloalquil em ponte de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por 0 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados dentre N, O, S e B). O grupo heterocicloalquil pode estar ligado através de por meio de um átomo de carbono formador de anel ou um heteroátomo formador de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém de 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém de 0 a 2 ligações duplas.

[00729] Também estão incluídas na definição de heterocicloalquila as porções que possuem um ou mais anéis aromáticos fundidos ao (*isto é*, possuem uma ligação em comum com o) anel heterocíclico não aromático, por exemplo, derivados benzo ou tienila de piperidina, morfolina, azepina, etc. Um grupo heterocicloalquil que contém um anel aromático fundido pode ser ligado por meio de qualquer átomo formador de anel, incluindo um átomo formador de anel do anel aromático fundido. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil contém de 3 a 14 átomos formadores de anel, de 4 a 14 átomos formadores de anel, de 3 a 7 átomos formadores de anel, ou de 5 a 6 átomos formadores de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquil possui de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos ou 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, a

heterocicloalquila é uma heterocicloalquila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B e possuindo um ou mais membros de anel oxidados. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila é uma heterocicloalquila monocíclica ou bicíclica de 4 a 10 membros possuindo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B e possuindo um ou mais membros de anel oxidados.

[00730] Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranila, tetra-hidropirano, oxetanila, azetidinila, morfolino, tiomorfolino, piperazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila, azepanila, benzazapeno, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, azabicyclo[3.1.0]hexanila, diazabicyclo[3.1.0]hexanila, oxabicyclo[2.1.1]hexanila, azabicyclo[2.2.1]heptanila, diazabicyclo[2.2.1]heptanila, azabicyclo[3.1.1]heptanila, diazabicyclo[3.1.1]heptanila, azabicyclo[3.2.1]octanila, diazabicyclo[3.2.1]octanila, oxabicyclo[2.2.2]octanila, azabicyclo[2.2.2]octanila, azaadamantanila, diazaadamantanila, oxa-adamantanila, azaspiro[3.3]heptanila, diazaspiro[3.3]heptanila, oxa-azaspiro[3.3]heptanila, azaspiro[3.4]octanila, diazaspiro[3.4]octanila, oxa-azaspiro[3.4]octanila, azaspiro[2.5]octanila, diazaspiro[2.5]octanila, azaspiro[4.4]nonanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-azaspiro[4.4]nonanila, azaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-diazaspiro[4.4]nonanila e similares.

[00731] Conforme utilizado neste documento, " C_{o-p} cicloalquil- C_{n-m} alquil-" refere-se a um grupo de fórmula cicloalquil-alquilen-, em que o cicloalquil possui de o a p átomos de carbono e o grupo de ligação alquilen possui de n a m átomos de carbono.

[00732] Conforme utilizado neste documento, " C_{o-p} aril- C_{n-m} alquil-"

refere-se a um grupo de fórmula aril-alquilen-, em que o aril possui de o a p átomos de carbono, e o grupo de ligação alquilen possui de n a m átomos de carbono.

[00733] Conforme utilizado neste documento, "heteroaril- C_{n-m} alquil-" refere-se a um grupo de fórmula heteroaril-alquilen-, em que o grupo de ligação alquilen possui de n a m átomos de carbono.

[00734] Conforme utilizado neste documento, "heterocicloalquil- C_{n-m} alquil-" refere-se a um grupo de fórmula heterocicloalquil-alquilen-, em que o grupo de ligação alquilen possui de n a m átomos de carbono.

[00735] Em certos locais, as definições ou modalidades referem-se a anéis específicos (por exemplo, um anel de azetidina, um anel de piridina, etc). A menos que indicado de outra forma, esses anéis podem ser ligados a qualquer membro de anel, desde que a valência do átomo não seja excedida. Por exemplo, um anel de azetidina pode ser ligado a qualquer posição do anel, enquanto que um anel de piridin-3-il está ligado na posição 3.

[00736] Conforme utilizado neste documento, o termo "oxo" refere-se a um átomo de oxigênio (ou seja, = O) como um substituinte divalente, formando um grupo carbonil quando ligado a um carbono (por exemplo, C=O ou C(O)), ou ligado a um heteroátomo de nitrogênio ou enxofre que forma um grupo nitroso, sulfinila ou sulfonila.

[00737] Conforme utilizado neste documento, o termo "independentemente selecionado dentre" significa que cada ocorrência de uma variável ou substituinte, por exemplo, R^M ou R^A , é independentemente selecionada em cada ocorrência da lista aplicável.

[00738] Os compostos descritos neste documento podem ser assimétricos (*por exemplo*, possuindo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são visados, a menos que indicado de outra form. Os compostos da presente divulgação que contêm átomos de carbono assimetricamente

substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos para preparar formas opticamente ativas a partir de matérias-primas opticamente inativas são conhecidos na técnica, como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas de C=N, e similares também podem estar presentes nos compostos descritos neste documento, e todos esses isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos *Cis* e *trans* dos compostos da presente divulgação são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (*R*)-. Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (*S*)-. As Fórmulas (por exemplo, Fórmula (I), etc.) fornecidas neste documento incluem estereoisômeros dos compostos.

[00739] A resolução de misturas racêmicas dos compostos pode ser realizada por qualquer um dos vários métodos conhecidos na técnica. Um método exemplificativo inclui recristalização fracionada usando um ácido de resolução quiral que é um ácido orgânico formador de sal opcionalmente ativo. Agentes de resolução adequados para métodos de recristalização fracionada são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tal como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos, tais como ácido β -canforsulfônico. Outros agentes de resolução adequados para métodos de cristalização fracionada incluem formas estereoisomericamente puras de α -metilbenzilamina (*por exemplo*, formas *S* e *R*, ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclo-hexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexano e similares.

[00740] A resolução de misturas racêmicas também pode ser

realizada pela eluição em uma coluna empacotada com um agente de resolução opticamente ativo (*por exemplo*, dinitrobenzoilfenilglicina). Uma composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por uma pessoa versada na técnica.

[00741] Os compostos descritos neste documento também incluem formas tautoméricas. Formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente junto com a migração concomitante de um próton. Formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isomérica com a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplos de tautômeros prototrópicos incluem pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactam-lactim, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina, e formas anulares, em que um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H-1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol, 2-hidroxipiridina e 2-piridona, e 1H- e 2H-pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente presas a uma forma por substituição apropriada.

[00742] Todos os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser encontrados em conjunto com outras substâncias, tais como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos) ou podem ser isolados.

[00743] Em algumas modalidades, a preparação de compostos pode envolver a adição de ácidos ou bases para afetar, por exemplo, a catálise de uma reação ou formação de formas de sal desejada, tal como os sais de adição de ácido.

[00744] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos neste documento ou os sais destes são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" entende-se que o composto seja, pelo menos, parcial ou substancialmente separado do ambiente no qual foi formado ou detectado. Separação parcial pode incluir, por exemplo,

uma composição enriquecida nos compostos fornecidos neste documento. A separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos compostos fornecidos neste documento, ou sal dos mesmos. Métodos para isolar compostos e seus sais são rotina na técnica.

[00745] O termo "composto", conforme utilizado neste documento, destina-se a incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros e isótopos das estruturas representadas. Os compostos identificados neste documento pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica particular destinam-se a incluir outras formas tautoméricas, a menos que especificado de outra forma.

[00746] A expressão "farmaceuticamente aceitável" é empregada neste documento para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, no escopo do julgamento médico, adequados para utilização em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, avaliados de acordo com uma razão risco/benefício razoável.

[00747] O presente pedido também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos neste documento. A presente divulgação também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos neste documento. Conforme usado neste documento, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos divulgados em que o composto de origem é modificado através da conversão de um ácido ou uma porção de base existente na sua forma salina. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, entre outros, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos

básicos como aminas; alcalinos ou sais orgânicos de resíduos ácidos, como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente divulgação incluem os sais não tóxicos convencionais do composto de origem formado, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente divulgação podem ser sintetizados a partir do composto precursor que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais podem ser preparados ao fazer reagir as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol ou butanol) ou acetonitril (ACN) são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^o Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada um dos quais é incorporado neste documento por referência na sua totalidade.

Síntese

[00748] Como será reconhecido por aqueles versados na técnica, os compostos fornecidos neste documento, incluindo sais e estereoisômeros destes, podem ser preparados usando técnicas de síntese orgânica conhecidas e podem ser sintetizados de acordo com qualquer uma das numerosas vias de síntese possíveis.

[00749] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados como mostrado no **Esquema 1**. Os materiais de partida **1-1** adequados, onde Y¹ e Y² são independentemente um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs), podem ser convertidos em um metal substituído apropriado 1-2 (por exemplo, M¹ é B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ ou Zn) sob condições padrão (por exemplo,

na presença de um reagente de diboro, como bis (pinacolato) diboro, um catalisador de paládio, como diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II) ou bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base, tal como acetato de potássio) e então acoplado a **1-3** onde Y^6 é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, como tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), ou [1, 1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou padrão Condições de Stille (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio (0), como tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio (0), como tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) ou [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II)) para dar o composto **1-4**.

[00750] O intermediário **1-4** pode ser convertido no intermediário **1-5** contendo diol por exposição a reagentes para di-hidroxilação (por exemplo, tetróxido de ósmio e um re-oxidante, como *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, ou AD-mix α ou AD-mix β). O intermediário **1-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **1-6** (por exemplo, M^2 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, como diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou $Pd_2(dba)_3$ e um ligante (tal como 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil) e uma base, tal como acetato de potássio) e então acoplado a **1-7**, em que Y^3 e Y^7 são independentemente um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) sob condições de Suzuki padrão

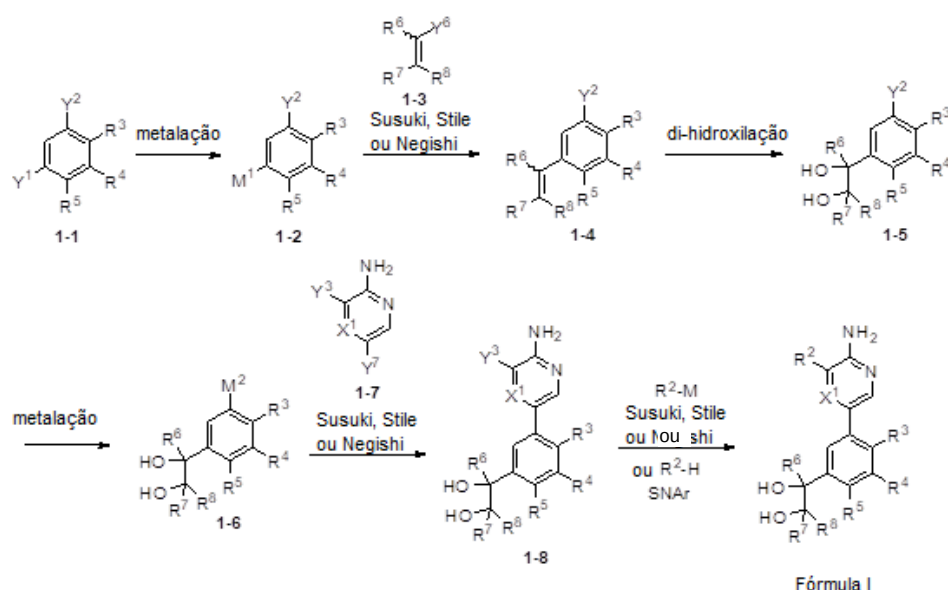
(por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou condições de Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), como tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0)) ou condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)) para gerar o composto **1-8**.

[00751] O intermediário **1-8** pode ser convertido em compostos de **Fórmula (I)** por acoplamento cruzado com um metal apropriado R^2-M (em que M é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições de Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou condições de Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)) ou condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)). Alternativamente, os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados a partir do intermediário **1-8** reagindo com um nucleófilo sob condições $SNAr$ (por exemplo, por aquecimento na presença de uma base carbonato, tal como Cs_2CO_3).

[00752] Uma pessoa versada na técnica reconheceria que os compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados invertendo-se a ordem das duas últimas etapas do **Esquema 1**. Começando com

um intermediário adequadamente substituído **1-7**, em que Y^3 e Y^7 são, independentemente, um halogênio (*por exemplo*, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (*por exemplo*, OTf ou OMs), o acoplamento para instalar R^2 pode ser realizado antes do acoplamento com o intermediário **1-6** para gerar compostos de **Fórmula (I)**.

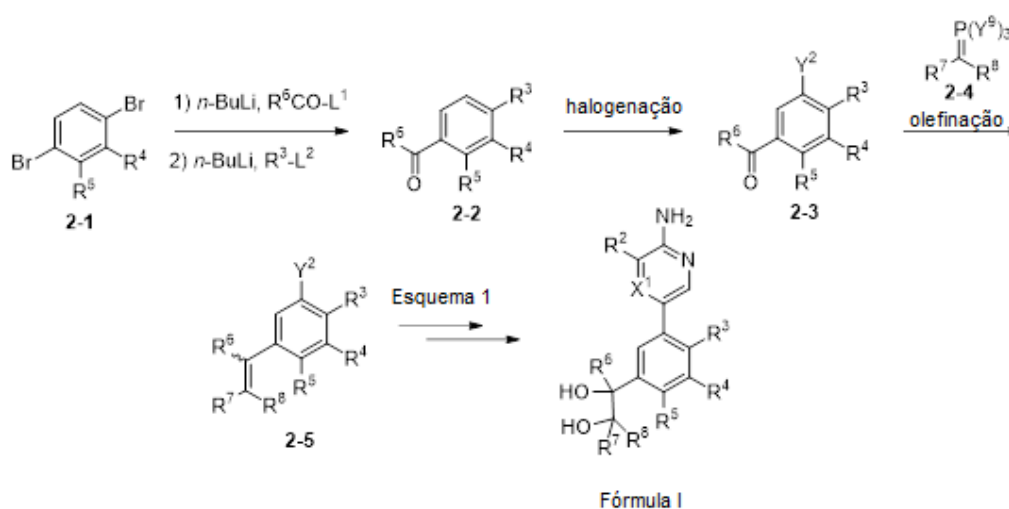
Esquema 1.



[00753] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 2**. Começando com um 1,4-dibromobenzeno **2-1** apropriadamente substituído, reação sequencial com base forte (por exemplo, $nBuLi$) em baixa temperatura (por exemplo, $-78^\circ C$), seguido por reação com um derivado de ácido carboxílico $R^6C(O)-L^1$, tal como um éster (metil ou etil éster) (por exemplo, trifluoroacetato de metila ou trifluoroacetato de etila) ou uma amida de Weinreb (por exemplo, 2,2-difluoro-*N*-metóxi-*N*-metilacetamida), seguido por tratamento in situ com um segundo equivalente de base forte (por exemplo, $nBuLi$) em baixa temperatura (por exemplo, $-78^\circ C$), seguido por um segundo eletrófilo R^3-L^2 (em que L^2 é um grupo retirante adequado (por exemplo, halogênio, como Cl, Br ou I ou um mesilato ou tosilato)) fornece o intermediário cetona **2-2**. Será

reconhecido por uma pessoa versada na técnica que a ordem das duas etapas pode ser invertida e as duas etapas também podem ser realizadas separadamente, passo a passo. O intermediário **2-2** pode ser halogenado por exposição a condições de halogenação para introduzir Y^2 (por exemplo, bromo na presença de $AlCl_3$ e aquecimento moderado), ou *N*-halo-succinimida (por exemplo, *N*-bromossuccinimida) e ácido sulfúrico em ácido acético em temperatura elevada (por exemplo, $80^\circ C$) para gerar o intermediário **2-3**. O intermediário **2-3** pode ser olefinado para gerar o intermediário **2-5** sob condições padrão para olefinação (por exemplo, condições de Wittig com um ileto, como **2-4**, em que Y^9 pode ser um fenila, gerado pela reação de um sal de fosfônio com uma base forte (por exemplo, *n*-BuLi, tercbutóxido de potássio ou NaHMDS) ou gerado por um método semelhante ao encontrado em *Organic Letters*, Vol.4, No. 10, 1671-1674, 2002 (por exemplo, geração *in situ* de metilenotriphenilfosforano a partir da decomposição catalisada por ródio(I) de trimetilsilildiazometano na presença de trifenilfosfina e 2-propanol)). A olefina intermediária **2-5** pode ser convertida em compostos de **Fórmula (I)** pelos métodos descritos no **Esquema 1**.

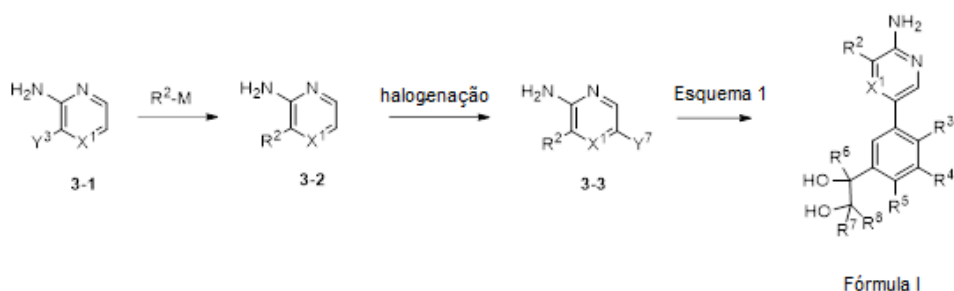
Esquema 2.



[00754] Os compostos de **Fórmula (I)** também podem ser

preparados conforme mostrado no **Esquema 3**. As matérias-primas apropriadas **3-1**, em que Y^3 é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs), podem ser acopladas com um metal adequadamente substituído R^2-M (em que M é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$, Zn ou ZnX (em que X é um halogênio, como iodeto)) sob condições de Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou condições de Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)) ou condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) opcionalmente na presença de um aditivo como cobre(I)iodeto) para fornecer o intermediário **3-2**. O intermediário **3-2** pode então ser halogenado por reação com um reagente adequado para a introdução do halogênio Y^7 (por exemplo, *N*-halossuccinimida, tal como *N*-iodossuccinimida, *N*-bromossuccinimida ou *N*-clorosossuccinimida). O intermediário **3-3** carregando um halogênio Y^7 adequado (por exemplo, Cl, Br ou I) pode ser elaborado para fornecer compostos de **Fórmula (I)** conforme mostrado no **Esquema 1**.

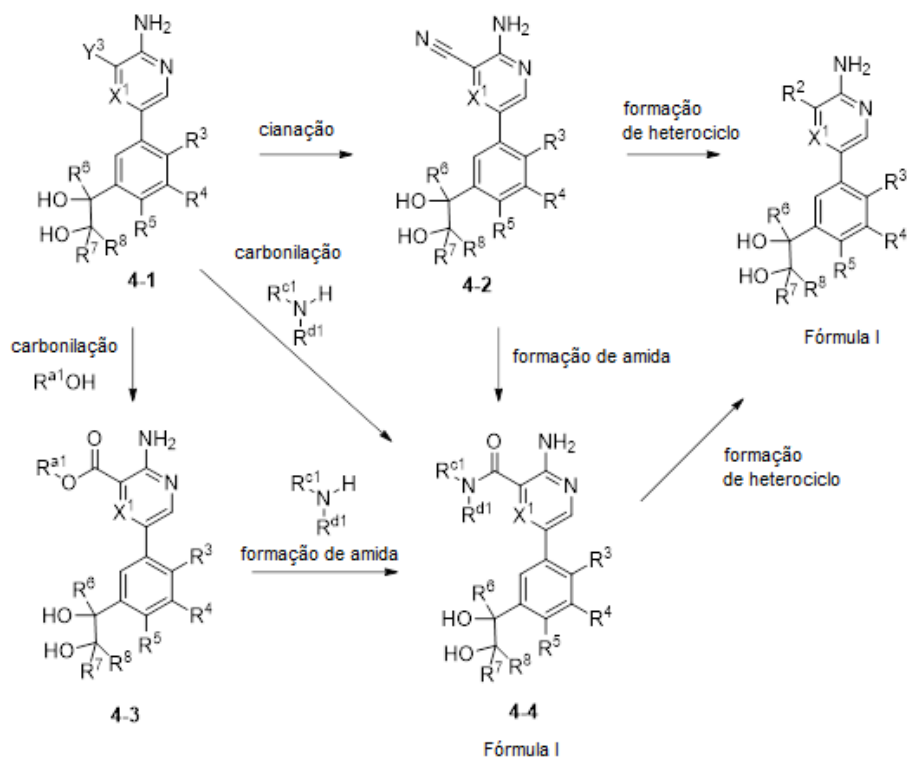
Esquema 3.



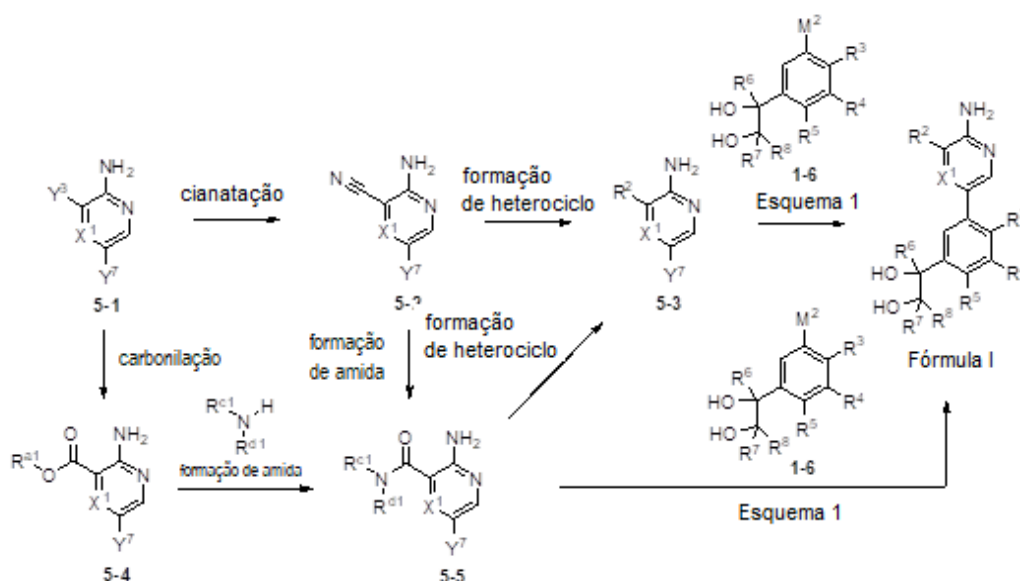
[00755] Os compostos de **Fórmula (I)** em que R^2 é uma amida ou um heterociclo também podem ser preparados como mostrado no **Esquema 4**. O grupo Y^3 do intermediário halo-substituído **4-1** (em que Y^3 é Cl, Br ou I) pode ser convertido em um grupo nitrila por meio de deslocamento nucleofílico com uma fonte de cianeto (por exemplo, aquecimento na presença de NaCN) ou por acoplamento com uma fonte de cianeto sob condições de Negishi padrão (por exemplo, aquecimento com $Zn(CN)_2$ na presença de um catalisador de paládio, como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)) para gerar o intermediário **4-2**. O substituinte de nitrila do intermediário **4-2** pode ser convertido em compostos heterociclo-substituídos de **Fórmula (I)** por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica (por exemplo, aquecimento de uma hidrazida de acil apropriadamente substituída na presença de uma base alcóxido em um solvente alcoólico (por exemplo, NaOMe em MeOH ou NaOEt em EtOH) para formar um triazol; aquecimento com uma fonte de azida, como NaN_3 para formar um tetrazol). Nitrila contendo intermediários **4-2** também pode ser convertida em intermediários **4-4** de amida (compostos de **Fórmula (I)**, em que R^2 é um grupo amida) por hidrólise (por exemplo, aquecimento na presença de ácido aquoso; ou com KOH em tBuOH), seguido por acoplamento do ácido resultante com $R^{c1}R^{d1}NH$ usando condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, HATU).

[00756] O grupo Y^3 do intermediário **4-1** halo-substituído (em que Y^3 é Cl, Br ou I) pode ser convertido em um intermediário éster **4-3** sob condições padrão para carbonilação (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, monóxido de carbono e um álcool $R^{a1}OH$, tal como metanol ou etanol). O éster **4-3** pode ser convertido em amida **4-4** (compostos de **Fórmula (I)**, em que R^2 é um

grupo amida) usando condições de aminação (por exemplo, por reação com uma amina como $R^{c1}R^{d1}NH$ na presença de $AlMe_3$). Alternativamente, o éster **4-3** pode ser convertido em amida **4-4** sob condições padrão para hidrólise, como a exposição à base de hidróxido (por exemplo, $LiOH$, $NaOH$, KOH em água e um co-solvente, como THF, MeOH ou EtOH) para fornecer um ácido carboxílico, seguido por acoplamento do ácido resultante com $R^{c1}R^{d1}NH$ usando condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, HATU). Alternativamente, o grupo Y^3 do intermediário halo-substituído **4-1** pode ser convertido diretamente em uma amida **4-4** sob condições padrão para carbonilação (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, monóxido de carbono e uma amina $R^{c1}R^{d1}NH$). As amidas **4-4** adequadas podem ser convertidas em compostos de **Fórmula (I)**, em que R^2 é um heterociclo por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica (por exemplo, quando a amida **4-4** é uma hidrazida, esta pode ser reagida com *N*-(trifenilfosforanilideno)isocianamida ou com ácido *p*-toluenossulfônico e um ortoéster (por exemplo, trietilortoformato) para formar um 1,3,4-oxadiazol; uma amida apropriadamente substituída pode ser reagida com um composto de α -halocarbonil (por exemplo, cloracetaldéido) para gerar um oxazol; uma amida apropriadamente substituída pode ser reagida com 1,1-dimetóxi-*N,N*-dimetilmetanamina e hidroxilamina para formar um 1,2,4-oxadiazol; a conversão da amida em uma tioamida (por exemplo, usando P_2S_5 ou reagente de Lawesson) antes de submeter aos reagentes acima mencionados, resultaria nos tiadiazóis ou tiazóis correspondentes em vez de oxadiazóis e oxazóis).

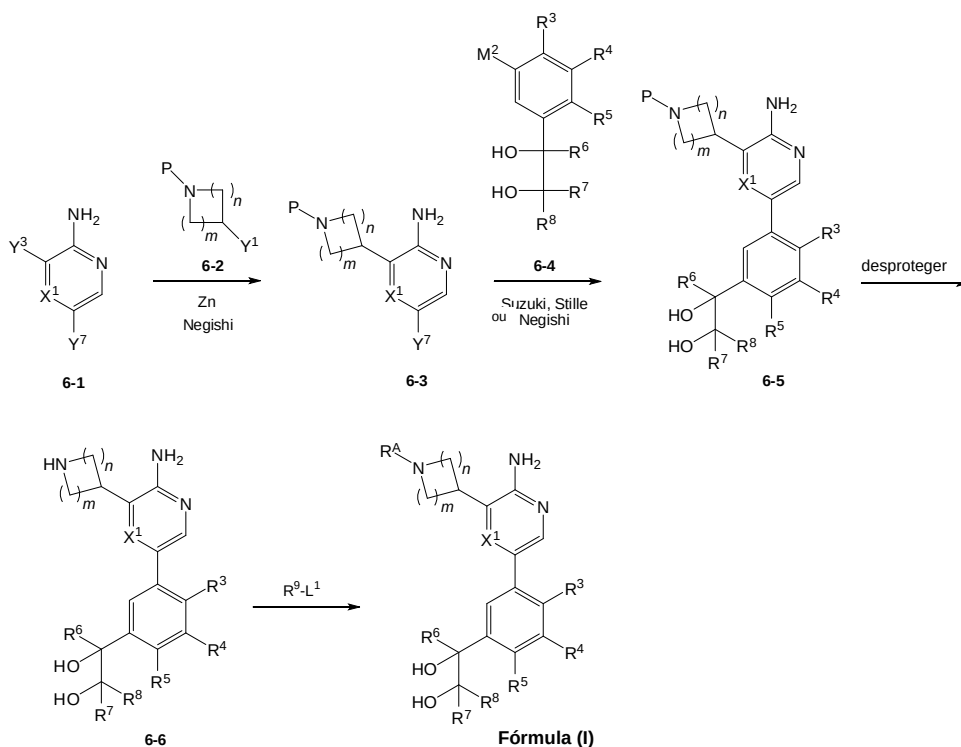
Esquema 4.

[00757] Conforme mostrado no **Esquema 5**, as etapas do **Esquema 4** podem ser realizadas em matérias-primas apropriadas **5-1** antes do acoplamento com o intermediário **1-6** do **Esquema 1**. Isto também gera intermediários úteis na preparação de compostos de **Fórmula (I)**, em que R^2 é uma amida ou um heterociclo. O intermediário de ácido carboxílico **5-4** (*por exemplo*, $R^{a1}=H$ e Y^7 =um halogênio apropriado, como Cl, Br ou I) pode ser convertido em intermediário de amida **5-5** através da reação com uma amina ($R^{c1}R^{d1}NH$) sob condições padrão para a formação de amida (*por exemplo*, usando um reagente de acoplamento, como HATU, na presença de uma base, como diisopropiletilamina).

Esquema 5.

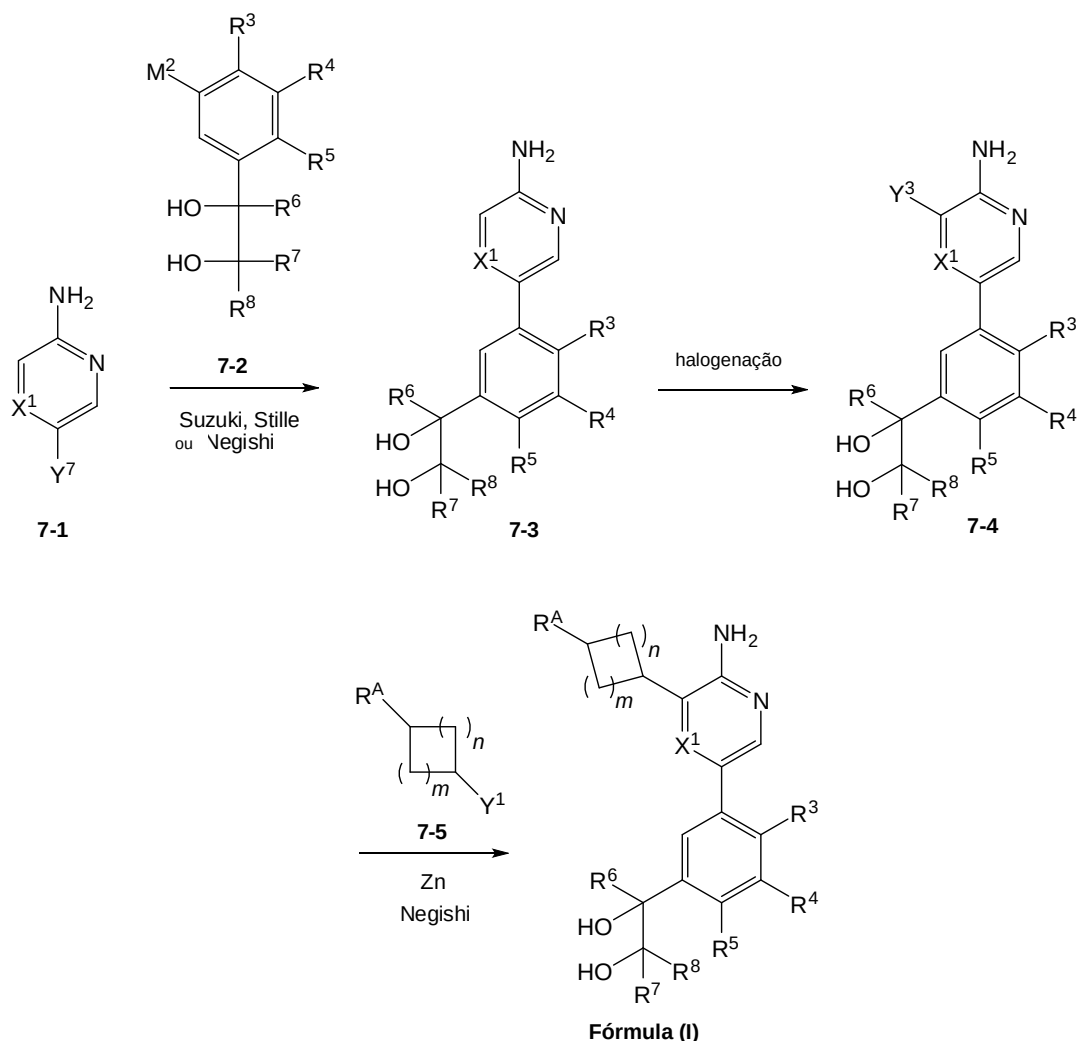
[00758] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 6**. Matérias-primas adequadas **6-1**, em que Y³ e Y⁷ são átomos de halogênio adequados (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênios (por exemplo, OTf ou OMs), podem ser convertidas no intermediário **6-3** por acoplamento com uma espécie de organozinco formada de um halogeneto opcionalmente protegido adequado **6-2**, em que Y¹ é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) sob condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de Zn (que pode ser ativado por agentes como 1,2-dibromoetano e TMSCl) e na presença de um catalisador de paládio adequado, (por exemplo, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II) aducto de diclorometano e iodeto de cobre (i))). O intermediário **6-3** em que Y⁷ é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) pode ser acoplado a um metal apropriadamente substituído **6-4** (por exemplo, M² é B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ ou Zn) sob condições de Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) ou complexo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano e uma

base (por exemplo, uma base de carbonato, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou condições de Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)) ou condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)) para gerar os compostos **6-5**, que podem ser compostos de **Fórmula (I)**, ou, se protegidos (com um grupo protetor P, por exemplo, Boc), podem ser desprotegidos para gerar os compostos **6-6** usando condições adequadas para a remoção do grupo de proteção que também são adequadas em termos de compatibilidade com outros grupos funcionais que podem estar presentes na molécula. Os intermediários **6-6** podem, opcionalmente, reagir com um eletrófilo R^A-L^1 (em que L^1 é um grupo retirante (por exemplo, halogênio, tal como Cl, Br ou I ou um mesilato ou tosilato), ou R^A-L^1 pode ser um ácido carboxílico ativado por exposição a um reagente de acoplamento (por exemplo, DCC, EDC ou HATU)) na presença de uma base (por exemplo, diisopropiletilamina ou trietilamina) para fornecer compostos de **Fórmula (I)**.

Esquema 6.

[00759] Os compostos de **F6rmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 7**. As mat6rias-primas **7-1**, em que Y⁷ 6 um halog6nio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halog6nio (por exemplo, OTf ou OMs), podem ser convertidos em intermedi6rios **7-3** por acoplamento com um metal apropriadamente substituido **7-2** (por exemplo, M² 6 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ ou Zn) sob condi66es de Suzuki padr6o (por exemplo, na presen6a de um catalisador de pal6dio, tal como complexo de tetracis(trifenilfosfina)pal6dio(0), diclorobis(trifenilfosfina)pal6dio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropal6dio(II) com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, como carbonato de s6dio ou carbonato de pot6ssio)) ou condi66es de Stille padr6o (por exemplo, na presen6a de um catalisador de pal6dio (0), como tetracis(trifenilfosfina)pal6dio(0)) ou condi66es de Negishi padr6o (por exemplo, na presen6a de um catalisador de pal6dio(0), como tetracis(trifenilfosfina)pal6dio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropal6dio(II)). O intermedi6rio contendo

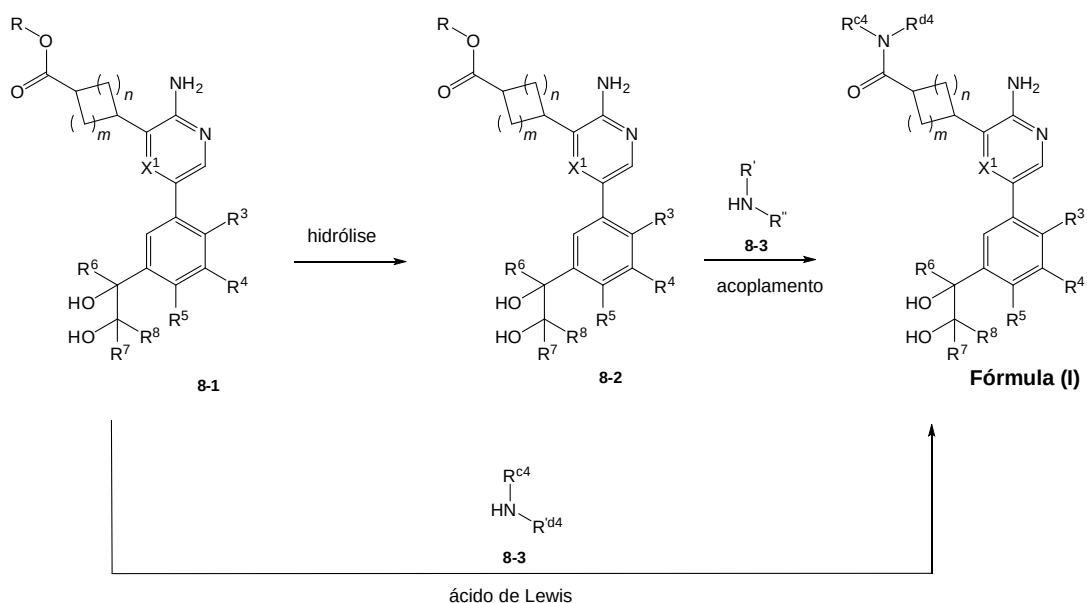
halogênio **7-4** pode ser preparado pela reação do intermediário **7-3** com um reagente adequado para a introdução do halogênio Y^3 (por exemplo, *N*-halossuccinimida, como *N*-iodossuccinimida, *N*-bromossuccinimida ou *N*-clorossuccinimida). O intermediário **7-4** carregando um halogênio adequado Y^3 (por exemplo, Cl, Br ou I) pode ser acoplado a um organozinco derivado de uma matéria-prima adequada **7-5** em que Y^1 é um halogênio adequado (por exemplo, Br ou I) sob condições de Negishi padrão (por exemplo, na presença de Zn (que pode ser ativado por agentes como 1,2-dibromoetano e TMSCl) e na presença de um catalisador de paládio adequado, (por exemplo, [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paládio(II)dicloreto)) para fornecer compostos de **Fórmula (I)**.

Esquema 7

[00760] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 8**. Os intermediários **8-1** que contêm um éster (por exemplo, R é metila ou etila) podem ser hidrolisados por exposição a base de hidróxido (por exemplo, LiOH, NaOH, KOH em água e um co-solvente, como THF, MeOH ou EtOH) para fornecer intermediários de ácido carboxílico **8-2**. Os intermediários contendo ácido carboxílico podem ser acoplados a uma amina **8-3** na presença de um reagente de acoplamento de amida (por exemplo, DCC, EDC e HATU) e na presença de uma base adequada (por exemplo, diisopropiletilamina ou trietilamina) para fornecer compostos de **Fórmula (I)**. Alternativamente, intermediários contendo éster podem ser convertidos diretamente em compostos contendo amida de **Fórmula (I)**

por reação a temperatura elevada (por exemplo, 80 °C) com uma amina **8-3** na presença de um catalisador ácido de Lewis (por exemplo, AlMe_3).

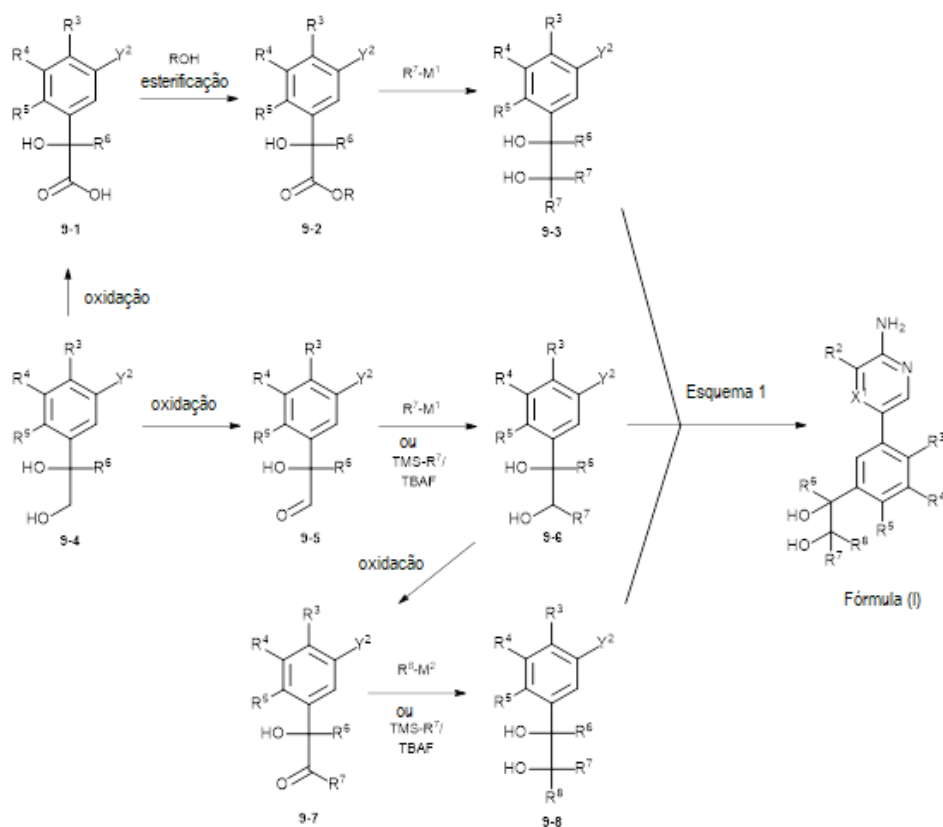
Esquema 8



[00761] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 9**. O intermediário contendo diol **9-4** pode ser elaborado para o intermediário de ácido carboxílico **9-1** por reação com um agente oxidante adequado (por exemplo, por reação com oxigênio ou ar sobre um metal, como Pt). O intermediário contendo ácido carboxílico **9-1** pode ser submetido a condições de esterificação (por exemplo, refluxo em um solvente alcoólico, como metanol ou etanol, na presença de um ácido, como ácido sulfúrico) para fornecer o intermediário de éster **9-2**. A exposição de **9-2** a um reagente organometálico $\text{R}^7\text{-M}^1$ (por exemplo, um reagente de Grignard, como o brometo de metilmagnésio) pode fornecer o intermediário de diol substituído **9-3**. Alternativamente, o intermediário contendo diol **9-4** pode ser convertido em um intermediário de aldeído **9-5** por tratamento com um agente oxidante apropriado (por exemplo, complexo de trióxido de enxofre-piridina ou periodinano de Dess-Martin). A exposição do aldeído **9-5** a um nucleófilo apropriado (por exemplo, um reagente organometálico $\text{R}^7\text{-M}^1$ como um reagente de Grignard (por exemplo,

brometo de metilmagnésio) ou reagentes que fornecem uma fonte de um nucleófilo de carbono fluorado (por exemplo, um silano apropriadamente substituído, como trimetil(trifluorometil)silano ou trimetil(difluorometil)silano na presença de TBAF)) pode fornecer o intermediário de diol substituído **9-6**. O intermediário **9-6** pode ser oxidado para cetona **9-7** por reação com um agente oxidante apropriado (por exemplo, periodinano de Dess Martin ou PCC) e o produto cetona **9-7** pode ser reagido com um nucleófilo apropriado (por exemplo, um reagente organometálico R^8-M^2 , tal como um reagente de Grignard (por exemplo, brometo de metilmagnésio) ou reagentes que fornecem uma fonte de um nucleófilo de carbono fluorado (por exemplo, um silano apropriadamente substituído, como trimetil(trifluorometil)silano ou trimetil(difluorometil)silano na presença de TBAF)) para fornecer intermediário contendo diol substituído **9-8**. Os intermediários **9-3**, **9-6** e **9-8** são úteis para a síntese de compostos de **Fórmula (I)** de acordo com os métodos do **Esquema 1**.

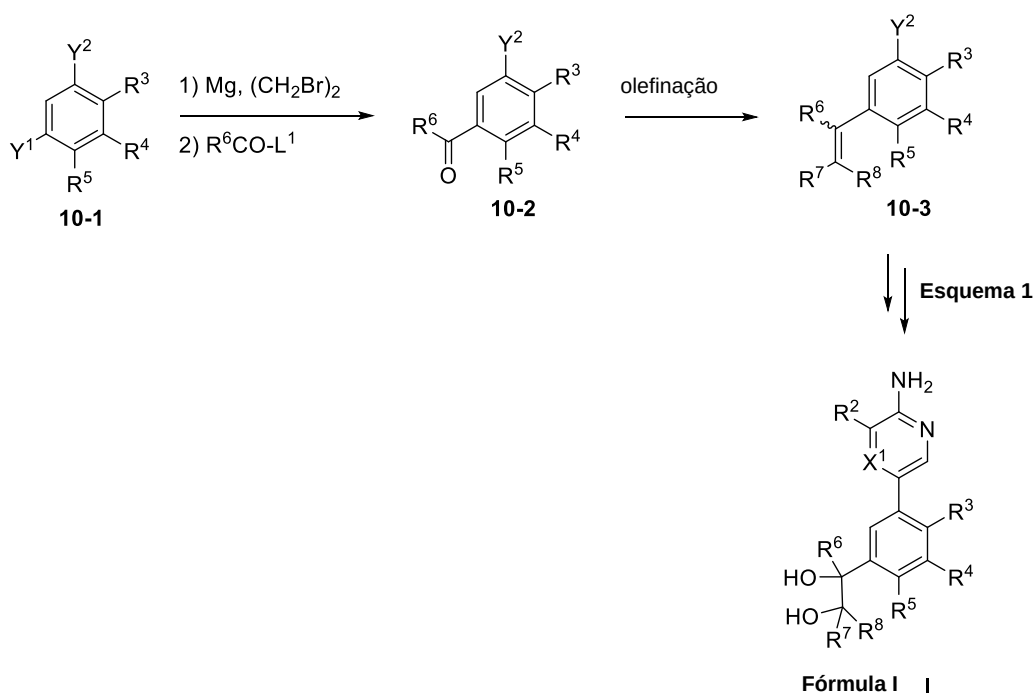
Esquema 9



[00762] Os compostos de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 10**. A matéria-prima apropriada **10-1**, em que Y^1 e Y^2 são, independentemente, halogênios adequados (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênios (por exemplo, OTf), pode ser convertida em cetona intermediária **10-2** pela formação de um reagente de Grignard (por exemplo, por meio da reação de **10-1** com magnésio na presença de dibromoetano) e reação do reagente de Grignard com um eletrófilo adequado (R^6CO-L^1), em que L^1 é um grupo retirante adequado (*por exemplo*, R^6CO-L^1 é um amido de Weinreb ($L^1 = -NMeOMe$), como 2,2-difluoro-*N*-metóxi-*N*-metilacetamida). O intermediário **10-2** pode ser convertido em uma olefina apropriadamente substituída **10-3** através de métodos conhecidos (*por exemplo*, por reação com trimetilsilildiazometano na presença de um catalisador, como cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(I) e trifenilfosfina em uma

mistura contendo 2-propanol; ou por meio de olefinação de Peterson, *por exemplo*, reação com cloreto de ((trimetilsilil)metil)magnésio seguida por reação com trifluorometanossulfonato de trimetilsilil)). O intermediário **10-3** pode ser convertido em compostos de **Fórmula (I)**, conforme mostrado no **Esquema 1**.

Esquema 10



[00763] As reações para a preparação de compostos descritos neste documento podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser facilmente selecionados por uma pessoa versada na técnica de síntese orgânica. Os solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com a matéria-prima (reagentes), os intermediários, ou produtos nas temperaturas sob as quais as reações são realizadas (por exemplo, temperaturas que podem variar desde a temperatura de congelamento do solvente até a temperatura de ebulição do solvente). Uma determinada reação pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação específica podem ser selecionados por uma pessoa versada na técnica.

[00764] As expressões "temperatura ambiente" ou "ta", conforme usadas neste documento, são entendidas na técnica e referem-se geralmente a uma temperatura, por exemplo, uma temperatura de reação, que é próxima da temperatura da sala em que a reação é realizada, por exemplo, uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 30°C.

[00765] A preparação de compostos descritos neste documento pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos de proteção apropriados podem ser prontamente determinadas por uma pessoa versada na técnica. A química dos grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3º Ed., Wiley & Sons, Inc., Nova York (1999).

[00766] As reações podem ser monitoradas de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação do produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, visível em UV), espectrometria de massa ou por métodos cromatográficos, como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida (LCMS) ou cromatografia em camada fina (TLC). Os compostos podem ser purificados por aqueles versados na técnica por meio de uma variedade de métodos, incluindo cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia de sílica de fase normal.

Métodos de Uso

[00767] Os compostos, sais ou estereoisômeros destes descritos neste documento inibem a atividade da PI3Ky quinase. Consequentemente, os compostos, sais ou estereoisômeros descritos

neste documento podem ser usados em métodos de inibição da quinase PI3K γ pelo contato da quinase com quaisquer um ou mais dos compostos, sais ou composições descritos neste documento. Em algumas modalidades, os compostos ou sais podem ser usados em métodos de inibição da atividade de PI3K γ em um indivíduo/paciente em necessidade da inibição pela administração de uma quantidade eficaz de um composto ou sal descrito neste documento. Em algumas modalidades, a modulação é inibição. Em algumas modalidades, o contato é *in vivo*. Em algumas modalidades, o contato é *ex vivo*. Vantajosamente, os compostos conforme descritos neste documento demonstram melhor eficácia e perfis de segurança e toxicidade favoráveis em estudos com animais.

[00768] Em algumas modalidades, a PI3K γ inclui uma mutação. Uma mutação pode ser uma substituição de um aminoácido por outro ou uma deleção de um ou mais aminoácidos. Em tais modalidades, a mutação pode estar presente no domínio quinase da PI3K γ .

[00769] Em algumas modalidades, o composto ou sal inibe ainda PI3K δ .

[00770] Os compostos ou sais descritos neste documento podem ser seletivos. Por "seletivo" entende-se que o composto se liga a ou inibe PI3K γ com uma maior afinidade ou potência, respectivamente, em comparação a pelo menos uma outra quinase. Em algumas modalidades, os compostos da divulgação são inibidores seletivos de PI3K γ sobre PI3K δ , PI3K α e PI3K β . Em algumas modalidades, os compostos da divulgação são inibidores seletivos de PI3K γ sobre PI3K α e PI3K β . Em algumas modalidades, a seletividade pode ser pelo menos cerca de duas vezes, 3 vezes, 5 vezes, 10 vezes, ou 20 vezes superior a PI3K δ conforme medido pelos ensaios descritos neste documento. Em algumas modalidades, a seletividade pode ser testada na concentração de 2 μ M de ATP de cada enzima. Em algumas modalidades, a

seletividade dos compostos da divulgação pode ser determinada por ensaios celulares associados com a atividade de PI3K quinase específica.

[00771] Outro aspecto da presente divulgação refere-se a métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio associado a PI3Ky quinase em um indivíduo (*por exemplo*, paciente) através da administração ao indivíduo em necessidade de tal tratamento de uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente divulgação ou uma composição farmacêutica destes. Uma doença ou distúrbio associados a PI3Ky podem incluir qualquer doença, distúrbio ou condição direta ou indiretamente ligados à expressão ou à atividade de PI3Ky, incluindo superexpressão e/ou os níveis de atividade anormais.

[00772] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio autoimune, câncer, doença cardiovascular ou doença neurodegenerativa.

[00773] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer de pulmão (*por exemplo*, câncer de pulmão de células não pequenas), melanoma, câncer de pâncreas, câncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de cólon, câncer endometrial, câncer de bexiga, câncer de pele, câncer de útero, câncer renal, câncer gástrico ou sarcoma. Em algumas modalidades, o sarcoma é tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteossarcoma, sarcoma alveolar de partes moles, angiossarcoma, cistossarcoma filóide, dermatofibrossarcoma protuberante, tumor desmoide, tumor desmoplásico de pequenas células redondas, sarcoma epitelióide, condrossarcoma extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma,

hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, linfossarcoma, tumor maligno de bainha de nervo periférico (MPNST), neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial ou sarcoma pleomórfico indiferenciado.

[00774] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma ou adenocarcinoma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é adenocarcinoma.

[00775] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é (por exemplo, leucemia mieloide aguda), leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico de células pequenas, leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo, leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), linfoma cutâneo de células T, leucemia de linfócitos grandes granulares, neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) ou linfoma linfoblástico. Em algumas modalidades, a neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL) é leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agressiva de células NK, micose fungoide/síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes (de células T), linfoma de célula T associado a enteropatia, leucemia/linfoma de células T do adulto ou linfoma de células T angioimunoblástico. Em algumas modalidades, o linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) é ALCL sistemático ou ALCL cutâneo primário.

[00776] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células do manto, linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma

linfoplasmocitário, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT), linfoma de grandes células B mediastinal (tímico), granulomatose linfomatoide, linfoma de zona marginal esplênico, linfoma de efusão primária, linfoma de grandes células B intravascular, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma múltiplo indolente (também conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou linfoma difuso de grandes células B.

[00777] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células do manto, linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma folicular, linfoma linfoplasmocitário, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT), linfoma de grandes células B mediastinal (tímico), granulomatose linfomatoide, linfoma de zona marginal esplênico, linfoma de efusão primária, linfoma de grandes células B intravascular, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma múltiplo indolente (também conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou linfoma difuso de grandes células B.

[00778] MDSC (células supressoras derivadas de mieloide) são um grupo heterogêneo de células imunes da linhagem mieloide (uma família de células que se originam de células-tronco da medula óssea). MDSCs se expandem fortemente em situações patológicas, como infecções crônicas e câncer, como resultado de uma hematopoiese alterada. MDSCs são diferenciadas de outros tipos de células mieloides

no sentido em que possuem fortes atividades imunossupressoras em vez de propriedades imunoestimulatórias. Semelhante a outras células mieloides, as MDSCs interagem com outros tipos de células imunes, incluindo células T, células dendríticas, macrófagos e células exterminadoras naturais para regular suas funções. Em algumas modalidades, os compostos, etc. descritos neste documento podem ser usados em métodos relacionados a tecido cancerígeno (por exemplo, tumores) com alta infiltração de MDSCs, incluindo tumores sólidos com alto nível basal de macrófagos e/ou infiltração de MDSC.

[00779] Em algumas modalidades, o linfoma não Hodgkin (NHL) é NHL reicidivante, NHL refratário, NHL folicular recorrente, NHL indolente (iNHL) ou NHL agressivo (aNHL).

[00780] Em algumas modalidades, o linfoma difuso de grandes células B é linfoma difuso de grandes células B ativado (ABC) ou linfoma difuso de grandes células B do centro germinativo (GCB). Em algumas modalidades, o linfoma de Burkitt é linfoma de Burkitt endêmico, linfoma de Burkitt esporádico ou linfoma semelhante ao Burkitt.

[00781] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, asma, alergia (por exemplo, rinite alérgica), pancreatite, psoríase, anafilaxia, glomerulonefrite, doença inflamatória intestinal (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa), trombose, meningite, encefalite, retinopatia diabética, hipertrofia benigna da próstata, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, osteoartrite, reestenose ou aterosclerose.

[00782] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é hipertrofia cardíaca, disfunção do miócito cardíaco, síndrome coronariana aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite crônica, pressão arterial elevada, isquemia, isquemia-reperfusão, vasoconstrição, anemia (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica ou Aplasia pura de série vermelha), infecção bacteriana, infecção viral, rejeição de

enxerto, doença renal, fibrose de choque anafilático, atrofia do músculo esquelético, hipertrofia do músculo esquelético, angiogênese, sepse, doença do enxerto contra hospedeiro, transplante alogênico ou xenogênico, glomeruloesclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), fibrose pulmonar idiopática, anemia hemolítica autoimune, vasculite, nefrite lúpica, pênfigo ou nefropatia membranosa.

[00783] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é hipertrofia cardíaca, disfunção do miócito cardíaco, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pressão arterial elevada, isquemia, isquemia-reperfusão, vasoconstrição, anemia (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica ou aplasia pura de série vermelha), infecção bacteriana, infecção viral, rejeição de enxerto, doença renal, fibrose de choque anafilático, atrofia do músculo esquelético, hipertrofia do músculo esquelético, angiogênese, sepse, rejeição de enxerto, glomeruloesclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoimune, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, pênfigo ou nefropatia membranosa.

[00784] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é doença de Alzheimer, trauma do sistema nervoso central ou acidente vascular cerebral.

[00785] Em algumas modalidades, a púrpura trombocitopênica idiopática (ITP) é ITP recidivante ou ITP refratária.

[00786] Em algumas modalidades, a vasculite é a doença de Behçet, síndrome de Cogan, arterite de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arterite de Takayasu, doença de Buerger (tromboangeíte obliterante), vasculite do sistema nervoso central, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculite por crioglobulinemia mista (essencial ou induzida pelo vírus da hepatite C

(HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculite de hipersensibilidade, poliangiite microscópica, granulomatose de Wegener ou vasculite sistêmica associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AASV).

[00787] A presente divulgação fornece ainda um composto descrito neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para uso em qualquer um dos métodos descritos neste documento.

[00788] A presente divulgação fornece ainda o uso de um composto descrito neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para uso em qualquer um dos métodos descritos neste documento.

[00789] Tal como utilizado neste documento, o termo "colocar em contato" refere-se à união das porções indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, colocar uma PI3K "em contato" com um composto da divulgação inclui a administração de um composto da presente divulgação a um indivíduo ou paciente, como um ser humano, tendo uma PI3K, bem como, por exemplo, a introdução de um composto da divulgação em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a PI3K.

[00790] Acredita-se que os compostos fornecidos neste documento (*por exemplo*, compostos de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes) ou qualquer uma das suas modalidades podem possuir perfil farmacológico satisfatório e propriedades biofarmacêuticas promissoras, tais como perfil toxicológico, metabolismo e propriedades farmacocinéticas, solubilidade e permeabilidade. Será entendido que a determinação de propriedades biofarmacêuticas apropriadas é do conhecimento de uma pessoa versada na técnica, *por exemplo*, determinação de citotoxicidade em células ou inibição de certos alvos ou canais para determinar a toxicidade potencial.

[00791] Conforme usado neste documento, o termo "indivíduo" ou "paciente", usado de forma permutável, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, de preferência camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelhas, cavalos ou primatas, e mais preferivelmente seres humanos.

[00792] Conforme usado neste documento, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade do composto ativo ou do agente farmacêutico que provoca a resposta biológica ou medicinal que está sendo buscada em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

[00793] Conforme usado neste documento, o termo "tratar" ou "tratamento" pode se referir a um ou mais dentre (1) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sentindo ou apresentando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, suprimir o desenvolvimento posterior da patologia e/ou sintomatologia); e (2) melhora de uma doença; por exemplo, a melhora de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sentindo ou apresentando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia), como diminuir a gravidade da doença.

[00794] Em algumas modalidades, os compostos da invenção são úteis na prevenção ou redução do risco de desenvolver qualquer uma das doenças mencionadas neste documento; *por exemplo*, prevenção ou redução do risco de desenvolver uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que possa estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas que ainda não sente ou apresenta patologia ou sintomatologia da doença.

Terapias de Combinação

[00795] Crescimento das células cancerígenas e sobrevivência podem ser afetados por múltiplas vias de sinalização. Assim, é útil

combinar diferentes inibidores enzimáticos/proteicos/receptores, exibindo diferentes preferências nos alvos que eles modulam as atividades de, para tratar tais condições. O direcionamento de mais do que uma via de sinalização (ou mais do que uma molécula biológica envolvida em uma dada via de sinalização) pode reduzir a probabilidade de resistência aos medicamentos provenientes de uma população de células e/ou reduzir a toxicidade do tratamento.

[00796] Os compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros inibidores de enzima/proteína/receptor ou uma ou mais terapias para o tratamento de doenças, como câncer. Exemplos de doenças e indicações tratáveis com terapias de combinação incluem as descritas neste documento. Exemplos de cânceres incluem tumores sólidos e tumores líquidos, tais como cânceres do sangue.

[00797] Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, como, por exemplo, quimioterápicos, agentes anti-inflamatórios, esteroides, imunossuppressores, agentes imuno-oncológicos, inibidores de enzimas metabólicas, inibidores de receptor de quimiocina e inibidores de fosfatase, bem como terapias direcionadas, como Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF e inibidores de FAK quinase, como, por exemplo, aqueles descritos no documento WO 2006/056399. Outros agentes, como anticorpos terapêuticos, podem ser usados em combinação com os compostos da presente divulgação para o tratamento de doenças, distúrbios ou condições, particularmente doenças, distúrbios ou condições associados a PI3K. Os um ou mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultaneamente ou sequencialmente.

[00798] Por exemplo, os compostos divulgados neste documento podem ser combinados com um ou mais inibidores das seguintes quinases para o tratamento de câncer e outras doenças ou distúrbios

descritos neste documento: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinase, fosforilase quinase, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK e B-Raf. Exemplos não limitativos de inibidores que podem ser combinados com os compostos da presente divulgação para o tratamento de câncer e outras doenças e distúrbios descritos neste documento incluem um inibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ou FGFR4, por exemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), um inibidor de JAK (JAK1 e/ou JAK2, por exemplo, ruxolitinibe, baricitinibe ou INCB39110), um inibidor de IDO (por exemplo, epacadostate, NLG919 ou BMS-986205), um inibidor de LSD1 (por exemplo, INCB59872 e INCB60003), um inibidor de TDO, um inibidor PI3K-delta (por exemplo, INCB50797 e INCB50465), um inibidor de Pim, um inibidor de CSF1R, tirosina quinases de um receptor de TAM (Tyro-3, Axl e Mer), um inibidor de histona desacetilase (HDAC), como um inibidor de HDAC8, um inibidor de angiogênese, um inibidor de receptor de interleucina, bromo e inibidores de membros da família do terminal extra (por exemplo, inibidores de bromodomínio ou inibidores de BET, tais como INCB54329 e INCB57643) e um antagonista de receptor de adenosina ou combinações destes.

[00799] Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito neste documento é administrado com um inibidor de PI3K δ . Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito neste documento é administrado com um inibidor de JAK. Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito neste documento é administrado com um inibidor de JAK1 ou JAK2 (por exemplo, baricitinibe ou ruxolitinibe). Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito neste documento é

administrado com um inibidor de JAK1. Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito neste documento é administrado com um inibidor de JAK1, que é seletivo sobre JAK2.

[00800] Os anticorpos exemplificativos para utilização em terapia de combinação incluem, mas não estão limitados a, Trastuzumabe (por exemplo, anti-HER2), Ranibizumabe (por exemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumabe (nome comercial: Avastin, por exemplo, anti-VEGF), panitumumabe (por exemplo, anti-EGFR), cetuximabe (por exemplo, anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) e anticorpos direcionados a c-met.

[00801] Um ou mais dos seguintes agentes podem ser usados em combinação com os compostos da presente divulgação e são apresentados como uma lista não limitativa: um agente citostático, cisplatina, doxorrubicina, taxotere, taxol, etoposídeo, irinotecano, camptostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, IRESSATM (gefitinibe), TARCEVATM (erlotinibe), anticorpos para EGFR, GLEEVECTM (mesilato de imatinibe), Íntron, ara-C, adriamicina, citoxano, gencitabina, mostarda de uracila, clormetina, ifosfamida, melfalana, clorambucila, pipobromana, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, bussulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATINTM (oxaliplatina), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, teniposídeo 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triancinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida,

estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxíureia, ansacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, Avastin, HERCEPTINTM (trastuzumabe), BEXXARTM (tositumomabe), VELCADETM (bortezomibe), ZEVALINTM (ibritumomabe tiuxetano), TRISENOXTM (trióxido de arsênico), XELODATM (capecitabina), vinorelbina, porfímero, ERBITUXTM (cetuximabe), tiotepa, altretamina, melphalano, trastuzumabe, lerozol, fulvestranto, exemestano, ifosfomida, rituximabe, C225 (cetuximabe), Campath (alemtuzumabe), clofarabina, cladribina, afidicolina, rituxano, sunitinibe, dasatinibe, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP e MDL-101.731.

[00802] Os compostos da presente divulgação podem ainda ser utilizados em combinação com outros métodos de tratamento de cânceres, por exemplo, por quimioterapia, terapia de irradiação, terapia direcionada a tumores, terapia adjuvante, imunoterapia ou cirurgia. Exemplos de imunoterapia incluem tratamento com citocinas (por exemplo, interferons, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia com CRS-207, vacina contra câncer, anticorpo monoclonal, transferência de células T adotivas, agonistas de receptor do tipo Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica e moléculas pequenas imunomoduladoras, incluindo a talidomida ou Inibidor de JAK1/2 e similares. Os compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais fármacos anticancerígenos, como quimioterápicos. Quimioterápicos exemplificativos incluem qualquer um dentre: abarelix, aldesleucina, alemtuzumabe, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsênio, asparaginase, azacitidina, bevacizumabe, bexaroteno, baricitinibe, bleomicina, bortezomibi, bortezomibe, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona,

capecitabina, carboplatina, carmustina, cetuximabe, clorambucila, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinibe, daunorrubicina, decitabina, denileuquina, denileuquina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumabe, epirubicina, erlotinibe, estramustina, fosfato de etoposídeo, etoposídeo, exemestano, citrato de fentanila, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestrant, gefitinibe, gemcitabina, gentuzumabe ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomabe tiuxetana, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinibe, interferon alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinibe, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomabe, olaparibe, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, panitumumabe, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexede dissódico, pentostatina, pipobromana, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicase, rituximabe, ruxolitinibe, rucaparibe, sorafenibe, estreptozocina, sunitinibe, maleato de sunitinibe, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, uracil mustarda, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparibe, veliparibe, talazoparibe e zoledronato.

[00803] Exemplos adicionais de quimioterápicos incluem inibidores de proteossoma (*por exemplo*, bortezomibe), talidomida, revlimid e agentes que danificam o DNA, tais como melfalano, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposido, carmustina e similares.

[00804] Esteroides exemplificativos incluem corticosteroides, como dexametasona ou prednisona.

[00805] Inibidores de Bcr-Abl exemplificativos incluem mesilato de imatinibe (GLEEVAC™), nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe e sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Bcr-Abl exemplificativos adequados incluem os compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, dos gêneros e espécies divulgados na Pat. US No. 5.521.184, WO 04/005281 e Ser. US No. 60/578.491.

[00806] Inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem midostaurina, lestaurtinibe, linifanibe, sunitinibe, sunitinibe, maleato, sorafenibe, quizartinibe, crenolanibe, pacritinibe, tandutinibe, PLX3397 e ASP2215 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Flt-3 exemplificativos adequados incluem compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tal como divulgado nos documentos WO 03/037347, WO 03/099771 e WO 04/046120.

[00807] Inibidores de RAF exemplificativos adequados incluem dabrafenibe, sorafenibe e vemurafenibe e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de RAF exemplificativos adequados incluem compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tal como descrito nos documentos WO 00/09495 e WO 05/028444.

[00808] Inibidores de FAK exemplificativos adequados incluem VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, e GSK2256098 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de FAK exemplificativos adequados incluem compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tal como divulgado nos documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 e WO 01/014402.

[00809] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser utilizados em combinação com um ou mais de outros inibidores de quinase, incluindo imatinibe, particularmente para o tratamento de pacientes resistentes a imatinibe ou outros inibidores de quinase.

[00810] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser utilizados em combinação com um agente quimioterápico no tratamento de câncer e podem melhorar a resposta ao tratamento, em comparação com a resposta a apenas o agente quimioterapêutico, sem exacerbação dos seus efeitos tóxicos. Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um quimioterápico fornecido neste documento. Por exemplo, agentes farmacêuticos adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo podem incluir, sem limitação, melfalano, melfalano e prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona e Velcade (bortezomibe). Além disso os agentes adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase. Em algumas modalidades, o agente é um agente alquilante, um inibidor de proteassoma, um corticosteroide ou um agente imunomodulador. Exemplos de um agente alquilante incluem ciclofosfamida (CY), melfalano (MEL) e bendamustina. Em algumas modalidades, o inibidor do proteassoma é o carfilzomibe. Em algumas modalidades, o corticosteroide é a dexametasona (DEX). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é lenalidomida (LEN) ou pomalidomida (POM). Efeitos aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis da combinação de um inibidor de PI3K da presente divulgação com um agente adicional.

[00811] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Ky fornecidos neste documento podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de checkpoint imunológico para o tratamento de câncer, conforme descrito neste documento. Em uma modalidade, a combinação com um ou mais inibidores de checkpoint imunológico, conforme descrito neste documento, pode ser usada para o tratamento de melanoma. Compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com um ou mais inibidores de checkpoint imunológico.

Exemplos de inibidores de checkpoint imunológico incluem inibidores contra moléculas de checkpoint imunológico, tais como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginase, HPK1, CD137 (também conhecido como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 e PD-L2. Em algumas modalidades, a molécula de checkpoint imunológico é uma molécula estimulante de checkpoint selecionada dentre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR e CD137. Em algumas modalidades, a molécula de checkpoint imunológico é uma molécula de checkpoint inibitória selecionada dentre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT e VISTA. Em algumas modalidades, os compostos da divulgação fornecidos neste documento podem ser usados em combinação com um ou mais agentes selecionados dentre inibidores de KIR, inibidores de TIGIT, inibidores de LAIR1, inibidores de CD160, inibidores de 2B4 e inibidores de TGFR beta.

[00812] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Kγ fornecidos neste documento podem ser usados em combinação com um ou mais agonistas de moléculas de checkpoint imunológico, por exemplo, OX40, CD27, OX40, GITR e CD137 (também conhecido como 4-1BB).

[00813] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é anticorpo anti-PD1, anticorpo anti-PD-L1 ou anticorpo anti-CTLA-4.

[00814] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumabe, pembrolizumabe (também conhecido como MK-3475), durvalumabe (Imfinzi®), pidilizumabe, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 ou AMP-224. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é MGA012, nivolumabe

ou pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é MGA012. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é nivolumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é SHR-1210. Outros agentes anticancerígenos incluem agentes terapêuticos de anticorpos como 4-1BB (por exemplo, urelumabe, utomilumabe).

[00815] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-L1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (também conhecido como RG7446) ou MSB0010718C. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é MPDL3280A ou MEDI4736.

[00816] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Kγ fornecidos neste documento podem ser usados por si só ou em combinação com um anti-PD-1 para o tratamento de melanoma (PD-1 refratário), NSCLC (PD-1 refratário), HNSCC (PD-1 refratário), câncer de mama triplo negativo (PD-1 naïve), mesotelioma, adenocarcinoma ou tumores com alto nível de MDSC.

[00817] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de PD-1 e PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. Em algumas modalidades, o anti-PD-1/PD-L1 é MCLA-136.

[00818] Em algumas modalidades, o inibidor é MCLA-145.

[00819] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de CTLA-4, por exemplo, um anticorpo anti-CTLA-4. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CTLA-4 é ipilimumabe, tremelimumabe AGEN1884 ou CP-675.206.

[00820] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de

checkpoint imunológico é um inibidor de LAG3, por exemplo, um anticorpo anti-LAG3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-LAG3 é BMS-986016, LAG525 ou INCAGN2385.

[00821] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de TIM3, por exemplo, um anticorpo anti-TIM3. Em algumas formas de realização, o anticorpo anti-TIM3 é INCAGN2390, MBG453 ou TSR-022.

[00822] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de GITR, por exemplo, um anticorpo anti-GITR. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-GITR é TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 ou MEDI1873.

[00823] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um agonista de OX40, por exemplo, um anticorpo agonista de OX40 ou proteína de fusão OX40L. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-OX40 é MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 ou BMS-986178. Em algumas modalidades, a proteína de fusão OX40L é MEDI6383.

[00824] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de checkpoint imunológico é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD20 é obinutuzumabe ou rituximabe.

[00825] Os compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com anticorpos biespecíficos. Em algumas modalidades, um dos domínios do anticorpo biespecífico tem como alvo os receptores PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 ou TGF β .

[00826] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3K-gama fornecidos neste documento podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de enzimas metabólicas. Em algumas

modalidades, o inibidor de enzimas metabólicas é um inibidor de IDO1, TDO ou arginase. Exemplos de inibidores de IDO1 incluem epacadostat, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099, LY338196 e NGL919.

[00827] Em algumas modalidades, os compostos da divulgação podem ser usados em combinação com um inibidor de JAK ou PI3K δ .

[00828] Os agentes podem ser combinados com o presente composto em uma forma de dosagem única ou contínua, ou os agentes podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

[00829] Os compostos da presente divulgação podem ser usados em combinação com um ou mais outros inibidores ou uma ou mais terapias para o tratamento de infecções. Exemplos de infecções incluem infecções virais, infecções bacterianas, infecções fúngicas ou infecções parasitárias.

[00830] Em algumas modalidades, um corticosteroide, como a dexametasona, é administrado a um paciente em combinação com os compostos da divulgação, onde a dexametasona é administrada intermitentemente ao invés de continuamente.

[00831] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas como descritas neste documento, um composto tal como citado em qualquer uma das reivindicações e descrito neste documento ou sais deste podem ser combinados com outro agente imunogênico, tais como células cancerígenas, antígenos de tumor purificados (incluindo proteínas recombinantes, peptídeos e moléculas de carboidrato), células e células transfectadas com genes que codificam citocinas imunoestimulantes. Exemplos não limitativos de vacinas contra tumor que podem ser utilizadas incluem peptídeos de antígenos de melanoma, como peptídeos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MART1 e/ou tirosinase, ou células tumorais transfectadas para expressar a citocina GM-CSF.

[00832] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas como descritas neste documento, um composto tal como citado em qualquer uma das reivindicações e descrito neste documento ou sais deste podem ser utilizados em combinação com um protocolo de vacinação para o tratamento de câncer. Em algumas modalidades, as células tumorais são transduzidas para expressar GM-CSF. Em algumas modalidades, as vacinas contra tumores incluem as proteínas de vírus envolvidos em cânceres humanos, como o Vírus do Papiloma Humano (HPV), Vírus da Hepatite (VHB e VHC) e Vírus do Sarcoma de Herpes de Kaposi (KHSV). Em algumas modalidades, os compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com antígeno específico de tumor, tal como proteínas de choque térmico isoladas do próprio tecido tumoral. Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas como descritas neste documento, um composto como citado em qualquer uma das reivindicações e descrito neste documento ou sais destes podem ser combinados com imunização de células dendríticas para ativar respostas antitumorais potentes.

[00833] Os compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com peptídeos macrocíclicos biespecíficos que direcionam células efectoras que expressam receptor Fe alfa ou Fe gama para as células tumorais. Os compostos da presente divulgação também podem ser combinados com peptídeos macrocíclicos que ativam a resposta imunológica do hospedeiro.

[00834] Em algumas modalidades adicionais, combinações dos compostos da divulgação com outros agentes terapêuticos podem ser administrados a um paciente antes de, durante e/ou depois de um transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco. Os compostos da presente divulgação podem ser utilizados em combinação com transplante de medula óssea para o tratamento de uma variedade de tumores de origem hematopoiética.

[00835] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas como descritas neste documento, um composto como citado em qualquer uma das reivindicações e descrito neste documento ou sais destes podem ser utilizados em combinação com vacinas para estimular a resposta imunológica a patógenos, toxinas e autógenos. Exemplos de patógenos para os quais esta abordagem terapêutica pode ser particularmente útil incluem patógenos para os quais não existe atualmente vacina eficaz ou patógenos para os quais as vacinas convencionais não são completamente eficazes. Estes incluem, mas não estão limitados a, HIV, Hepatite (A, B, & C), Influenza, Herpes, Giardia, Malária, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

[00836] Vírus que provocam infecções que podem ser tratadas por métodos da presente divulgação incluem, mas não estão limitados a, papilomavírus humano, influenza, vírus da hepatite A, B, C ou D, adenovírus, poxvírus, vírus herpes simplex, citomegalovírus humano, vírus da síndrome respiratória aguda grave, vírus ebola, vírus do sarampo, vírus da herpes (por exemplo, vírus VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II e CMV, Epstein Barr), flavivírus, ecovírus, rinovírus, vírus coxsackie, coronavírus, vírus sincicial respiratório, vírus da caxumba, rotavírus, vírus do sarampo, vírus da rubéola, parvovírus, vírus vaccinia, vírus HTLV, vírus da dengue, vírus do papiloma, vírus do molluscum, poliovírus, vírus da raiva, vírus JC e vírus da encefalite arboviral.

[00837] Bactérias patogênicas causadoras de infecções tratáveis por métodos da divulgação incluem, mas não estão limitados a, clamídia, bactérias rickettsiais, micobactérias, estafilococos, estreptococos, pneumococos, meningococos e conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétano, botulismo, antraz, peste, leptospirose e bactérias da doença de Lyme.

[00838] Fungos patogênicos causadores de infecções tratáveis por

métodos da divulgação incluem, mas não estão limitados a, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Gênero *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Parasitas patogênicos causadores de infecções tratáveis por métodos da divulgação incluem, mas não estão limitados a, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* e *Nippostrongylus brasiliensis*.

[00839] Os métodos para a administração segura e eficaz da maioria desses agentes quimioterápicos são conhecidos por aqueles versados na técnica. Além disso, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterápicos é descrita em "Physicians 'Desk Reference" (PDR, por exemplo, edição de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuja divulgação é incorporada neste documento por referência como se estabelecida adiante em sua totalidade.

[00840] Conforme fornecido, os compostos, inibidores, agentes, etc. adicionais podem ser combinados com o presente composto em uma forma de dosagem única ou contínua, ou podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

[00841] Quando utilizados como fármacos, os compostos da divulgação podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Essas composições podem ser preparadas de um modo bem conhecido na técnica farmacêutica e podem ser administradas por

uma variedade de vias, dependendo de se o tratamento local ou sistêmico desejado está sobre a área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo transdérmica, epidérmica, oftálmica e às membranas mucosas, incluindo liberação intranasal, vaginal e retal), pulmonar (*por exemplo*, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parentérica. Administração parentérica inclui administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal intramuscular ou injeção ou infusão; ou administração intracraniana, *por exemplo*, intratecal ou intraventricular. A administração parentérica pode estar na forma de uma única dose de bolus, ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. Composições farmacêuticas e formulações para a administração tópica podem incluir adesivos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, pulverizações, líquidos e pós. Carreadores farmacêuticos convencionais, aquosos, baes de pó ou oleosas, espessantes e similares podem ser necessários ou desejáveis.

[00842] Esta divulgação também inclui composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente ativo, o composto da divulgação ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em combinação com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis (excipientes). Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração tópica. Ao produzir as composições da divulgação, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou inserido em tal carreador na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como diluente, pode ser um sólido, semissólido ou material líquido, o qual atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, comprimidos, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido),

pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso, do composto ativo, capsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[00843] Ao preparar uma formulação, o composto ativo pode ser moído para se obter o tamanho de partícula apropriado antes de ser combinado com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, este pode ser moído até possuir um tamanho de partícula inferior a 200 mesh. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, *por exemplo*, cerca de 40 mesh.

[00844] Os compostos da divulgação podem ser moídos utilizando-se procedimentos de moagem conhecidos, tais como moagem a úmido, para se obter um tamanho de partícula apropriado para a formação de comprimidos e para outros tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticuladas) dos compostos da divulgação podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica, por exemplo, ver Pedido Internacional No. WO 2002/000196.

[00845] Alguns exemplos de excipientes apropriados incluem, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes, tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes de suspensão e emulsificantes; agentes conservantes, tais como metil- e propil-hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes. As composições da divulgação podem ser formuladas de modo a proporcionar uma liberação rápida, contínua ou retardada do ingrediente ativo após sua administração ao paciente, empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

[00846] As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem desde contendo cerca de 5 até cerca de 1000 mg (1 g), mais usualmente cerca de 100 mg a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitárias" refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

[00847] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm desde cerca de 5 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que isso abrange composições que contêm cerca de 5 a cerca de 10, cerca de 10 a cerca de 15, cerca de 15 a cerca de 20, cerca de 20 a cerca de 25, cerca de 25 a cerca de 30, cerca de 30 a cerca de 35, cerca de 35 a cerca de 40, cerca de 40 a cerca de 45 ou cerca de 45 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo.

[00848] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm desde cerca de 50 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que isso abrange composições contendo cerca de 50 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca de 150, cerca de 150 a cerca de 200, cerca de 200 a cerca de 250, cerca de 250 a cerca de 300, cerca de 350 a cerca de 400, ou cerca de 450 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo.

[00849] Em algumas modalidades, as composições da divulgação contêm desde cerca de 500 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que isso abrange composições contendo de cerca de 500 a cerca de 550, cerca de 550 a cerca de 600, cerca de 600 a cerca de 650, cerca de 650 a cerca de 700, cerca de 700 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 800, cerca de 800 a cerca de 850, cerca de 850 a cerca de 900, cerca de 900 a

cerca de 950, ou cerca de 950 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo.

[00850] Dosagens semelhantes dos compostos descritos neste documento podem ser utilizadas seguindo os métodos e usos da divulgação.

[00851] O composto ativo pode ser eficaz em uma larga gama de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmacologicamente eficaz. Será entendido, entretanto, que a quantidade do composto administrado será usualmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto realmente administrado, a idade, o peso e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e similares.

[00852] Para preparar composições sólidas, como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente divulgação. Ao se referir a essas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo está tipicamente disperso uniformemente por toda a composição para que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitárias igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de unidade de dosagem do tipo descrito acima contendo, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente divulgação.

[00853] Os comprimidos ou pílulas da presente divulgação podem ser revestidos ou de outra forma compostos para fornecer uma forma de dosagem que apresenta a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser

separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou tenha uma liberação retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais, como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[00854] As formas líquidas nas quais os compostos e as composições da presente divulgação podem ser incorporados para a administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco, ou óleo de amendoim, além de elixires e veículos farmacêuticos semelhantes.

[00855] Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas destes, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados, conforme descrito *acima*. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela rota respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Composições podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma câmara de máscara facial, ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. As composições em solução, suspensão ou em pó também podem ser administradas oral ou nasalmente a partir de dispositivos que liberam a formulação de uma maneira apropriada.

[00856] As formulações tópicas podem conter um ou mais carreadores convencionais. Em algumas modalidades, pomadas podem

conter água e um ou mais carreadores hidrofóbicos selecionados dentre, por exemplo, parafina líquida, éter de alquila de polioxietileno, propilenoglicol, vaselina branca e similares. As composições de carreador de cremes podem ser à base de água na combinação com glicerol e um ou mais outros componentes, por exemplo, monoestearato de glicerila, PEG-Monoestearato de glicerila e álcool cetoestearílico. Os géis podem ser formulados usando álcool isopropílico e água, adequadamente em combinação com outros componentes, tais como, por exemplo, glicerol, hidroxietil celulose e similares. Em algumas modalidades, as formulações tópicas contêm pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,25, pelo menos, cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2 ou pelo menos cerca de 5% em peso do composto da divulgação. As formulações tópicas podem ser adequadamente empacotadas em tubos de, por exemplo, 100 g, que são opcionalmente associados com instruções para o tratamento da indicação selecionada, por exemplo, psoríase ou outra condição de pele.

[00857] A quantidade do composto ou composição farmacêutica administrada ao paciente irá variar dependendo do que está sendo administrado, o propósito da administração, tais como profilaxia ou terapia, o estado do paciente, a forma de administração e similares. Em aplicações terapêuticas, composições podem ser administradas a um paciente que já sofre de uma doença em uma quantidade suficiente para curar os sintomas da doença e suas complicações ou pelo menos controlá-los parcialmente. Doses eficazes dependerão da condição da doença a ser tratada, bem como do julgamento do médico que atende o paciente, dependendo de fatores como a gravidade da doença, a idade, o peso e a condição geral do paciente e afins.

[00858] As composições administradas a um paciente podem estar na forma das composições farmacêuticas descritas acima. Estas

composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas estéreis. As soluções aquosas podem ser embaladas para uso na forma como estão ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações do composto tipicamente estará entre 3 e 11, mais preferivelmente de 5 a 9 e ainda mais preferivelmente de 7 a 8. Será entendido que o uso de alguns dos excipientes, carreadores ou estabilizadores anteriores resultará na formação de sais farmacêuticos.

[00859] A dose terapêutica de um composto da presente divulgação variará de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a forma de administração do composto, a saúde e condição do paciente, e o julgamento do médico que prescreveu o composto. A proporção ou concentração de um composto da divulgação em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de certos fatores, incluindo dosagem, características químicas (*por exemplo*, hidrofobicidade) e a via de administração. Por exemplo, os compostos da divulgação podem ser fornecidos em uma solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% p/v do composto para administração parentérica. Algumas faixas de dosagem típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dosagem é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem é provavelmente dependente de variáveis como o tipo e extensão da progressão da doença ou distúrbio, o estado geral de saúde do paciente específico, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a formulação do excipiente e sua via de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas dose-resposta derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou de modelo animal.

[00860] As composições da divulgação podem ainda incluir um ou

mais agentes farmacêuticos adicionais, como um agente quimioterápico, esteroides, composto anti-inflamatório ou imunossupressor, exemplos dos quais estão listados neste documento.

Compostos Marcados e Métodos de Ensaio

[00861] Outro aspecto da presente divulgação diz respeito a compostos marcados da divulgação (radiomarcado, marcado com fluorescência, etc.) que seriam úteis não apenas em técnicas de geração de imagem, mas também em ensaios, tanto *in vitro* e *in vivo*, para localizar e quantificar PI3K em amostras de tecido, incluindo humanas, e para identificar ligantes de PI3K por inibição da ligação de um composto marcado. A substituição de um ou mais dos átomos dos compostos da presente divulgação também pode ser útil na geração de ADME diferenciado (Adsorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção). Por conseguinte, a presente divulgação inclui ensaios de PI3K que contêm tais compostos marcados ou substituídos.

[00862] A presente divulgação também inclui compostos marcados isotopicamente da divulgação. Um composto "isotopicamente" ou "radiomarcado" é um composto da divulgação em que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrados na natureza (*isto é*, de ocorrência natural). Radionuclídeos adequados que podem ser incorporados nos compostos da presente divulgação incluem, mas não estão limitados a ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio em um composto da presente divulgação podem ser substituídos por átomos de deutério (*por exemplo*, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo alquila C_{1-6} de Fórmula (I) podem ser opcionalmente substituídos por átomos de deutério, tais como $-\text{CD}_3$

sendo substituído por $-\text{CH}_3$). Em algumas modalidades, os grupos alquil das Fórmulas divulgadas podem ser perdeuterados.

[00863] Um ou mais átomos constituintes dos compostos apresentados neste documento podem ser repostos ou substituídos por isótopos dos átomos em abundância natural ou não natural. Em algumas modalidades, o composto inclui pelo menos um átomo de deutério. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio em um composto apresentado neste documento podem ser substituídos por deutério (*por exemplo*, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-6} alquil podem ser substituídos por átomos de deutério, tal como $-\text{CD}_3$ sendo substituído por $-\text{CH}_3$). Em algumas modalidades, o composto inclui dois ou mais átomos de deutério. Em algumas modalidades, o composto inclui 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 ou 1-6 átomos de deutério. Em algumas modalidades, todos os átomos de hidrogênio em um composto podem ser substituídos por átomos de deutério.

[00864] Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de hidrogênio, ligados a átomos de carbono de quaisquer substituintes alquila, alquenila, alquinila, arila, fenila, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, ou grupos de ligação a $-\text{C}_{1-6}$ alquila, conforme descrito neste documento, são, cada um, opcionalmente substituídos por um átomo de deutério.

[00865] Os métodos sintéticos para incluir isótopos em compostos orgânicos são conhecidos na técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey e Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compostos marcados isotopicamente podem ser usados em vários estudos, como espectroscopia RMN, experimentos de metabolismo, e/ou ensaios.

[00866] A substituição por isótopos mais pesados, como deutério, pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. (ver, *por exemplo*, A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312). Em particular, a substituição em um ou mais locais de metabolismo pode proporcionar uma ou mais das vantagens terapêuticas.

[00867] O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos radiomarcados dependerá da aplicação específica desse composto radiomarcado. Por exemplo, para a marcação de PI3K *in vitro* e ensaios de competição, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I ou ^{35}S podem ser úteis. Para aplicações de geração de imagem por radiação, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br podem ser úteis.

[00868] É entendido que um "composto radiomarcado" ou "composto marcado" é um composto que incorporou pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado do grupo que consiste em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

[00869] A presente divulgação pode incluir ainda métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos da divulgação. Os métodos sintéticos para a incorporação de radioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na técnica, e uma pessoa comumente versada na técnica reconhecerá facilmente os métodos aplicáveis para os compostos da divulgação.

[00870] Um composto marcado da divulgação pode ser utilizado em um ensaio de triagem para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto recentemente sintetizado ou identificado (*ou seja*, composto de teste) que é marcado pode ser avaliado pela sua capacidade de se ligar a PI3K através da monitoração da sua variação

de concentração ao entrar em contato com PI3K por meio de acompanhamento da marcação. Por exemplo, um composto de teste (marcado) pode ser avaliado quanto à sua capacidade para reduzir a ligação de outro composto que se liga a uma PI3K (*ou seja*, composto padrão). Por conseguinte, a capacidade de um composto de teste para competir com o composto padrão para a ligação à PI3K correlaciona-se diretamente à sua afinidade de ligação. Por outro lado, em alguns outros ensaios de triagem, o composto padrão é marcado e os compostos de teste não são marcados. Por conseguinte, a concentração do composto padrão marcado é monitorada a fim de avaliar a competição entre o composto padrão e o composto de teste, e a afinidade de ligação relativa do composto de teste é assim verificada.

[00871] *Kits*

[00872] A presente divulgação também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças associadas à PI3K ou distúrbios, tais como câncer, que incluem um ou mais recipientes que contêm uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da divulgação. Tais kits podem ainda incluir, se desejado, um ou mais dentre vários componentes do kit farmacêutico convencional, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente evidente por aqueles versados na técnica. Instruções, sejam como inserções ou como rótulos, que indicam quantidades dos componentes a serem administrados, diretrizes para administração e/ou diretrizes para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

[00873] A invenção será descrita em mais detalhes por meio de exemplos específicos. Os exemplos a seguir são apresentados para fins ilustrativos, não sendo destinados a limitar a presente invenção de

qualquer maneira. Aqueles versados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados. Descobriu-se que os compostos dos Exemplos são inibidores de PI3K γ de acordo com pelo menos um ensaio descrito neste documento.

EXEMPLOS

[00874] Purificações de LC-MS preparativa de alguns dos compostos preparados foram realizadas em sistemas de fracionamento dirigidos por massa de Waters. A configuração básica do equipamento, protocolos e software de controle para o funcionamento desses sistemas foram descritas em detalhes na literatura (*ver por exemplo* "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS ConfigurationseMethods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); e "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

[00875] Os compostos purificados foram tipicamente submetidos a espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida (LCMS) analítica para análise de pureza sob uma ou ambas das seguintes condições: Instrumento = Agilent 1260 LC/MSD; Método de pH 2: coluna = Waters Sunfire C18, tamanho de partícula de 5 μ m, 2,1 x 50 mm, fase móvel: A = 0,025% de TFA em água e B = acetonitrila, gradiente = 2% a 90% de B em 4 minutos com vazão de 2,0 mL/minuto; Método de pH 10: coluna = Waters XBridge C18, tamanho de partícula de 5 μ m, 2,1 x 50 mm, fase móvel: A = 0,05% de NH₄OH em água e B = acetonitrila, gradiente = 2% a 90% de B em 4 minutos com vazão 2,0 mL/minuto.

[00876] Alguns dos compostos preparados foram também separados

em uma escala preparativa de espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida de fase reversa (RP-HPLC) com um detector de MS ou por cromatografia flash (sílica-gel), tal como indicado nos Exemplos. As condições de coluna de espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida de fase reversa (RP-HPLC) típicas são as seguintes:

[00877] pH = 2 purificações: coluna Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm, 30 x 100 mm ou Waters XBridge™ C₁₈ 5 µm, 30 x 100 mm, eluindo com fase móvel A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em água e fase móvel B: acetonitrila; a vazão foi de 60 mL/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto usando o protocolo de Otimização de Método Específico do Composto conforme descrito na literatura (ver, *por exemplo*, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

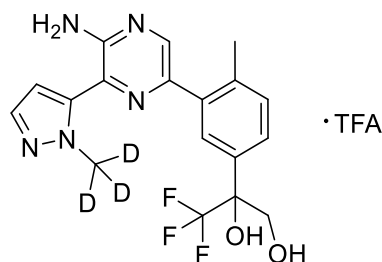
[00878] pH = 10 purificações: coluna Waters XBridge™ C₁₈ 5 µm, 30 x 100 mm, eluindo com fase móvel A: 0,1% de NH₄OH em água e fase móvel B: acetonitrila; a vazão foi de 60 mL/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto usando o protocolo de Otimização de Método Específico do Composto conforme descrito na literatura (ver *por exemplo*, Blom et al.).

Justificativa Estereoquímica

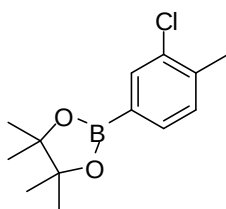
[00879] A di-hidroxilação assimétrica de Sharpless de olefinas foi estudada extensivamente, e sua base como um modelo para enantiosseletividade está bem estabelecida (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; e Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.*, 1994, *94*, 2483-2547. Resumidamente, a aplicação de AD-mix-α (contendo (DHQ)₂-PHAL) na di-hidroxilação de prop-1-en-2-

ilbenzeno gera (S)-2-fenilpropano-1,2-diol. A aplicação de AD-mix- β (contendo (DHQD)₂-PHAL) na di-hidroxilação de prop-1-en-2-ilbenzeno gera (R)-2-fenilpropano-1,2-diol (Sharpless e Kolb, *supra*). Moreno-Dorado et al. estendeu o método para o caso de trifluorometil (por exemplo, (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno gera (S)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol quando tratado com AD-mix- α e gera (R)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol quando tratado com AD-mix- β), e o resultado estereoquímico foi verificado por conversão subsequente para compostos bem conhecidos cujas rotações específicas estão acordo com os valores da literatura (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 503-510). Embora não seja desejada a limitação por qualquer teoria, nas di-hidroxilações realizadas em vinil arenos nos Exemplos, esperamos obter a configuração (S)- com AD-mix- α e a configuração (R)- com AD-mix- β .

Exemplo 1a. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado)



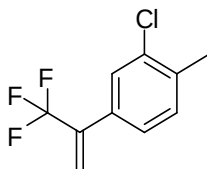
[00880] *Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*



[00881] Uma mistura desgaseificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (12,0 g, 58,4 mmols, Aldrich), acetato de potássio (17,2 g,

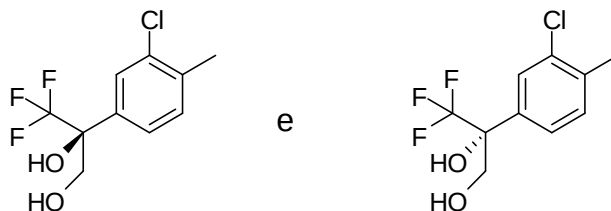
175 mmols), bis(pinacolato)diboro (16,3 g, 64,2 mmols) e aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,91 g, 2,34 mmols) em dioxano (120 mL) foi aquecida a 75°C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-5% de EtOAc em hexanos, gerou o produto como um sólido branco (11,7 g, 80%). LCMS para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BClO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z calculado = 253,1; obteve-se 253,0.

[00882] *Etapa 2. 2-Cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno*



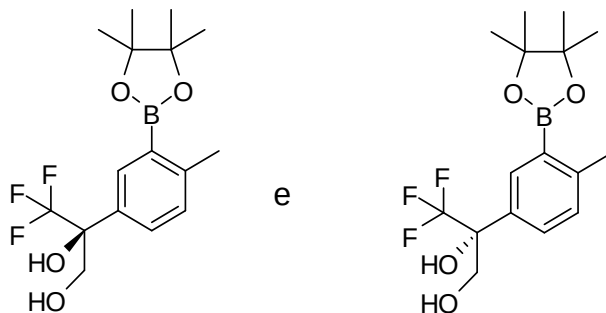
[00883] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11,7 g, 46,6 mmols), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (11,4 g, 65,2 mmols, Aldrich), K_2CO_3 (1,0 M em água, 140 mL, 140 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,63 g, 2,33 mmol) em THF (300 mL) foi aquecida a 65°C sob N_2 durante 3 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, seguida por salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com hexanos, gerou o produto como um óleo amarelo (8,56 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,00 – 5,96 (m, 1H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -64,93 (s).

[00884] *Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



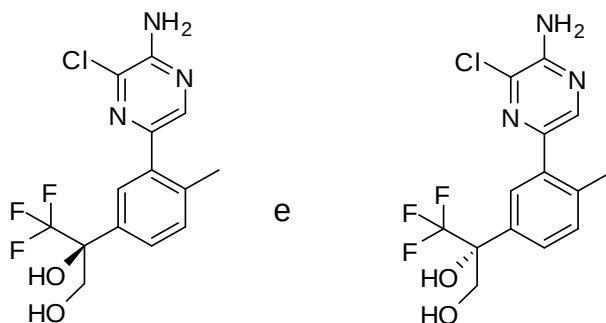
[00885] A uma suspensão de AD-mix- α (54,4 g, 116 mmols) em água (100 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (8,56 g, 38,8 mmols) em *t*-BuOH (100 mL). A mistura foi então agitada a 6°C durante 46 horas. A reação foi resfriada em um banho de gelo a 0°C, e sulfito de sódio (18 g) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. O *terc*-butanol foi removido *in vacuo*, e a mistura aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, gerou o produto como um óleo incolor (8,7 g, 88%). Devido ao uso de AD-mix- α , acredita-se que o produto foi enriquecido no (S)-enantiômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (dd, *J* = 7,1, 6,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -77,25 (s).

[00886] *Etapa 4. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[00887] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (da Etapa 3, enriquecido em um isômero (que acredita-se ser o (S)-enantiômero), 1,00 g, 3,93 mmols), bis(pinacolato)diboro (2,99 g, 11,8 mmols), acetato de potássio (2,31 g, 23,6 mmols), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil (0,374 g, 0,785 mmol) em dioxano (12 mL) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120°C por duas horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite®, e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo (1,0 g, 73%). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: m/z calculado = 364,2; obteve-se 364,2 (condição analítica de pH 10).

[00888] *Etapa 5. 2-(3- (5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (únicos enantiômeros isolados)*



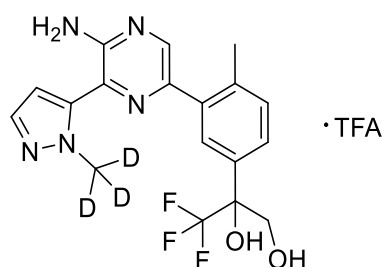
[00889] Uma mistura desgaseificada de 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (0,163 g, 0,780 mmol, Ark Pharm), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (0,300 g, 0,867 mmol enriquecido em um isômero (que acredita-se ser o (S)-enantiômero) da Etapa 4), Na₂CO₃ (0,276 g, 2,60 mmols) e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,035 g, 0,043 mmol) em dioxano (10 mL) e água (2 mL) foi aquecida até 100°C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e EtOAc, e a mistura bifásica foi filtrada através de Celite®. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com outra porção de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc/hexanos gerou o produto como um óleo. LCMS para C₁₄H₁₄ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 348,1; obteve-se 348,1. Os enantiômeros foram separados por cromatografia quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 75 mg em 5,0 mL de EtOH, eluindo-se com 45% de EtOH em hexanos a 20 mL/min por 10 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 6,5 min, tempo de retenção de Pico 2: 8,9 min. Acreditava-se que o Pico 1 fosse o (S)-enantiômero, enquanto acreditava-se que o Pico 2 fosse o (R)-enantiômero. O Pico 1 foi usado na Etapa 6.

[00890] Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,28 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,84 (br s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H).

[00891] *Etapa 6. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero preparado)*

[00892] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (0,120 g, 0,345 mmol, Pico 1 da Etapa 5), 1-(metil-d₃)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (219 mg, 1,04 mmol, preparado como em *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals* (2012), 55(13), pp.467-469), e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (28 mg, 0,035 mmol) em solução de Na₂CO₃ (1,0 M em água, 1,04 mL, 1,04 mmol) e dioxano (3,0 mL) foi aquecida até 100°C durante 5 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e purificada por HPLC-MS preparativa (pH = 2). A liofilização do eluente gerou o produto como um sólido branco (0,200 g, 44%). Acreditava-se que o produto fosse o (S)-enantiômero, (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, pelas razões detalhadas acima. LCMS calculado para C₁₈H₁₆D₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 397,2, obtido: 397,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,39 (br s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Exemplo 1b. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado)

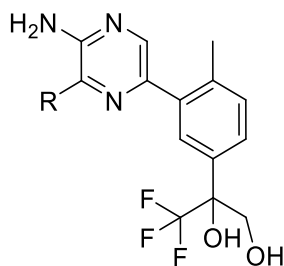


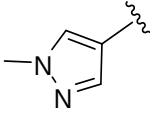
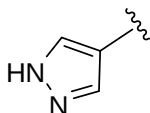
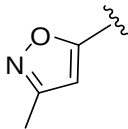
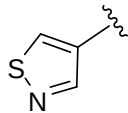
[00893] O procedimento do Exemplo 1a, Etapa 6, foi seguido, usando o Pico 2 do Exemplo 1a, Etapa 5. Uma mistura desgaseificada de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)- 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

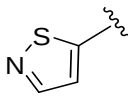
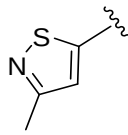
(0,020 g, 0,058 mmol, Pico 2 do Exemplo 1a, Etapa 5) e 1-(metil-d₃)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (36,4 mg, 0,173 mmol, preparado como em *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (2012), 55(13), pp.467-469), e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,7 mg, 5,7 µmol) em dioxano (2 mL) e solução de Na₂CO₃ (1,0 M, 0,173 mL, 0,173 mmol) foi aquecida até 100°C durante 5 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e purificada por meio de HPLC-MS preparativa (pH = 2) para gerar o produto como um sólido branco (8,0 mg, 27%). Acreditava-se que o produto fosse o (R)-enantiômero, (R)-2-(3-(5-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, pelas razões detalhadas acima no Exemplo 1a, Etapa 5. LCMS calculado para C₁₈H₁₆D₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 397,2, obtido: 397,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,37 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

[00894] **Exemplos 2-7.** A menos que indicado de outra forma, os compostos na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 1a, utilizando-se os ésteres borônicos ou ácidos borônicos apropriados. Conforme detalhado acima, um único enantiômero foi isolado e acreditava-se ser o (S)-enantiômero (ver justificativa estereoquímica *supra*).

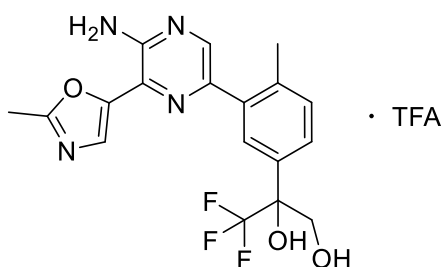
Tabela 1.



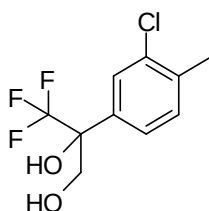
Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
2	2-(3-(5-Amino-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 394,1, obtido: 394,1
3	2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 380,1, obtido: 380,0
4	2-(3-(5-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H) ⁺ : m/z = 395,1, obtido: 395,1
5	2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-4-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ (M+H) ⁺ : m/z = 397,1, obtido: 397,1

Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
6	2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(isotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato)		Calculado para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 397,1, obtido: 397,0
7	2-(3-(5-amino-6-(3-metilisotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-amino-6-(3-metilisotiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 411,1, obtido: 411,1

Exemplo 9. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero preparado)

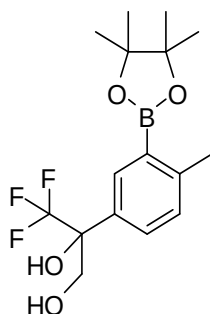


[00895] *Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mistura racêmica preparada)*



[00896] A uma solução de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (3,00 g, 13,6 mmols, preparado como no Exemplo 1a, Etapa 2) em acetona (30 mL) e água (30 mL) foram adicionados NMO (2,07 g, 17,7 mmols) e OsO₄ (4% em água, 5,19 mL, 0,816 mmol). A reação foi então agitada por 5 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-50% de EtOAc em hexanos, gerou o produto como um óleo (2,86 g, 76%).

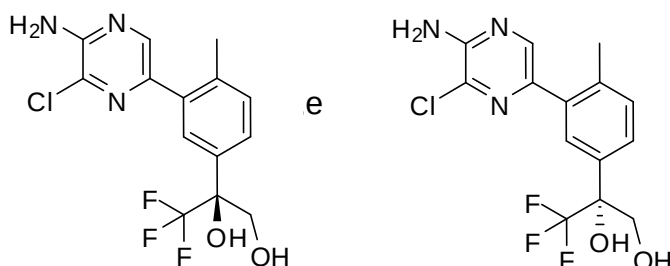
[00897] *Etapa 2. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2 -diol (mistura racêmica preparada)*



[00898] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mistura racêmica da Etapa 1, 1,00 g, 3,93 mmols), bis(pinacolato)diboro (2,99 g, 11,8 mmols), acetato de potássio (2,31 g, 23,6 mmols), Pd₂(dba)₃ (0,180 g, 0,196 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil (0,374 g, 0,785 mmol) em dioxano (12,0 mL) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo a 120°C por 1,5 hora. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite[®], e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo (1,0 g, 73%). LCMS para C₁₆H₂₆BF₃NO₄ (M+NH₄)⁺: m/z calculado = 364,2; obteve-se

364,2 (condição analítica de pH 10).

[00899] *Etapa 3. (S)-2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol e (R)-2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (únicos enantiômeros isolados)*



[00900] Um frasco foi carregado com 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (0,379 g, 1,82 mmol, Ark Pharm) e 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (0,700 g, 2,02 mmols) e dioxano (30 mL). A reação foi desgaseificada, uma mistura de Na_2CO_3 (0,643 g, 6,07 mmols) em água (10 mL) foi adicionada, seguida por aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,083 g, 0,101 mmol), e a mistura foi desgaseificada novamente. A reação foi aquecida até 100°C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída e extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO_4 , filtrados, e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-100% de EtOAc em hexanos, gerou o produto como um óleo amarelo claro (506 mg, 72%). Os enantiômeros foram separados por meio de cromatografia quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM , carregamento: 45 mg em 1,8 mL de EtOH, eluindo-se com 45% de EtOH em hexanos a 20 mL/min por 10 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 6,0 min, tempo de retenção de Pico 2: 7,7 min. O Pico 1 foi usado na Etapa 4. Acreditou-se que o Pico 1 era o (S)-enantiômero, com base nas mesmas condições de separação que foram usadas no Exemplo 1a, Etapa 5. LCMS para

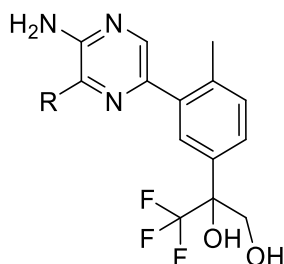
$C_{14}H_{14}ClF_3N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z calculado = 348,1; obteve-se 348,1.

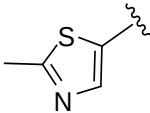
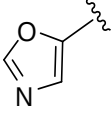
[00901] *Etapa 4. sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero preparado)*

[00902] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (100 mg, 0,288 mmol, Pico 1 da Etapa 3), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (0,180 g, 0,863 mmol, Ark Pharm) e aduto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (23,5 mg, 0,029 mmol) em dioxano (3 mL) e solução de Na_2CO_3 (1,0 M em água, 0,86 mL, 0,86 mmol) foi aquecida em um frasco selado em um banho de óleo mantido durante a noite a 120°C. Com base na determinação na Etapa 3, acredita-se que o produto seja o (S)-enantiômero. HPLC-MS preparativa (pH = 2) gerou o produto como um sólido amarelo claro (0,080 g, 54%). Acredita-se que o produto seja o (S)-enantiômero, (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol. LCMS calculado para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 395,1, obtido: 395,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

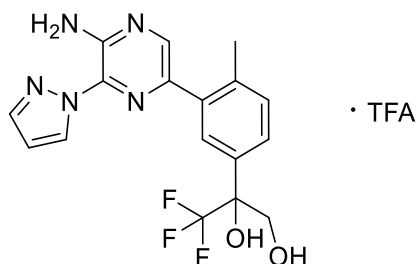
[00903] **Exemplos 10 e 11.** A menos que indicado de outra forma, os compostos na Tabela 2 foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 9, utilizando-se os ésteres borônicos ou ácidos borônicos apropriados. Embora não seja desejada a limitação por qualquer teoria, acredita-se que os compostos abaixo são o (S)-enantiômero.

Tabela 2.



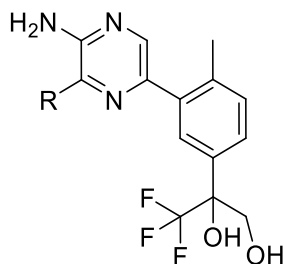
Exemplo	Nome do Composto	R	LCMS
Nº	¹ H RMN		
10	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₂ S (M+H) ⁺ : m/z = 411,1, obtido: 411,1
	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).		
11	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(oxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 381,1, obtido: 381,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).		

Exemplo 12. 2-(3-(5-Amino-6-(1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero preparado)



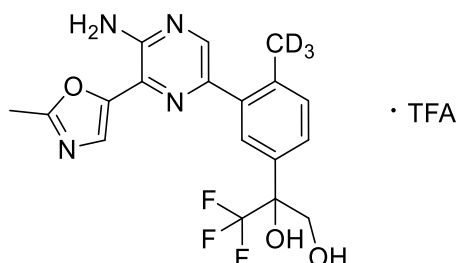
[00904] Uma mistura de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (17 mg, 0,049 mmol, Pico 1 do Exemplo 1a, Etapa 5; devido ao uso de AD-mix- α na Etapa 3 do Exemplo 1a que posteriormente produziu o Pico 1 do Exemplo 1a, Etapa 5, acredita-se que o reagente aqui é o (S)-enantiômero de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (ver justificativa estereoquímica *supra*), 1H-pirazol (10,0 mg, 0,147 mmol) e carbonato de cério (48 mg, 0,15 mmol) em dioxano (1 mL) foi aquecida em um banho de óleo mantido a 120°C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com MeOH e filtrada. A purificação por HPLC-MS preparativa (pH 2) gerou o produto desejado como um sólido branco (5,0 mg, 20%). Acredita-se que o produto seja o (S)-enantiômero, (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol. LCMS calculado para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 380,1, obtido: 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,5, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,79 (s), -75,54 (s).

[00905] **Exemplos 13-15.** A menos que indicado de outra forma, os compostos na Tabela 3 foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 12, utilizando os heterociclos apropriados. Conforme detalhado acima, devido ao uso de AD-mix- α na Etapa 3 do Exemplo 1a que posteriormente produziu o Pico 1 do Exemplo 1a, Etapa 5, acredita-se que os produtos na tabela abaixo são o (S)-enantiômero.

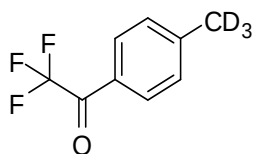
Tabela 3.

Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
13	2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 381,1, obtido: 381,1
14	2-(3-(5-Amino-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 381,1, obtido: 381,1
15	2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero isolado, que acredita-se ser (S)-2-(3-(5-Amino-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol)		Calculado para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 381,1, obtido: 381,1

Exemplo 16. sal de trifluoroacetato de 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, (único enantiômero preparado)

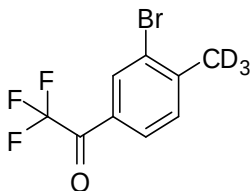


[00906] *Etapa 1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona*



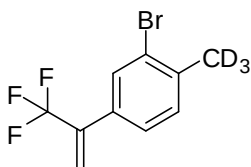
[00907] 1,4-Dibromobenzeno (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) em THF (94 mL) e éter dietílico (94 mL) a -78 °C foi tratado gota a gota com n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 26,5 mL, 42,4 mmol). 2,2,2-trifluoroacetato de etila (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich) foi então adicionado, e a reação foi agitada durante 30 minutos. Uma porção adicional de n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 26,5 mL, 42,4 mmol) foi adicionada, e, após agitação durante 10 minutos, foi adicionado iodometano-d₃ (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich). Após agitação por 30 minutos, uma solução pré-resfriada de conc. Foi adicionado HCl (12,5 mL) em EtOH (6,25 mL). A mistura de reação foi então vertida em 2 N de HCl (250 mL). As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para gerar o produto, que foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 7,2 g, 89%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -71,33 (s).

[00908] *Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona*



[00909] Uma solução de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona (7,20 g, 37,7 mmols) em 1,2-dicloroetano (10 mL) foi adicionada lentamente gota a gota a uma mistura de cloreto de alumínio (11,0 g, 82,9 mmols) em 1,2-dicloroetano (25 mL). A mistura de reação foi então aquecida até 35°C e agitada durante 5 minutos. Bromo (1,94 mL, 37,7 mmols) foi então adicionado gota a gota à mistura aquecida. A reação foi agitada a 35°C durante 1,5 horas, depois a 45°C durante 7 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi suprimida vertendo-se lentamente em uma mistura de DCM gelado e 1 N de HCl. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução sat. de NaHCO₃, seguida por salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para gerar o produto, que foi usado sem purificação adicional. (Rendimento: 9,9 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -71,50 (s).

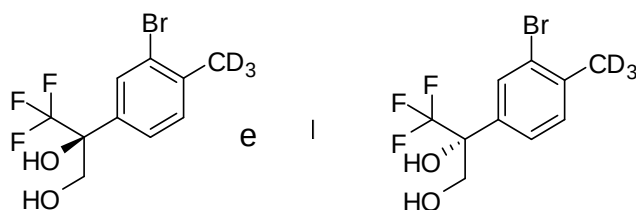
[00910] *Etapa 3. 2-Bromo-1-(metil-d₃)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno*



[00911] Uma mistura de brometo de metiltrifenilfosfônio (12,4 g, 34,7 mmol) em THF (30 mL) a 0°C foi tratada com n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 20,8 mL, 33,3 mmols) adicionado gota a gota, e a reação foi agitada durante 20 minutos. Uma solução de 1-(3-bromo-4-(metil-

d_3)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (7,50 g, 27,8 mmols) em THF (15 mL) foi adicionada gota a gota, e o banho de resfriamento foi removido. Fez-se a mistura atingir a temperatura ambiente e agitar durante 2,5 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados, e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash (eluindo-se com um gradiente lento de 0-10% de EtOAc em hexanos) gerou o produto como um óleo amarelo (2,3 g, 23%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,98 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,78 (q, $J = 1,5$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64,93 (s).

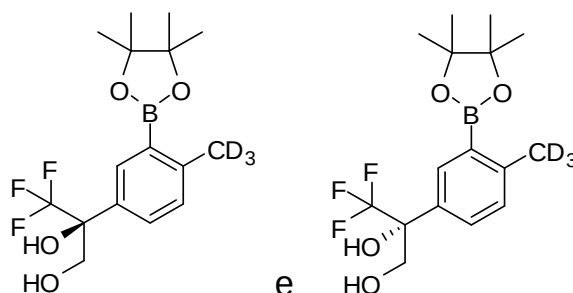
[00912] *Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-(metil- d_3)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[00913] A uma suspensão de AD-mix- α (18,1 g, 38,7 mmols) em água (36 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 2-bromo-1- (metil- d_3)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (3,46 g, 12,9 mmols) em *t*BuOH (36 mL). A mistura foi agitada em 6°C durante 88 horas. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e sulfito de sódio (6,0 g) foi adicionado. Após agitação durante 15 minutos, o *t*BuOH foi removido *in vacuo*. A mistura aquosa foi então extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados, e o solvente foi removido *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, gerou o produto (3,2 g, 82%). Devido ao uso de AD-mix- α , acredita-se que o produto é enriquecido no (S)-enantiômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,29 (dd,

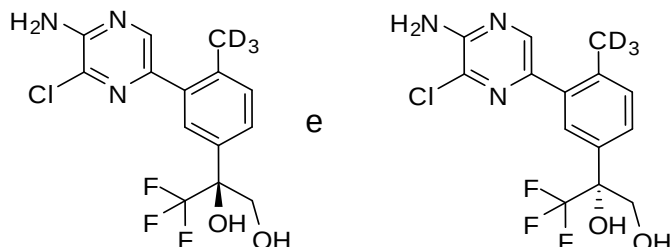
$J = 11,9, 6,1 \text{ Hz}$, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,00 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H). ^{19}F RMN (376 Hz, CDCl_3) δ -77,24 (s).

[00914] *Etapa 5. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-(metil- d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[00915] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero, que acredita-se ser o (S)-isômero como detalhado acima) da Etapa 4, 0,50 g, 1,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,05 g, 4,14 mmols), acetato de potássio (0,975 g, 9,93 mmols) e cloreto de trifenilfosfina paládio (0,070 g, 0,099 mmol) em THF (6,1 mL) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120°C por 3 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e água e filtrada. As camadas do filtrado foram separadas, e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc/hexanos, gerou o produto (0,39 g, 67%). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{D}_3\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: m/z calculado = 367,2; obteve-se 367,2 (condição analítica de pH 10). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{D}_3\text{BF}_3\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: m/z calculado = 372,2; obteve-se 372,1 (condição analítica de pH 10). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,1, 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,31 (d, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,97 (d, $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,37 (s, 12H).

[00916] *Etapa 6. 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil-d3)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



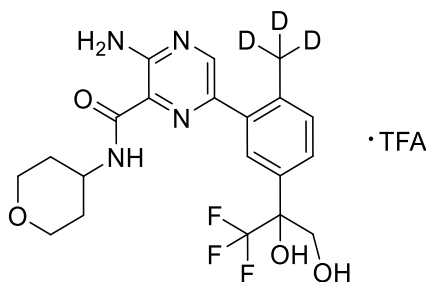
[00917] Uma mistura desgaseificada de 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (291 mg, 1,40 mmol, Ark Pharm) e 3,3,3-trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (uma mistura enriquecida em um enantiômero, que acredita-se ser o (S) - isômero da Etapa 5, 390 mg, 1,11 mmol) em dioxano (16 mL) foi tratada com solução de Na₂CO₃ (1,0 M, 4,2 mL, 4,2 mmols) e aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (57 mg, 0,070 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente e então aquecida até 100°C durante 3 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-80% de EtOAc/hexanos, gerou o produto (0,217 g, 56%). LCMS para C₁₄H₁₁D₃ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 351,1; obteve-se 351,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,21 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -77,27 (s). Os enantiômeros foram separados por meio de cromatografia quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, carregamento: 90 mg em 1,9 mL de EtOH, eluindo-se com 30% de EtOH em hexanos a 20 mL/min por 20 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 8,7 min, tempo de retenção de Pico 2: 13,5 min. O Pico 1 foi usado

na Etapa 7. Acreditou-se que o Pico 1 era o (S)-enantiômero (ver as etapas anteriores).

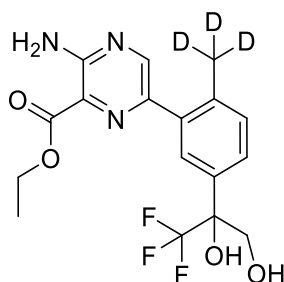
[00918] *Etapa 7. 2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de trifluoroacetato (único enantiômero preparado)*

[00919] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 9, Etapa 4, usando o Pico 1 da Etapa 6 do Exemplo 16. LCMS para C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 398,1; obteve-se 398,1. Acreditou-se que o produto era o (S)-enantiômero, (S)-2-(3-(5-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1.5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Exemplo 17. 3-Amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxipropan-2-il)fenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero preparado)

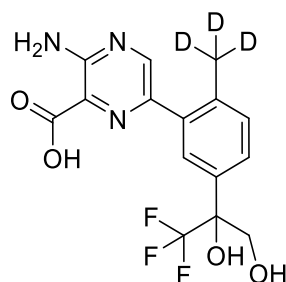


[00920] *Etapa 1. 3-amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxilato de etila*



[00921] 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (0,200 g, 0,570 mmol; de Exemplo 16, Pico 1 da Etapa 6, que acredita-se ser o (S)-isômero), etanol (3 mL), trietilamina (0,32 mL, 2,3 mmols) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (47 mg, 0,057 mmol) foram combinados em um frasco de reação vedável. Monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura de reação abaixo da superfície por 5 minutos, então a reação foi vedada e um balão de CO foi afixado. A mistura de reação foi aquecida a 80°C sob uma atmosfera de CO durante 2 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia tipo flash (eluindo-se com um gradiente de 0-80% em EtOAc em hexanos) para fornecer o produto como um óleo incolor (0,15 g, 67%). LCMS para C₁₇H₁₆D₃F₃N₃O₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 389,1; obteve-se 389,1.

[00922] Etapa 2. Ácido 3-amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxílico



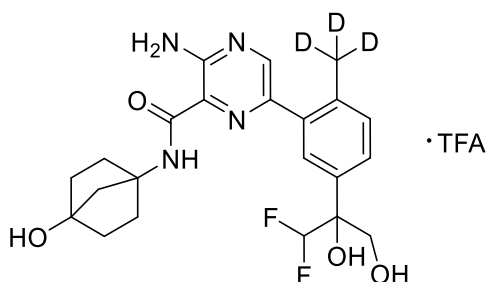
[00923] A uma solução de 3-amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxilato de etil (0,150 g, 0,386 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (46 mg, 1,9 mmol) em água (3,0 mL). A mistura de reação foi agitada por 2 horas e, em seguida, o metanol foi removido *in vacuo*. Foi adicionada solução de 1,0 N de HCl para atingir pH = 7, e a mistura resultante foi extraída com duas porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados para gerar o produto, que foi usado sem purificação adicional (0,14 mg em bruto, 100%). LCMS

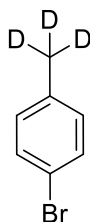
para $C_{15}H_{12}D_3F_3N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 361,1; obteve-se 361,1.

[00924] **Etapa 3.** 3-Amino-6-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-pirano-4-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

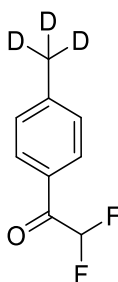
[00925] A uma solução de ácido 3-amino-6-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxílico (0,050 mg, 0,14 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados HATU (79 mg, 0,21 mmol) e DIEA (0,048 mL, 0,28 mmol). A esta mistura foi adicionada tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (17 mg, 0,17 mmol, Combi-Blocks). A mistura de reação foi agitada durante uma hora, depois foi diluída com água e extraída com duas porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram evaporados, e o resíduo resultante foi purificado por meio de HPLC-MS preparativa (pH = 2) para gerar o produto como um sólido amarelo claro (0,030 g, 38%). Acredita-se que o produto seja o (*S*)-isômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). LCMS para $C_{20}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 444,2; obteve-se 444,4. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,41 – 8,37 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (qd, J = 11,3, 4,3 Hz, 2H).

Exemplo 18. Sal trifluoroacetato de 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil- d_3)fenil)-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)



[00926] *Etapa 1. 1-Bromo-4-(metil-d3)benzeno*

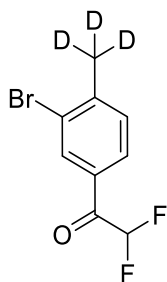
[00927] 1,4-Dibromobenzene (15,0 g, 63,6 mmols, Aldrich) em THF (280 mL) a -78°C foi tratado gota a gota com *n*-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 39,7 mL, 63,6 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos, seguida pela adição de iodometano- d_3 (10,1 g, 69,9 mmols, madeira de carvalho). Após agitação por 30 minutos, a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e diluída com éter dietílico. A mistura foi lavada com água (2x), seguida de salmoura (1x). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para gerar o produto como um óleo amarelo, que foi usado sem purificação adicional (10,3 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 – 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 – 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

[00928] *Etapa 2. 2,2-Difluoro-1-(4-(metil-d3)fenil)etan-1-ona*

[00929] A uma mistura bem agitada de pó de Mg (1,9 g, 78 mmols, Aldrich) em THF (72,0 mL) foi adicionado 1,2-dibromoetano (duas gotas). Após 10 minutos, uma solução de 1-bromo-4-(metil- d_3)benzeno (12,4 g, 71,2 mmols, preparada pelo método da Etapa 1) em THF (54,0 mL) foi adicionada gota a gota. Após a adição completa, foi adicionado 1,2-dibromoetano adicional (duas gotas). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, e a mistura foi então resfriada até 0°C . 2,2-Difluoro-*N*-metóxi-*N*-metilacetamida (9,0 g, 65 mmols,

madeira de carvalho) em THF (36,0 mL) foi adicionada gota a gota e, após agitação da mistura a 0°C durante 10 minutos, o banho de gelo foi removido. Após 40 minutos, a reação foi suprimida pela adição de 2,0 N de HCl (315 mL). Após a supressão, a reação foi agitada durante 15 minutos. Et₂O foi adicionado, e as camadas resultantes foram separadas. A porção aquosa foi extraída uma vez com Et₂O. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-10% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um sólido esbranquiçado (8,85 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 – 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,45 – 6,02 (t, J = 53,6 Hz, 1H).

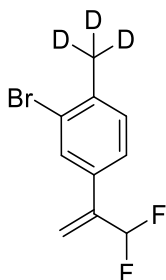
[00930] *Etapa 3. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ona*



[00931] 2,2-Difluoro-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona (8,45 g, 48,8 mmols) foi resfriada até 0°C, e H₂SO₄ concentrado (26,0 mL, 488 mmols) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi mantida a 0°C e foi tratada com N-bromossuccinimida (9,12 g, 51,2 mmol) adicionada em porções e foi agitada durante uma hora. Separadamente, uma mistura de água e MTBE (1:1) foi resfriada até 0°C, e depois adicionada lentamente à mistura de reação a 0°C. A camada aquosa foi separada e extraída com duas porções adicionais de MTBE. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10% de Na₂S₂O₃ e salmoura, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-5% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo amarelo

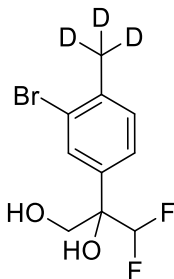
claro (10,2 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 – 8,23 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 – 6,10 (t, J = 53,4 Hz, 1H).

[00932] *Etapa 4. 2-Bromo-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-(metil-d3)benzeno*



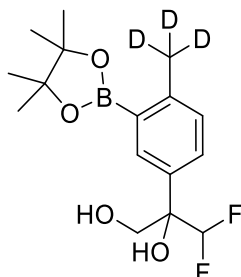
[00933] Seguindo um procedimento semelhante ao encontrado em *Organic Letters* Vol.4, Nº 10, 1671-1674, 2002, a uma solução de cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(I) (3,17 g, 3,42 mmols) e trifenilfosfina (19,2 g, 73,0 mmols) em THF (140 mL) sob N_2 foi adicionado 2-propanol (5,62 mL, 73,0 mmols, seco sobre peneiras moleculares), seguido por 1-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (11,5 g, 45,6 mmols) em THF (42 mL). Em seguida, trimetilsilildiazometano (2,0 M em éter, 39 mL, 78 mmols) foi adicionado lentamente à mistura. Após agitação durante 1,5 hora, a mistura foi suprimida pela adição gota a gota de ácido acético (5,2 mL, 91 mmols). A mistura foi agitada por 30 minutos, e os voláteis foram então evaporados em um evaporador rotativo. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com 100% de hexanos, para gerar uma mistura de produto e PPh_3 , que foi posteriormente purificado por meio de cromatografia tipo flash (eluindo-se com 100% de hexanos) para gerar o produto como um óleo amarelo claro (5,80 g, 51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 – 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,55 – 6,19 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 5,75 – 5,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,69 – 5,64 (t, J = 2,3 Hz, 1H).

[00934] *Etapa 5. 2-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



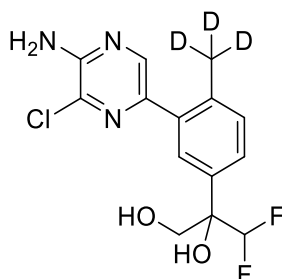
[00935] 2-Bromo-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-(metil-d₃)benzeno (5,8 g, 23 mmols) em *t*BuOH (60,0 mL) foi adicionado a uma suspensão de AD-mix-alfa (32,5 g, 69,6 mmols) em água (60,0 mL) a 0°C. A mistura foi então agitada a 3-6°C durante 48 horas. A reação foi então suprimida pela adição de sulfito de sódio (10 g). A mistura foi agitada durante 10 minutos, depois foi concentrada por meio de evaporação rotativa para remover o *t*BuOH. A mistura aquosa foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo incolor (5,8 g, 87%). Acredita-se que o produto seja enriquecido no (S)-isômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). LCMS para C₁₀H₈D₃BrF₂NaO₂ (M+Na)⁺: m/z calculado = 306,1; obteve-se 306,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 – 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,08 – 5,74 (t, *J* = 55,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,15 (dd, *J* = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,88 – 3,80 (dd, *J* = 12,9, 3,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,08 (s, 1H).

[00936] *Etapa 6. 3,3-Difluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[00937] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (2,0 g, 7,0 mmols), bis(pinacolato)diboro (3,22 g, 12,7 mmols), acetato de potássio (2,07 g, 21,1 mmols) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,395 g, 0,563 mmol) em THF (40,0 mL) foi aquecida em um tubo vedado em um banho de óleo mantido a 120°C por 1,5 horas. Após o resfriamento, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite® e foi concentrada. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo amarelo claro (2,3 g, 99%). LCMS para C₁₆H₁₉D₃BF₂O₃ (M+H-H₂O)⁺: m/z calculado = 314,2; obteve-se 314,2.

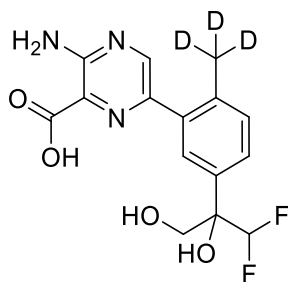
[00938] *Etapa 7. 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado, que acredita-se ser o (S)-isômero)*



[00939] Uma mistura desgaseificada de 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (2,01 g, 9,63 mmols), 3,3-difluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (2,9 g, 8,7

mmols, preparado como na Etapa6) e aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,358 g, 0,438 mmol) em solução de Na_2CO_3 (1,0 M, 26,3 mL, 26,3 mmols) e dioxano (90,0 mL) foi aquecida até 100°C em um frasco equipado com condensador de refluxo por uma hora. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70%, de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um sólido amarelo claro (1,84 g, 58%). Os enantiômeros foram separados por meio de cromatografia quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM , carregamento: 90 mg em 9,0 mL de EtOH, eluindo-se com 45% de EtOH em hexanos a 20 mL/min por 16 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 9,4 min, tempo de retenção de Pico 2: 14,1 min. Acreditou-se que o Pico 1 era o (S)-enantiômero (ver a justificativa estereoquímica *supra*), enquanto o Pico 2 é considerado o (R)-enantiômero. O Pico 1 (1,01 g obtido) foi usado na Etapa 8. LCMS para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: m/z calculado = 333,1; obteve-se 333,1.

[00940] Etapa 8. Ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidropropan-2-il)-2-(metil- d_3)fenil)pirazina-2-carboxílico (único enantiômero preparado)



[00941] 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil- d_3)fenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (0,500 g, 1,50 mmol, pico1 de Etapa 7), etanol

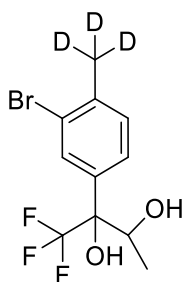
(20,0 mL), trietilamina (0,838 mL, 6,01 mmols) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (123 mg, 0,150 mmol) foram combinados em um frasco vedável. Monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura de reação abaixo da superfície por 5 minutos, então a reação foi vedada e um balão de CO foi afixado. A mistura de reação foi aquecida a 80°C sob uma atmosfera de CO durante 3,5 horas. As substâncias voláteis foram removidas *in vacuo*, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia tipo flash (eluindo-se com um gradiente de 0-70% em EtOAc em hexanos) para fornecer o produto de éster desejado como um óleo (0,440 g). LCMS para $C_{17}H_{17}D_3F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z calculado = 371,2; obteve-se 371,1. O éster foi então dissolvido em MeOH (10,0 mL), e LiOH (0,180 g, 7,51 mmol) em água (10,0 mL) foi adicionado. Após agitação por 1,5 hora, o MeOH foi removido *in vacuo*. A mistura aquosa foi tratada com 1,0 N de HCl para ajustar para pH = 3. NaCl sólido foi adicionado para saturar a solução, e a mistura foi extraída com EtOAc (4x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados para gerar o produto como um sólido marrom (386 mg, 75%). LCMS para $C_{15}H_{13}D_3F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z calculado = 343,1; obteve-se 343,1.

[00942] *Etapa 9. Sal de trifluoroacetato de 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)*

[00943] A uma solução de ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxílico (5,0 mg, 0,015 mmol) em DMF (0,20 mL) foram adicionados HATU (8,3 mg, 0,022 mmol) e DIEA (0,013 mL, 0,073 mmol). A esta mistura foi adicionado 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol (2,2 mg, 0,018 mmol). Após agitação por 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com acetonitrila e metanol, filtrada, e o produto foi purificado por meio de HPLC-MS preparativa (pH = 2). Acredita-se que o produto seja o (S)-enantiômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). Rendimento: 6,6 mg. LCMS para

10 minutos, o banho foi removido, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 3,5 horas. A mistura foi então concentrada por meio de evaporação rotativa para remover DCM e trietilamina, e a mistura aquosa restante foi imersa em um banho de água e tratada com solução saturada de NaHCO_3 até a evolução de gás cessar. A mistura foi saturada com NaCl sólido, e salmoura adicional foi adicionada. A mistura foi extraída com uma porção de EtOAc (300 mL). A extração de EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi misturado com 100 mL de acetonitrila e filtrado para remover a pequena quantidade de precipitado sólido. O filtrado de acetonitrila foi concentrado por meio de evaporação rotativa para obter 5,20 g de produto bruto como uma espuma marrom clara. O rendimento teórico foi pressuposto, e o produto foi usado sem purificação adicional.

[00946] *Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (dois diastereômeros separados foram isolados que foram, cada um, posteriormente separados em únicos enantiômeros)*



[00947] Brometo de metilmagnésio (3,0 M em Et_2O , 27,8 mL, 83 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução de 2-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanal (4,9 g, 14 mmols) em THF (100 mL) a 0°C . A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4,5 horas. A mistura foi então resfriada em um banho de água gelada e suprimida pela adição de 1,0 N de HCl . Após cessar a evolução do gás, o banho foi removido, e 1,0 N de HCl foi adicionado para ajustar o $\text{pH} = 3$. A mistura foi agitada por 30 minutos, e então

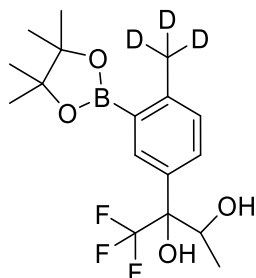
extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com 100% de hexanos, e então um gradiente de 0-15% de EtOAc em hexanos para gerar dois diastereômeros: Pico 1, diastereômero principal (primeiro a eluir): 1,84 g. Pico 2, diastereômero secundário (segundo a eluir): 0,62 g.

[00948] Cada diastereômero (cada um enriquecido em um enantiômero que acredita-se ser a configuração (S) no álcool terciário, *supra*) foi submetido separadamente para purificação quiral, e apenas o enantiômero principal em cada separação quiral (que se acredita ser a configuração (S) no álcool terciário, *supra*) foi coletado.

[00949] O primeiro diastereômero a eluir durante a cromatografia tipo flash foi submetido a HPLC quiral para separar os enantiômeros (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 50 mg em 1,0 mL de EtOH, eluindo-se com 5% de EtOH em hexanos em 20 mL/min por 17 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 11,3 min, tempo de retenção de Pico 2: 12,5 min. O Pico 2 era o enantiômero principal e que, portanto, acredita-se ser a configuração (S) no álcool terciário (ver justificativa estereoquímica *supra*). Este único enantiômero foi subsequentemente usado na Etapa 3.

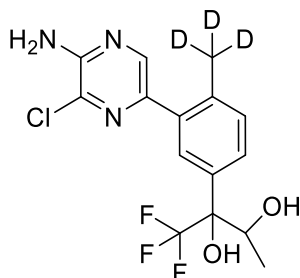
[00950] O segundo diastereômero a eluir durante a cromatografia tipo flash foi submetido a HPLC quiral para separar os enantiômeros (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 30 mg em 0,9 mL de EtOH, eluindo-se com 30% de EtOH em hexanos em 20 mL/min por 12 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 6,25 min, tempo de retenção de Pico 2: 10,5 min. O Pico 1 era o enantiômero principal e que, portanto, acredita-se ser a configuração (S) no álcool terciário (ver justificativa estereoquímica *supra*).

[00951] *Etapa 3. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (isômero único preparado)*



[00952] Uma mistura degaseificada de 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (0,500 g, 1,58 mmol, pico 2 da separação quiral do primeiro diastereômero de eluição de cromatografia flash na Etapa 2), bis(pinacolato)diboro (723 mg, 2,85 mmols), acetato de potássio (466 mg, 4,74 mmols) e cloreto de trifenilfosfina paládio (89 mg, 0,13 mmol) em THF (10,0 mL) foi aquecida em um tubo selado em um banho de óleo mantido a 120°C por 1,5 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite® e foi concentrada. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-20% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo amarelo claro. O rendimento teórico foi pressuposto, e o produto foi usado na Etapa 4.

[00953] *Etapa 4. 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (isômero único preparado)*



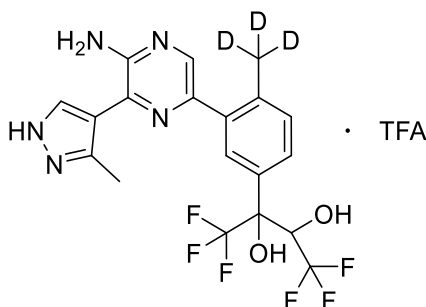
[00954] Uma mistura degaseificada de 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (362 mg, 1,74 mmol, Ark Pharm), 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (574 mg, 1,58 mmol, da Etapa 3) e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64 mg, 0,079

mmol) em dioxano (15,0 mL) e solução de Na₂CO₃ (1,0 M, 4,74 mL, 4,74 mmol) foi aquecida até 100°C durante duas horas. Aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64 mg, 0,079 mmol) foi adicionado, e a mistura foi aquecida durante 1,5 hora até 100°C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc, e, em seguida, a mistura bifásica foi filtrada através de Celite® para remover sólidos. As camadas do filtrado foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-60%, de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um sólido amarelo claro (466 mg, 81%). LCMS para C₁₅H₁₃D₃ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 365,1; obteve-se 365,2.

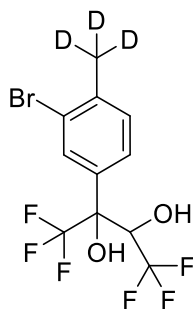
[00955] *Etapa 5. 3-Amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxibutan-2-il)fenil)-N-(tetra-hidro-2H-pirano-4-il)pirazina-2-carboxamida (isômero único preparado)*

[00956] O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos encontrados no Exemplo 17, Etapas 1 a 3, usando 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol da Etapa 4. O produto foi purificado por meio de HPLC-MS preparativa (pH = 10). Acredita-se que o produto seja o (S)-enantiômero (ver justificativa estereoquímica *supra*). LCMS para C₂₁H₂₃D₃F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 458,2; obteve-se 458,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,38 – 8,35 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,57 (br s, 1H), 7,57 – 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 – 5,77 (br s, 1H), 5,54 – 4,78 (br s, 1H), 4,45 – 4,37 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 1H), 3,89 – 3,79 (dt, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 3,47 – 3,36 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 0,90 – 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO) δ -69,03 – -75,88 (s).

Exemplo 20. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-(metil-*d*₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol, sal de trifluoroacetato (um único diastereômero enriquecido em um enantiômero foi preparado)



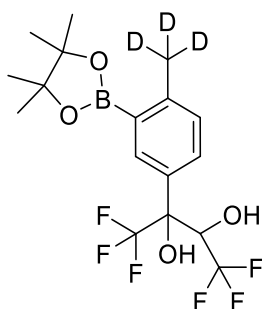
[00957] *Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-(metil-*d*₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol (dois diastereômeros isolados, cada um enriquecido em um enantiômero)*



[00958] Uma solução de 2-(3-bromo-4-(metil-*d*₃)fenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanal (0,30 g, 0,85 mmol, do Exemplo 19, Etapa 1) em THF seco (1,7 mL) foi resfriada até 0°C e trimetil(trifluorometil)silano (0,31 mL, 2,1 mmols) foi adicionada. A mistura amarela foi tratada com TBAF (1,0 M em THF, 0,017 mL, 0,017 mmol) a 0°C. A reação foi agitada durante alguns minutos a 0°C, o banho de gelo foi removido, e a mistura de reação resultante foi agitada durante 40 minutos, com aquecimento até a temperatura ambiente. A reação foi resfriada novamente até 0°C, e água (0,17 mL, 9,4 mmol) e TBAF (1,0 M em THF, 0,17 mL, 0,17 mmol) foram adicionados. O banho de gelo foi removido, e a mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com salmoura (20 mL) e extraída com EtOAc (50 mL).

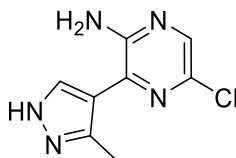
A camada orgânica foi lavada com 1,0 N de HCl (2 x 25 mL), seguido por salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para gerar um óleo amarelo. O produto foi purificado por meio de cromatografia flash, eluindo-se com um gradiente de 0-15% de EtOAc em hexanos para gerar dois diastereômeros separados (cada um enriquecido em um enantiômero que acredita-se ser a configuração (S) no álcool terciário (ver justificativa stereoquímica *supra*)). Pico 1 (primeiro a eluir): 92 mg, 29%. Pico 2 (segundo a eluir): 68 mg, 22%.

[00959] *Etapa 2. 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (um único diastereômero enriquecido em um enantiômero foi preparado)*



[00960] O produto do título foi preparado usando o procedimento do Exemplo 19, Etapa 3, usando 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol (92 mg, 0,20 mmol, Pico 1 da Etapa 1), para gerar o composto do título (15 mg). LCMS para C₁₇H₂₃D₃BF₆NO₄ (M+NH₄)⁺: m/z calculado = 435,2; obteve-se 435,2.

[00961] *Etapa 3. 5-Cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-amina*



[00962] Um balão foi carregado com 3-bromo-5-cloropirazin-2-amina (0,24 g, 1,2 mmol, D-L Chiral Chemicals), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,24 g, 1,2 mmol, Aldrich), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaládio(II) (0,041 g, 0,058 mmol) e fluoreto de cério (0,53 g, 3,5 mmols). Álcool *tert*-butílico (6,1

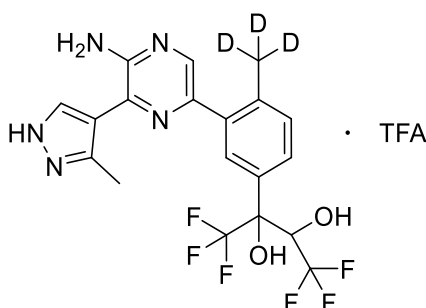
mL) e água (1,6 mL) foram adicionados, e a mistura foi desgaseificada e aquecida a 60°C por 1,5 horas, depois a 70°C durante a noite e, em seguida, a 100°C por 1,5 horas. Após o resfriamento, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-10% de MeOH em DCM para obter um sólido amarelo pálido (0,14 g, 58%). LCMS para C₈H₉ClN₅ (M+H)⁺: m/z calculado = 210,1; obteve-se 210,1.

[00963] *Etapa 4. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol, sal de trifluoroacetato (um único diastereômero enriquecido em um enantiômero foi preparado)*

[00964] Um frasco de micro-ondas foi carregado com 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (15 mg, 0,029 mmol, da Etapa 2, um único diastereômero enriquecido em um enantiômero), 5-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-amina (9,1 mg, 0,043 mmol, da Etapa 3) e aduto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (4,7 mg, 5,8 µmol). THF (0,5 mL) foi adicionado, seguido por solução de K₂CO₃ (1,0 M, 0,086 mL, 0,086 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando uma corrente de nitrogênio através da solução por 5 minutos e, em seguida, foi aquecida no micro-ondas a 130°C por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetonitrila e metanol, foi filtrada e purificada por meio de HPLC-MS preparativa (pH = 2) para gerar o produto como o sal de TFA (3,7 mg). Acredita-se que o produto é enriquecido no (S)-enantiômero no álcool terciário (ver a justificção estereoquímica *supra*). LCMS para C₁₉H₁₅D₃F₆N₅O₂ (M+H)⁺:

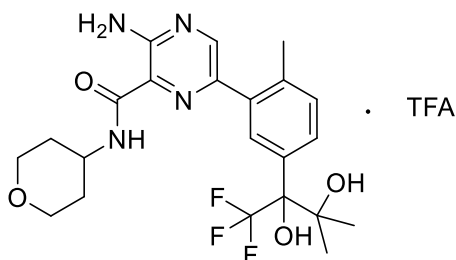
m/z calculado = 465,2; obteve-se 465,1. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,04 – 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,92 (s, 1H), 7,74 – 7,70 (s, 1H), 7,60 – 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 – 4,76 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -72,13 – -72,41 (s), -75,50 – -75,75 (s), -77,24 – -77,60 (s).

Exemplo 21. 2-(3-(5-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol, sal de trifluoroacetato (um único diastereômero enriquecido em um enantiômero foi preparado)

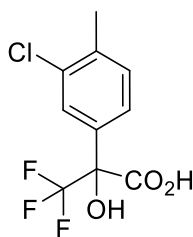


[00965] O produto do título foi preparado usando o procedimento do Exemplo 20, Etapas 2-4, usando o Pico 2 do Exemplo 20, Etapa 1 para produzir o composto do título como um único diastereômero enriquecido em um enantiômero. Acredita-se que o produto é enriquecido no (S)-enantiômero no álcool terciário (ver a justificacão estereoquímica *supra*). LCMS para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{D}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z calculado = 465,2; obteve-se 465,1. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,02 – 8,01 (s, 1H), 7,95 – 7,94 (s, 1H), 7,91 – 7,88 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,55 – 2,33 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -72,71 – -73,13 (s), -77,33 – -77,52 (s), -77,58 – -78,04 (s).

Exemplo 22. 3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidróxi-3-metilbutan-2-il)fenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato, (enriquecido em um enantiômero)



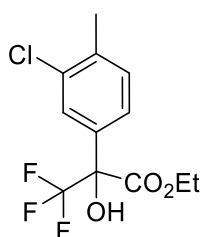
[00966] *Etapa 1. Ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (enriquecido em um enantiômero)*



[00967] Um procedimento semelhante ao divulgado em *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 5, No. 8, pp. 1413-1476, 1994 foi realizado como segue: a uma mistura de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (0,70 g, 2,8 mmols, Exemplo 1a, Etapa 3 (enriquecido em um enantiômero, considerado o (S)-enantiômero, ver a justificação estereoquímica *supra*)), NaHCO₃ (0,346 g, 4,12 mmols) e Platina (5% em carbono, 1,07 g, 0,275 mmol) em água (50,0 mL) foi adicionada uma gota de concentrado de Antiespuma A, 100% (catálogo Aldrich # A5633). A mistura foi então aquecida a 75°C durante a noite enquanto um fluxo suave de ar (puxado para o balão de reação por vácuo) foi borbulhado através da solução. Platina adicional (5% em carbono, 0,644 g, 0,165 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada sob as mesmas condições por um total de 40 horas. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de Celite® e enxaguada com água. HCl 1,0 N foi adicionado para atingir pH = 2, e a mistura aquosa

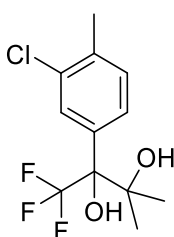
foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, seguido por salmoura, secos com MgSO_4 , filtrados e evaporados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-100% de EtOAc em hexanos para gerar um sólido amarelo claro contaminado com diol que não reagiu.

[00968] *Etapa 2. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etila (enriquecido em um enantiômero)*



[00969] *Ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (0,50 g, 1,5 mmol, a mistura da Etapa 1) em EtOH (4,0 mL) foi tratado com H_2SO_4 concentrado (0,079 mL, 1,5 mmol) e foi adicionado. A mistura foi vedada e aquecida a 80°C durante a noite. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi neutralizada pela adição de solução saturada de NaHCO_3 . A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-15% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo incolor (0,33 g, 42% em duas etapas). LCMS para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺: m/z calculado = 279,0; obteve-se 278,9.*

[00970] *Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (enriquecido em um enantiômero)*

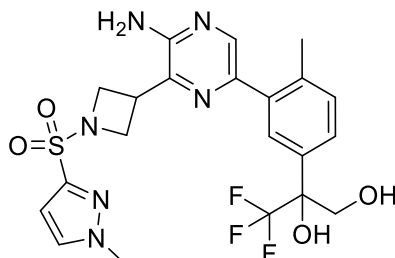


[00971] Brometo de metilmagnésio (3,0 M em Et₂O, 1,85 mL, 5,56 mmols) gota a gota a uma solução de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoato de etil (0,33 g, 1,1 mmol) em THF (10 mL) a 0°C. A mistura foi então elevada até a temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 horas. Brometo de metilmagnésio adicional (3,0 M em Et₂O, 0,185 mL, 0,556 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 minutos, depois foi resfriada com um banho de água gelada e suprimida pela adição cuidadosa de HCl 1,0 N. Quando a evolução do gás cessou, HCl 1,0 N adicional foi adicionado para ajustar o pH = 3. A mistura foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente, depois foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-20% de EtOAc em hexanos para gerar o produto como um óleo incolor (0,22 g, 70%). LCMS para C₁₂H₁₃ClF₃O (M+H-H₂O)⁺: m/z calculado = 265,1; obteve-se 265,0.

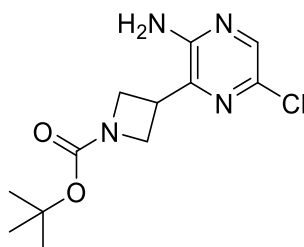
[00972] *Etapas 4. 3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidróxi-3-metilbutan-2-il)fenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (enriquecido em um enantiômero)*

[00973] O composto do título foi preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1a, Etapas 4-5, seguido pelo procedimento do Exemplo 17, Etapas 1-3, usando 2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (enriquecido em um enantiômero, considerado (S)-, ver justificativa estereoquímica *supra*). LCMS para C₂₂H₂₈F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 469,2; obteve-se 469,2. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,36 – 8,30 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (dt, J = 11,8, 3,5 Hz, 2H), 3,62 – 3,51 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,38 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (s, 3H), 1,28 – 1,24 (s, 3H).

Exemplo 23. 2-(3-(5-Amino-6-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)azetidin-3-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)



[00974] Etapa 1. 3-(3-Amino-6-cloropirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila

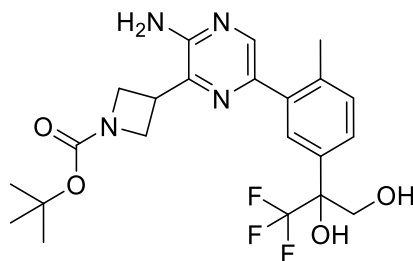


[00975] Pó de zinco (ativado pelo procedimento encontrado em WO2011/143365, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade) (0,627 g, 9,59 mmols) foi carregado em um balão seco e suspenso em DMA (2,5 mL). 1,2-Dibromoetano (0,031 mL, 0,36 mmol) e TMSCl (0,092 mL, 0,72 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada por 25 min. 3-Iodoazetidina-1-carboxilato de terc-butil (2,04 g, 7,20 mmols, Oakwood) em DMA (6,0 mL) foi adicionado lentamente à mistura que foi imersa em um banho de água para manter a temperatura abaixo de 65°C. A mistura foi agitada por uma hora e foi desgaseificada borbulhando uma corrente de nitrogênio através da mistura por 5 minutos.

[00976] Um balão separado foi carregado com 3-bromo-5-cloropirazin-2-amina (0,50 g, 2,4 mmol, D-L Chiral Chemicals), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,118 g, 0,144 mmol) e iodeto de cobre(I) (0,057 g, 0,30 mmol). DMA (6,0 mL) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada borbulhando uma

corrente de nitrogênio através da mistura por 5 minutos. A solução contendo o organozinco em DMA foi adicionada, excluindo quaisquer sólidos de zinco remanescentes. A mistura de reação foi então aquecida a 80°C por 30 min. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-100% de EtOAc em hexanos para gerar o produto (0,62 g, 90%). LCMS calculado para $C_{12}H_{18}ClN_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 285,1, obtido: 285,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 – 7,90 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 4H), 3,79 – 3,69 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,48 – 1,44 (s, 9H).

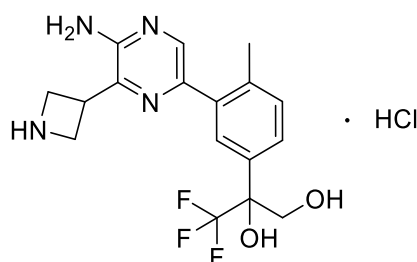
[00977] *Etapa 2. 3-(3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxipropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (enriquecido em um enantiômero)*



[00978] Uma mistura desgaseificada de 3-(3-amino-6-cloropirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (0,615 g, 2,16 mmols), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (0,748 g, 2,16 mmols, enriquecido em um enantiômero considerado (S)-, *supra*), e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,088 g, 0,11 mmol) em dioxano (10,8 mL) e Na₂CO₃ (1,0 M em água, 6,5 mL, 6,5 mmols) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120°C por 3 horas. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e água suficiente para dissolver sólidos. As camadas foram separadas e a camada

aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente lento de 0-100% de EtOAc em hexanos (rendimento: 400 mg, 40%). LCMS calculado para C₂₂H₂₈F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 469,2, obtido: 469,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 – 7,99 (s, 1H), 7,68 – 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,56 (s, 2H), 4,45 – 4,25 (m, 4H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (s, 3H), 1,49 – 1,41 (s, 9H).

[00979] *Etapa 3. 2-(3-(5-Amino-6-(azetidin-3-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol, sal de HCl (enriquecido em um enantiômero)*



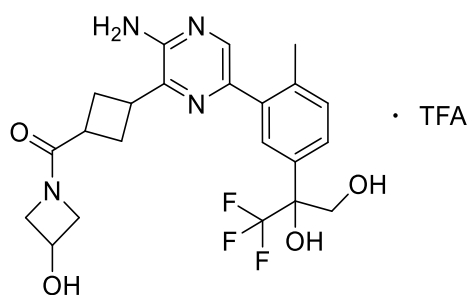
[00980] Uma solução de 3-(3-amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,32 g, 0,68 mmol) foi tratada com HCl (1,25 M em MeOH (gerado pela diluição da solução de c.HCl com MeOH), 10,0 mL, 12,5 mmols) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. HCl adicional (1,25 M em MeOH, 10,0 mL, 12,5 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada por 72 horas. Os voláteis foram evaporados para gerar o sal de HCl e o produto foi usado sem purificação adicional.

[00981] *Etapa 4. 2-(3-(5-Amino-6-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)azetidin-3-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*

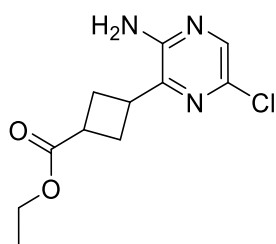
[00982] Sal de cloridrato de 2-(3-(5-amino-6-(azetidin-3-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (0,010 g, 0,025 mmol) em

DCM (0,25 mL) foi tratado com DIPEA (0,026 mL, 0,15 mmol) e cloreto de 1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonil (4,5 mg, 0,025 mmol, Maybridge). Após uma hora, a reação foi suprimida pela adição de uma pequena quantidade de água e solução de hidróxido de amônio. A mistura foi concentrada por meio de evaporação rotativa para remover DCM e a mistura foi diluída com MeOH e purificada por HPLC-MS preparativa (pH = 10) para obter o composto do título (enriquecido em um enantiômero, considerado (*S*)-, ver justificativa estereoquímica *supra*) (5 mg, 40%). LCMS calculado para C₂₁H₂₄F₃N₆O₄S (M+H)⁺: m/z = 513,2, obtido: 513,1. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 – 7,90 (s, 1H), 7,63 – 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 6,84 – 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,28 – 4,24 (m, 4H), 4,14 – 4,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,09 – 4,05 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (s, 3H), 2,36 – 2,14 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD) δ - 78,08 – -78,59 (s).

Exemplo 24. Sal de trifluoroacetato de (3-(3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)ciclobutil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona (único enantiômero preparado)



[00983] *Etapas* 1. 3-(3-Amino-6-cloropirazin-2-il)ciclobutano-1-carboxilato de etila (mistura de isômeros *cis* e *trans* preparados)



[00984] Uma mistura de 3-bromo-5-cloropirazin-2-amina (545 mg, 2,61 mmols, D-L Chiral Chemicals) e dicloreto de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paládio(II) (178 mg, 0,261 mmol) em DMA (18,2 mL) foi desgaseificada.

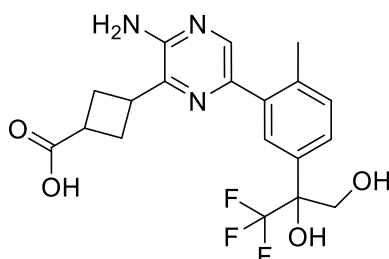
[00985] Separadamente, um frasco foi carregado com zinco (recentemente ativado e seco de acordo com o procedimento encontrado em WO2011/143365, 1,49 g, 22,8 mmol) e o frasco foi lavado com N₂ e aquecido com uma pistola de calor, em seguida, resfriado. THF seco (20 mL) foi adicionado. 1,2-Dibromoetano (0,20 mL, 2,4 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida com uma pistola de calor ao refluxo e depois resfriada em temperatura ambiente. Este ciclo de aquecimento e resfriamento foi realizado três vezes. TMSCI (0,60 mL, 4,7 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 50°C em um banho de óleo e 3-iodociclobutano-1-carboxilato de etil (2,0 g, 7,9 mmols, preparado conforme descrito em WO2014/200882, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi mantida a 50°C por cerca de 1 hora, depois foi resfriada em temperatura ambiente e desgaseificada borbulhando uma corrente de nitrogênio através da mistura por 5 min. Esta mistura foi então adicionada à solução de 3-bromo-5-cloropirazin-2-amina acima, excluindo os sólidos de zinco. A reação foi aquecida a 50°C por 1,75 horas, depois a 80°C por 45 minutos. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-75% de EtOAc em hexanos para gerar o produto (0,35 g, 52%). Os isômeros *cis* e *trans* são parcialmente separáveis, no entanto, o produto foi

transportado como uma mistura para a etapa seguinte. LCMS calculado para $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 256,1, obtido: 256,0.

[00986] Primeiro diastereômero a eluir: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,73 (s, 1H), 4,64 – 4,32 (s, 2H), 4,29 – 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 1H), 3,27 – 3,10 (m, 1H), 2,80 – 2,51 (m, 4H), 1,35 – 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00987] Segundo diastereômero a eluir: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,78 (s, 1H), 4,59 – 4,45 (s, 2H), 4,21 – 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 – 3,35 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,77 – 2,57 (m, 4H), 1,31 – 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00988] *Etapa 2. Ácido 3-(3-amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxipropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)ciclobutano-1-carboxílico (dois diastereomêros isolados; (cis & trans); cada um preparado como um único enantiômero)*



[00989] O produto do Exemplo 1a, Etapa 3 (2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol) foi submetido a HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μ M, carregamento: 55 mg em 1,0 mL de EtOH, eluindo-se com 5% de EtOH em hexanos a 20 mL/min por 25 minutos). Tempo de retenção de Pico 1: 19,3 min, tempo de retenção de Pico 2: 22,3 min. Acreditava-se que o Pico 1 seja o (S)-enantiômero (ver a justificativa estereoquímica *supra*), enquanto o Pico 2 é considerado o (R)-enantiômero. O Pico 1 foi coletado e convertido em 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol de acordo com o procedimento do Exemplo 1a, Etapa 4. Uma mistura desgaseificada de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol assim

produzida (0,322 g, 0,931 mmol), 3-(3-amino-6-cloropirazin-2-il)ciclobutano-1-carboxilato de etil (0,119 g, 0,465 mmol, uma mistura de isômeros cis e trans da Etapa 1) e aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,019 g, 0,023 mmol) em dioxano (2,3 mL) e Na_2CO_3 (1,0 M em água, 1,4 mL, 1,4 mmol) foi aquecida em um frasco vedado mantido em um banho de óleo a 120°C por 3 horas. 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol adicional e aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (mesmas quantidades) foram adicionados como uma solução desgaseificada em dioxano (2,3 mL) e o aquecimento foi continuado por 3 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e MeCN, filtrada e purificada por HPLC-MS preparativa (pH = 2, Waters Xbridge C18, 30 x 100 mm, tamanho de partícula de 5 μM , 60 mL/min, Fase móvel A: Aq(0,1% TFA), Fase móvel B: MeCN, 16,6 - 42,2% B em 12 min). Dois diastereômeros do produto de ácido carboxílico foram isolados separadamente. O Pico 2 foi subsequentemente usado na Etapa 3.

[00990] Pico 1 (primeiro a eluir, tempo de retenção: 5,9 min). LCMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 412,1, obtido: 412,3.

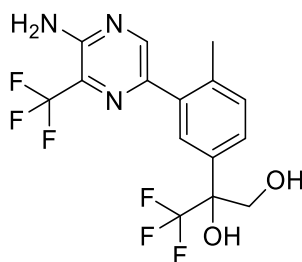
[00991] Pico 2 (segundo a eluir, tempo de retenção: 6,7 min). LCMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 412,1, obtido: 412,3. O Pico 2 foi usado na Etapa 3.

[00992] *Etapa 3. (3-(3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)ciclobutil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona (único enantiômero preparado)*

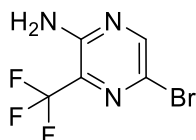
[00993] Para ácido 3-(3-amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazin-2-il)ciclobutano-1-carboxílico (0,011 g, 0,027 mmol, a partir do Pico 2 da Etapa 2), cloridrato de azetidin-3-ol (3,6 mg, 0,053 mmol, Oakwood) e DIPEA (0,023 mL, 0,13 mmol) em DMF (1,00 mL) foi adicionado HATU (0,015 g, 0,040 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos, diluída com MeOH e purificada por HPLC-

MS preparativa (pH = 2). Acredita-se que o produto seja a configuração (S)- no álcool terciário, *supra*). LCMS calculado para $C_{22}H_{26}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 467,2, obtido: 467,1. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 – 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (s, 1H), 7,62 – 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,98 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 4H), 2,50 – 2,46 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD) δ -77,26 – -77,60 (s), -78,10 – -78,35 (s).

Exemplo 25. 2-(3-(5-Amino-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropana-1,2-diol (único enantiômero preparado)



[00994] *Etapla 1. 5-Bromo-3-(trifluorometil)pirazin-2-amina*



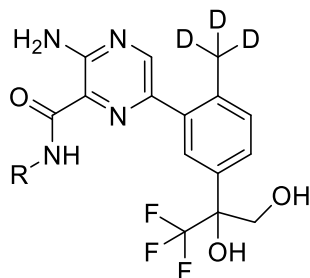
[00995] Para 3-(trifluorometil)pirazin-2-amina (0,020 g, 0,12 mmol, Oakwood) em CH_2Cl_2 (0,5 mL) foi adicionado *N*-bromossuccinimida (0,022 g, 0,12 mmol) e a reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi particionada entre DCM e água, e a porção aquosa foi extraída com três porções de DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O produto foi purificado por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-25% de EtOAc em hexanos para gerar um sólido cristalino branco (0,013 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 – 8,23 (s, 1H), 5,22 – 4,98 (s, 2H), ¹⁹F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,04 – -69,69 (s).

[00996] *Etapa 2. 2-(3-(5-Amino-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropana-1,2-diol (único enantiômero preparado)*

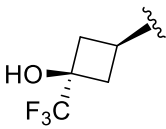
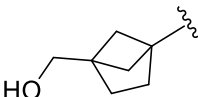
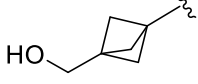
[00997] Uma mistura desgaseificada de 5-bromo-3-(trifluorometil)pirazin-2-amina (0,030 g, 0,12 mmol, preparada como na Etapa 1), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (0,043 g, 0,124 mmol, único enantiômero obtido conforme descrito no Exemplo 24, Etapa 2) e aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (5,0 mg, 6,2 μmol) em dioxano (0,6 mL) e Na_2CO_3 (1,0 M em água, 0,37 mL, 0,37 mmol) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120°C por 3 horas. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e água suficiente para dissolver sólidos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O produto foi purificado por HPLC-MS preparativa (pH = 10). Acredita-se que o produto seja a configuração (S)- no álcool terciário, (ver justificção estereoquímica *supra*). LCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 382,1, obtido: 382,1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 – 8,37 (s, 1H), 7,68 – 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,19 – 5,08 (s, 2H), 4,38 – 4,28 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,85 – 3,63 (br s, 1H), 2,49 – 2,30 (s, 3H), ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -65,20 – -70,41 (s), -74,01 – -80,34 (s).

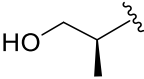
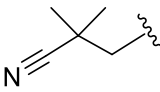
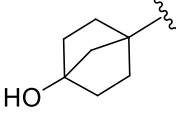
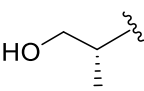
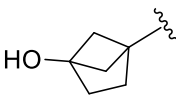
[00998] **Exemplos 26-37.** Os compostos na Tabela 4 foram preparados pelo método do Exemplo 17, usando as aminas apropriadas em vez de tetra-hidro-2H-piran-4-amina na Etapa 3. Onde o composto foi isolado como o sal de TFA, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 2) foram usadas para purificação. Onde o composto foi isolado como a base livre, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 10) foram usadas para purificação.

Tabela 4.



Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
	¹ H RMN		
26	3-Amino- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-cianociclobutil)-6-(2-(metil- <i>d</i> ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₁₈ D ₃ F ₃ N ₅ O ₃ (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ : <i>m/z</i> = 439,2, obtido: 439,4
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 – 7,25 (br s, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (h, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,05 (tt, <i>J</i> = 10,0, 8,1 Hz, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 4H).		
27	3-Amino- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclo-hexil)-6-(2-(metil- <i>d</i> ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₁ H ₂₃ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ : <i>m/z</i> = 458,2, obtido: 458,1
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 3,74 (td, <i>J</i> = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 3,49 (td, <i>J</i> = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 2H), 1,86 – 1,61 (m, 2H), 1,53 – 1,23 (m, 4H).		
28	3-Amino- <i>N</i> -((<i>trans</i>)-3-hidroxitetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6-(2-(metil- <i>d</i> ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₅ (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ : <i>m/z</i> = 460,2, obtido: 460,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,52 (br s, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,99 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H).		

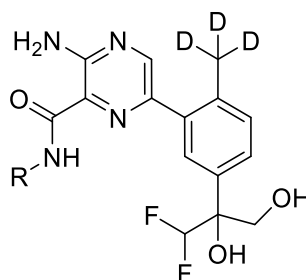
Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
	¹ H RMN		
29	3-Amino- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-6-(2-(metil-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₁₈ D ₃ F ₆ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 498,2, obtido: 498,1
	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 – 7,49 (br s, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H).		
30	3-Amino- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-hidróxi-1-metilciclobutil)-6-(2-(metil-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 444,2, obtido: 444,1
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,17 (p, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,33 – 2,18 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).		
31	(<i>S</i>)-3-Amino- <i>N</i> -(4-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₂ H ₂₃ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 470,2, obtido: 470,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 – 7,54 (br s, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,49 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H).		
32	(<i>S</i>)-3-Amino- <i>N</i> -(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₁ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 456,2, obtido: 456,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 1,95 (s, 6H).		

Exemplo	Nome do Composto	R	LCMS
Nº	¹ H RMN		
33	3-Amino- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₁₈ H ₁₉ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 418,2, obtido: 418,3
34	(<i>S</i>)-3-Amino- <i>N</i> -(2-ciano-2-metilpropil)-6-(2-(metil-d ₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₂₀ D ₃ F ₃ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 441,2, obtido: 441,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (br s, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (br s, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).		
35	(<i>S</i>)-3-Amino- <i>N</i> -(4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₂ H ₂₃ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 470,2, obtido: 470,1
36	3-Amino- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₁₈ H ₁₉ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 418,2, obtido: 418,3
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,40 (br s, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).		
37	(<i>S</i>)-3-Amino- <i>N</i> -(4-hidroxiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d ₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero)		Calculado para C ₂₁ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 456,2, obtido: 456,1
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 – 7,45 (br s, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,19 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 2H), 1,88 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,75 (m, 2H), 1,63 – 1,56 (m, 2H).		

[00999] A amina necessária para a síntese do Exemplo 37 foi preparada conforme descrito em WO2017/223414, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

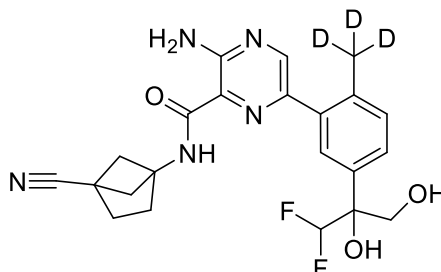
[001000] Os compostos na Tabela 5 foram preparados pelo método do Exemplo 18, usando as aminas apropriadas em vez de 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol na Etapa 9. Onde o composto foi isolado como o sal de TFA, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 2) foram usadas para purificação. Onde o composto foi isolado como a base livre, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 10) foram usadas para purificação.

Tabela 5.

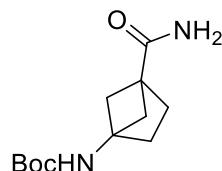


Exemplo Nº	Nome do Composto	R	LCMS
	¹ H RMN		
38	3-Amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d ₃)fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-hexil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₁ H ₂₄ D ₃ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 440,2, obtido: 440,2
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 2H), 1,35 – 1,10 (m, 4H), ¹⁹ F{ ¹ H} RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,05 (s), -129,75 (d, J _{F-F} = 277,6 Hz), -134,32 (d, J _{F-F} = 277,2 Hz).		
39	3-Amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-(metil-d ₃)fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₁ H ₂₄ D ₃ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 440,2, obtido: 440,3
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,47 – 3,30 (m, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 1,37 – 1,12 (m, 4H), ¹⁹ F{ ¹ H} RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,45 (s), -129,80 (d, J _{F-F} = 277,4 Hz), -134,32 (d, J _{F-F} = 277,4 Hz).		

Exemplo 40. (S)-3-Amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)

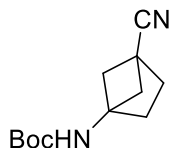


[001001] *Etapa 1. (4-carbamoilbiciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de terc-butila*



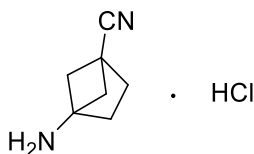
[001002] Uma solução de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (250 mg, 1,0 mmol) (catálogo Spirochem # SPC-a643) e trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol) em THF (5,0 mL) a -15°C foi tratada com cloroformato de etil (0,11 mL, 1,1 mmol) e a reação foi agitada por uma hora. À mistura foi adicionado hidróxido de amônio (15 M, 7,0 mL, 52 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre a água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados para gerar o composto do título como um sólido branco (220 mg, 88%). LCMS para C₁₂H₂₁N₂O₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 241,2, obteve-se 241,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30 (br s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,93 (br, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

[001003] *Etapa 2. (4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de terc-butila*



[001004] Cloreto de tricloroacetila (0,54 mL, 4,8 mmols) foi adicionado a uma solução de (4-carbamoilbiciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de *terc*-butila (290 mg, 1,2 mmol, preparada de acordo com o método da Etapa 1) e trietilamina (1,4 mL, 9,7 mmols) em DCM (20 mL) a 0°C. Após 40 minutos, a reação foi suprimida pela adição de solução saturada de NaHCO₃, e a mistura aquosa foi extraída com DCM. O extrato orgânico foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna tipo flash (eluindo-se com um gradiente de 0-20% de EtOAc/hexanos) para fornecer o composto do título como um sólido branco (230 mg, 86%). LCMS para C₁₂H₁₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 223,1, obteve-se 223,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,35 (br, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[001005] *Etapa 3. 4-Aminobiciclo[2.1.1]hexano-1-carbonitrila, sal de ácido clorídrico*



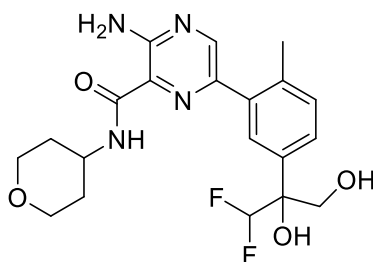
[001006] (4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de *terc*-butila (0,99 g, 4,5 mmols, preparado pelo método da Etapa 2) foi dissolvido em DCM (50 mL) e HCl em dioxano (4,0 M, 11 mL, 44 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite e os voláteis foram removidos *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (0,7 g, 100%). LCMS para C₇H₁₁N₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 123,1, obteve-se 123,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 3H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,89 – 1,82 (m, 4H).

[001007] *Etapa 4. 3-Amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)*

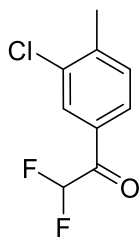
[001008] A uma solução de ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxílico (considerado o enantiômero (S)-, 50 mg, 0,15 mmol, do Exemplo 18, Etapa 8) em DMF (1,5 mL), foi adicionado HATU (72 mg, 0,19 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,58 mmol). A esta mistura foi adicionado 4-aminobiciclo[2.1.1]hexano-1-carbonitrila, sal de HCl (28 mg, 0,18 mmol) e a mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e a mistura orgânica foi lavada com água (2x). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (2x) e combinadas com o extrato orgânico inicial. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de HPLC-MS preparativa (pH 10) para gerar o composto do título (22 mg, 34%). Acredita-se que o produto seja o enantiômero (S)- (ver justificativa estereoquímica *vide supra*). LCMS para C₂₂H₂₁D₃F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 447,2, obtido: 447,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66 – 7,50 (br s, 2H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 2,38 – 2,30 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 2H).

Hz, 1H), 6,21 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,85 (dt, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,40 (td, $J = 11,6, 2,3$ Hz, 2H), 1,77 – 1,71 (m, 2H), 1,64 (qd, $J = 12,5, 11,9, 4,4$ Hz, 2H).

Exemplo 42. (S)-3-Amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)



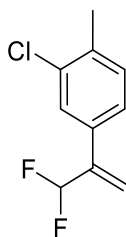
[001011] *Etapa 1. 1-(3-Cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona*



[001012] 1,2-Dibromoetano (2 gotas) foi adicionado a uma mistura vigorosamente agitada de pó de Mg (1,2 g, 0,050 mol) em THF (40,0 mL) em um balão que foi imerso em um banho de água em temperatura ambiente. Após 10 minutos, 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (8,9 g, 43 mmols, Aldrich 528889) em THF (30 mL) foi adicionado gota a gota. Após a adição completa, mais duas gotas de 1,2-dibromoetano foram adicionadas. Após a agitação por duas horas, a mistura de reação foi resfriada a 0°C, agitada por 5 min, e uma solução de 2,2-difluoro-*N*-metóxi-*N*-metilacetamida (5,0 g, 36 mmols, Oakwood 034757) em THF (20 mL) foi então adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 10 min a 0°C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente. A reação foi cuidadosamente suprimida pela adição de HCl 2,0 N (170 mL), e a

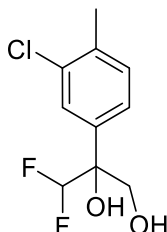
mistura de reação foi agitada por 15 min. As camadas da mistura foram separadas. A camada aquosa foi extraída com MTBE (3 x 120 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com HCl 1,0 N, água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-5% de EtOAc em hexanos, gerou o composto do título (7,0 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). ¹⁹F{¹H} RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -121,72 (s).

[001013] *Etapa 2. 2-Cloro-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-metilbenzeno*



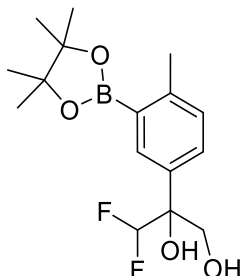
[001014] A uma solução de cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(I) (2,4 g, 2,6 mmols) e trifenilfosfina (14 g, 55 mmols) em THF (140 mL) sob N₂, foi adicionado 2-propanol seco (4,2 mL, 55 mmols), seguido por uma solução de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (7,0 g, 34 mmols) em THF (42 mL). Trimetilsilildiazometano (2,0 M em éter, 34 mL, 68 mmols) foi adicionado à mistura, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura de reação foi suprimida pela adição gota a gota de ácido acético (3,9 mL, 68 mmols), e a mistura foi agitada por 30 min. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. A purificação por cromatografia tipo flash, eluindo-se com hexanos 100%, gerou o composto do título (3,8 g, 55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). ¹⁹F{¹H} RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -113,20 (s).

[001015] *Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



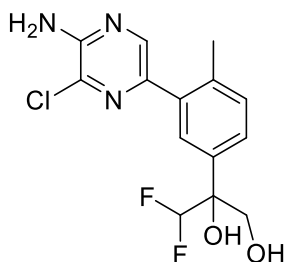
[001016] A uma suspensão de AD-mix-alfa (26,3 g, 56,3 mmols) em água (50,0 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 2-cloro-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-metilbenzeno (3,80 g, 18,8 mmols) em *t*-BuOH (50,0 mL). A reação foi agitada a 3-6°C por 40 h. A reação foi suprimida pela adição de sulfito de sódio (8 g). A reação foi agitada durante 10 min, depois foi concentrada por meio de evaporação rotativa para remover o *t*-BuOH. A mistura aquosa foi diluída com água e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, para gerar o composto do título (3,82 g, 86%). Acredita-se que o produto seja enriquecido no isômero (*S*) (veja a justificativa stereoquímica *supra*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,91 (t, *J* = 55,8 Hz, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,6, 6,4, 1,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H). ¹⁹F{¹H} RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -128,20 (d, *J*_{F-F} = 284,4 Hz), -132,44 (d, *J*_{F-F} = 284,3 Hz).

[001017] *Etapa 4. 3,3-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[001018] Uma mistura de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (da Etapa 3, considerada enriquecida no enantiômero (S), 2,4 g, 10 mmols), bis(pinacolato)diboro (7,7 g, 30 mmols), acetato de potássio (6,0 g, 61 mmols), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,46 g, 0,51 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil (0,97 g, 2,0 mmols) em dioxano (80 mL) foi desgaseificada por aspersão com N_2 por 5 min. A mistura de reação foi aquecida em um frasco vedado a 120°C por 3,5 h. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite®, e concentrada sob evaporação rotativa. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, gerou o composto do título (4,0 g, rendimento teórico assumido). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: $m/z = 346,2$, obtido: 346,2.

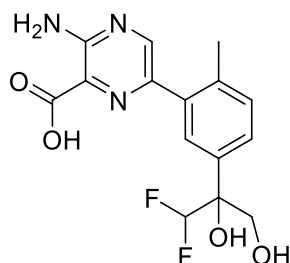
[001019] *Etapa 5. 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado, considerado o isômero (S))*



[001020] Uma mistura de 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (2,3 g, 11 mmols) e 3,3-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (da Etapa 4, considerado enriquecido no enantiômero (S), 3,3 g, 10. mmols) em dioxano (100 mL) foi desgaseificada por aspersão com N₂ por 5 min. À mistura de reação foi adicionada solução de Na₂CO₃ (30 mL, 30 mmols) e aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,41 g, 0,51 mmol), e a mistura foi desgaseificada por aspersão com N₂ por 2 min. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3 h. Após resfriamento, a mistura de reação foi particionada entre água e EtOAc, e a mistura bifásica foi filtrada através de Celite®. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. A purificação por meio de cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hexanos, gerou o composto do título (1,3 g, 38% de rendimento em duas etapas). Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 90 mg em 1,4 mL de EtOH, eluindo-se com 45% de EtOH em hexanos a 20 mL/min). Tempo de retenção de Pico 1: 8,2 min, tempo de retenção de Pico 2: 13,2 min. O Pico 1 era o enantiômero principal e considerado o enantiômero (S) (ver justificativa estereoquímica *supra*) e foi usado na Etapa 6 (0,80 g). LCMS para C₁₄H₁₅ClF₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 330,1, obtido: 330,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,19 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

[001021] *Etapa 6. Ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxílico (único enantiômero preparado)*



[001022] Trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (25 mg, 0,031 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (Pico 1 da Etapa 5, considerado o enantiômero (S), 0,10 g, 0,31 mmol) em etanol (6,0 mL). Monóxido de carbono foi borbulhado através da solução por 10 min. A mistura de reação foi aquecida a 80°C sob 1 atm de CO por 1,5 h. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. A cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hexanos, gerou 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxilato de etil (0,10 g). LCMS para C₁₇H₂₀F₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 368,1, obtido: 368,1.

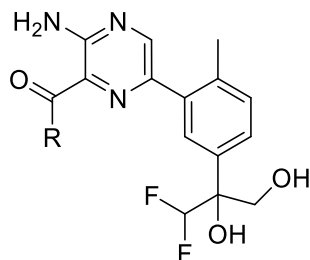
[001023] Uma solução de 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxilato de etila (0,10 g, 0,28 mmol) em MeOH (2,0 mL) foi tratada com uma solução de LiOH (37 mg, 1,5 mmol) em água (2,0 mL). A mistura foi agitada por 25 min e o MeOH foi removido *in vacuo*. A mistura aquosa foi acidificada para pH = 3 pela adição de HCl 1,0 N, saturada com NaCl e extraída com EtOAc (4x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados para gerar o composto do título, que foi usado sem purificação adicional (91 mg, 87%). LCMS para C₁₅H₁₆F₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 340,1, obtido: 340,1.

[001024] *Etapa 7. 3-Amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)*

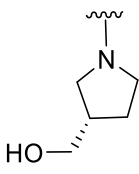
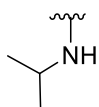
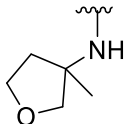
[001025] A uma solução de ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxílico (da Etapa 6, considerada o enantiômero (S), 58 mg, 0,17 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado HATU (84 mg, 0,22 mmol), diisopropiletilamina (0,090 mL, 0,51 mmol) e tetra-hidro-2H-piran-4-amina (21 mg, 0,21 mmol, Combi-Blocks #AM-1004). A mistura de reação foi agitada por 30 min, foi diluída com EtOAc e lavada duas vezes com água. As camadas aquosas foram combinadas e extraídas com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. A cromatografia tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-100% de EtOAc em hexanos, gerou 80 mg de óleo. O óleo foi purificado via HPLC-MS preparativa (pH = 10) e liofilizado para gerar o composto do título como um pó branco (36 mg, 50%). Acredita-se que o produto seja o enantiômero (S) (ver justificativa estereoquímica *supra*). LCMS para C₂₀H₂₅F₂N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 423,2, obtido: 423,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,50 (br s, 2H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,64 (qd, J = 11,4, 4,3 Hz, 2H).

[001026] Os compostos na Tabela 6 foram preparados pelo método do Exemplo 42, usando as aminas apropriadas em vez de tetra-hidro-2H-piran-4-amina na Etapa 7. Onde o composto foi isolado como o sal de TFA, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 2) foram usadas para purificação. Onde o composto foi isolado como a base livre, condições de HPLC-MS preparativa (pH = 10) foram usadas para purificação.

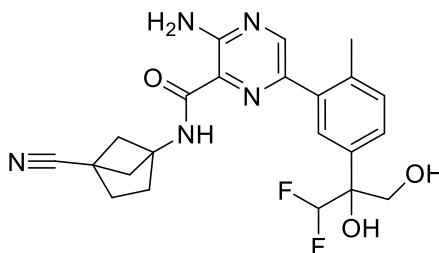
Tabela 6.



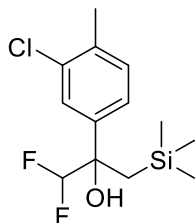
Exemplo	Nome do Composto	R	LCMS
Nº	¹ H RMN		
43	3-Amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₁₈ H ₂₃ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 397,2, obtido: 397,1
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,49 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).		
44	3-Amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 449,2, obtido: 449,1
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 – 7,48 (br s, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 4H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,39 (m, 2H).		

Exemplo	Nome do Composto	R	LCMS
Nº	¹ H RMN		
45	(3-Amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₂₀ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 423,2, obtido: 423,1
46	(S)-3-Amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (único enantiômero)		Calculado para C ₁₈ H ₂₃ F ₂ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 381,2, obtido: 381,1
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,40 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).		
47	3-Amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-metiltetra-hidrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato (mistura de dois diastereômeros)		Calculado para C ₂₀ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z = 423,2, obtido: 423,1

Exemplo 48. 3-Amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)

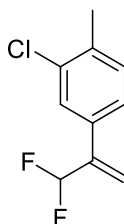


[001027] *Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoro-3-(trimetilsilil)propan-2-ol*



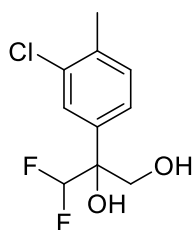
[001028] Uma solução de cloreto de ((trimetilsilil)metil)magnésio (1,0 M em Et₂O, 67 mL, 67 mmols, Aldrich) foi adicionada gota a gota a 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (9,1 g, 45 mmols, preparada como no Exemplo 42, Etapa 1) em éter dietílico (56 mL) a 0°C. Após adição completa da solução de organomagnésio, a mistura foi agitada por 10 minutos a 0°C, em seguida a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 horas. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e suprimida pela adição em gotas de solução aquosa de HCl (2,0 N, 36 mL, 72 mmols). A mistura foi aquecida em temperatura ambiente e foi diluída com água (100 mL) e extraída com MTBE (100 mL). A camada aquosa foi separada e foi extraída novamente com MTBE (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com HCl 2,0 N, água e salmoura, deopis secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional (13 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,56 (t, *J* = 57,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (dt, *J* = 15,0, 1,2 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), -0,14 (s, 9H).

[001029] *Etapa 2. 2-Cloro-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-metilbenzeno*



[001030] Trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (1,2 mL, 6,7 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoro-3-(trimetilsilil)propan-2-ol (13 g, 45 mmols) em DCM (220 mL) a 0°C. A mistura foi agitada por 10 minutos a 0°C, em seguida foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 horas. O balão de reação foi imerso em um banho de água e solução saturada de NaHCO₃ (120 mL) foi introduzida. A mistura foi extraída com MTBE (180 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com MTBE adicional (3 x 60 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com solução saturada de NaHCO₃ (120 mL), água (120 mL) e salmoura (140 mL), secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com 100% hexanos para fornecer o composto do título (8,3 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,66 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). ¹⁹F{¹H} RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -113,19 (s).

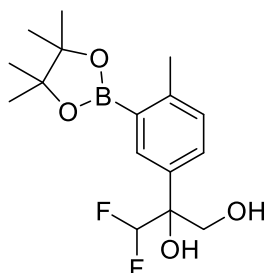
[001031] *Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[001032] Uma solução de 2-cloro-4-(3,3-difluoroprop-1-en-2-il)-1-metilbenzeno (4,8 g, 24 mmols) em *tert*-butanol (64 mL) foi adicionada a uma suspensão de AD-mix-α (33 g, 72 mmols, Aldrich #392758) em água (63 mL) a 0°C. A mistura foi então agitada a 3°C por 3 dias. Sulfito de sódio (10 g) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos. O solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi particionado entre água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa

foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. A cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, gerou o composto do título (5,0 g, 89%). Acredita-se que o produto seja enriquecido no isômero (S) (ver a justificativa stereoquímica *vide supra*). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (t, $J = 55,8$ Hz, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -128,19 (d, $J = 284,2$ Hz), -132,47 (d, $J_{\text{F-F}} = 284,2$ Hz).

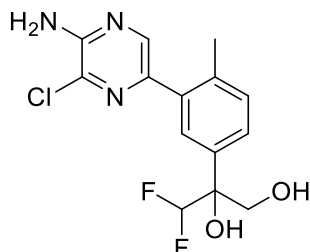
[001033] *Etapa 4. 3,3-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (enriquecido em um enantiômero)*



[001034] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (da Etapa 3, considerada enriquecida no enantiômero (S), 2,4 g, 10 mmols), bis(pinacolato)diboro (7,7 g, 30 mmols), acetato de potássio (6,0 g, 61 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,46 g, 0,51 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenila (0,97 g, 2,0 mmols) em dioxano (80 mL) foi aquecida em um frasco vedado a 120°C por 3,5 horas. Após o resfriamento, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite®, e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-40% de EtOAc em hexanos, para gerar o composto do título que foi usado sem purificação adicional na Etapa 5. O rendimento

teórico foi assumido. LCMS para $C_{16}H_{27}BF_2NO_4$ ($M+NH_4$)⁺: m/z = 346,2, obtido: 346,2.

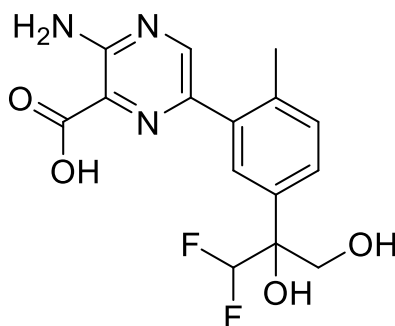
[001035] *Etapa 5. 2-(3-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (único enantiômero isolado, considerado o isômero (S))*



[001036] A um balão equipado com condensador de refluxo foi adicionado 5-bromo-3-cloropirazin-2-amina (2,3 g, 11 mmols, Ark Pharm #AK-25099), 3,3-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (da Etapa 4, considerado enriquecido no enantiômero (S), 3,3 g, 10 mmols) e dioxano (100 mL). A solução de carbonato de sódio (30 mL, 30 mmols) e o aduto de $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,41 g, 0,51 mmol) foram introduzidos e a mistura foi aspergida com N_2 por 2 minutos. A mistura de reação foi aquecida a $100^\circ C$ por uma hora. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a solução saturada de NH_4Cl (100 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos e foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hexanos, para gerar o composto do título. Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM , carregamento: 128 mg em 2,8 mL de EtOH, eluindo-se com 45% de EtOH em hexanos a 20 mL/min). Tempo de retenção de Pico 1: 8,3 min, tempo de retenção de Pico 2: 13,7 min. O Pico 1 foi o enantiômero principal e foi usado na Etapa 6 (1,1 g, 33%). Acredita-se que o Pico 1 seja o enantiômero (S) (ver justificativa estereoquímica *vide*

supra). LCMS para $C_{14}H_{15}ClF_2N_3O_2$ ($M+H$)⁺: monoisotópico m/z = 330,1, obtido: 330,1.

[001037] *Etapa 6. Ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxílico (único enantiômero preparado)*



[001038] Uma solução de 2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoropropano-1,2-diol (Pico 1 da Etapa 5, considerado o enantiômero (S), 1,1 g, 3,3 mmols) em etanol (44 mL) foi tratada com trietilamina (1,9 mL, 13 mmols) e aduto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,27 g, 0,33 mmol). Monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura e a reação foi aquecida a 75°C sob uma atmosfera de CO por 2,5 horas. Após o resfriamento em temperatura ambiente, o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi purificado por meio de cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hexanos, para gerar 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxilato de etil (1,0 g). LCMS para $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 368,1, obtido: 368,1.

[001039] A uma solução de 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxilato de etil (1,0 g, 2,7 mmols) em MeOH (22 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (0,40 g, 17 mmols) em água (22 mL). A mistura de reação foi agitada por 1,5 horas e o metanol foi removido *in vacuo*. A mistura aquosa foi acidificada para pH = 3 pela adição de HCl 1,0 N, saturada com NaCl e extraída com EtOAc (4x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados para gerar o composto do

título, que foi usado sem purificação adicional (1,0 g, 88%). LCMS para $C_{15}H_{16}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 340,1, para: 340,1.

[001040] *Etapa 7. 3-Amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida (único enantiômero preparado)*

[001041] A uma solução de ácido 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-di-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxílico (da Etapa 6, considerado o enantiômero (S), 1,0 g, 2,9 mmols) em DMF (31 mL) foi adicionado HATU (1,5 g, 4,0 mmols) e *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 mL, 12 mmols). A esta mistura foi adicionado 4-aminobiciclo[2.1.1]hexano-1-carbonitrila, sal de HCl (0,59 g, 3,7 mmols, do Exemplo 40, Etapa 3). A reação foi agitada por 30 minutos e a mistura foi diluída com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com água (2x). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia em coluna tipo flash, eluindo-se com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hexanos para gerar um óleo amarelo (1,1 g). Este produto foi submetido a purificação por meio de HPLC-MS preparativa (pH 10) e liofilizado para gerar o composto do título (0,68 g, 50%). Acredita-se que o produto seja o enantiômero (S) (ver justificativa estereoquímica *vide supra*). LCMS para $C_{22}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 444,2, obtido: 444,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,19 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,05 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-d₆) δ -129,72 (dd, *J* = 277,3, 55,1 Hz), -134,28 (dd, *J* = 277,4, 56,1 Hz).

Exemplo A. Ensaio ELISA THP-1 RPS6

[001042] Para medir a Proteína Ribossômica Fosforilada S6 (RPS6)

em lisados celulares, células THP-1 (Leucemia Monocítica Aguda Humana) são adquiridas da ATCC (Manassas, VA) e mantidas em RPMI com 10% de FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para o ensaio, as células THP-1 são privadas de soro durante a noite em RPMI, depois semeadas em RPMI (2×10^5 células/poço em 90 μ L) em placas tratadas com cultura de tecido de fundo plano de 96 poços (Corning, Corning, NY), na presença ou ausência de uma faixa de concentração de compostos de teste. As placas cobertas são incubadas por duas horas a 37°C, CO₂ a 5% e depois tratadas com ou sem MCP-1 10 nM (MYBioSource, San Diego, CA) por 15 minutos a 37°C, CO₂ a 5%. As placas são centrifugadas a 1600 RPM e os sobrenadantes são removidos. As células são lisadas em Tampão de Lise (Cell Signaling, Danvers, MA) com inibidor de protease (Calbiochem/EMD, Alemanha), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) por 30 min em gelo úmido. Os lisados celulares são congelados a -80°C antes do teste. Os lisados são testados no ELISA Fosfo-RPS6 de Humano/Camundongo/Rato (R&D Systems, Inc. Minn, MN). A placa é medida usando um leitor de microplaca (SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) definido para 450 nm com uma correção de comprimento de onda de 540. A determinação de IC₅₀ é realizada pelo ajuste da curva de percentagem de inibição do inibidor versus o logaritmo da concentração de inibidor usando o software GraphPad Prism 5.0.

Exemplo B. Ensaio de proximidade de cintilação PI3K- γ

[001043] Materiais: [γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) e Aglutinina de Gérmen de Trigo (WGA) As Esferas de Cintilação YSi SPA foram adquiridas de Perkin Elmer (Waltham, MA). Substrato de lipídio quinase, D-mio-Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerila, 3-O-fosfo ligado (PIP₂), CAS 204858-53-7, foi adquirido da Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). A proteína

humana recombinante PI3K γ (p110 γ) foi adquirida na Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS e CHAPS foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

[001044] A reação da quinase foi conduzida em placa branca Greiner Bio-one de 384 poços de poliestireno da Thermo Fisher Scientific em um volume final de 25 μ L. Os inibidores foram inicialmente diluídos em série em DMSO e adicionados aos poços da placa antes de se adicionarem os demais componentes da reação. A concentração final de DMSO no ensaio foi de 2%. O ensaio de PI3K γ foi realizado em temperatura ambiente em MOPS a 20 mM, pH 6,7, 10 mM de MgCl₂, DTT a 5 mM e CHAPS a 0,03%. As reações foram iniciadas pela adição de ATP, a mistura de reação final foi de 20 μ M de PIP₂, 2 μ M de ATP, 0,5 μ Ci de [γ -³³P] ATP e 13 nM de PI3K γ . As reações foram incubadas por 120 minutos e terminadas pela adição de 40 μ L de esferas SPA em suspensão em tampão de têmpera: 163 mM de fosfato de potássio com pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. A concentração final de esferas de SPA é igual a 1,0 mg/mL. Após a vedação de placa, as placas foram agitadas durante a noite em temperatura ambiente e centrifugadas a 1500 rpm durante 10 min, a radioatividade do produto foi determinada por contagem de cintilação em Topcount (Perkin–Elmer). A determinação de IC₅₀ foi realizada pelo ajuste da curva da porcentagem de atividade de controle de solvente versus o registro da concentração do inibidor usando o software GraphPad Prism 6.0.

Exemplo C: Ensaio de proximidade de cintilação de PI3K δ

[001045] Materiais: [γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) e Aglutinina de Gérmen de Trigo (WGA) As Esferas de Cintilação YSi SPA foram adquiridas de Perkin Elmer (Waltham, MA). Substrato de lipídio quinase, D-mio-Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerila, 3-O-fosfo ligado (PIP₂), CAS 204858-53-7, foi adquirido da Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). A proteína

humana recombinante PI3K δ (p110 δ /p85 α) foi adquirida na Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS e CHAPS foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

[001046] A reação da quinase foi conduzida em placa branca Greiner Bio-one de 384 poços de poliestireno da Thermo Fisher Scientific em um volume final de 25 μ L. Os inibidores foram inicialmente diluídos em série em DMSO e adicionados aos poços da placa antes de se adicionarem os demais componentes da reação. A concentração final de DMSO no ensaio foi de 2%. O ensaio de PI3K δ foi realizado em temperatura ambiente em MOPS a 20 mM, pH 6,7, 10 mM de MgCl₂, DTT a 5 mM e CHAPS a 0,03%. As reações foram iniciadas pela adição de ATP, a mistura de reação final foi de 20 μ M de PIP2, 2 μ M de ATP, 0,5 μ Ci de [γ -³³P] ATP e 3,4 nM de PI3K δ . As reações foram incubadas por 120 minutos e terminadas pela adição de 40 μ L de esferas SPA em suspensão em tampão de têmpera: 163 mM de fosfato de potássio com pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. A concentração final de esferas de SPA é igual a 1,0 mg/mL. Após a vedação de placa, as placas foram agitadas durante a noite em temperatura ambiente e centrifugadas a 1500 rpm durante 10 min, a radioatividade do produto foi determinada por contagem de cintilação em Topcount (PerkinElmer). A determinação de IC₅₀ foi realizada pelo ajuste da curva da porcentagem de atividade de controle de solvente versus o registro da concentração do inibidor usando o software GraphPad Prism 6.0.

[001047] Os compostos dos Exemplos foram testados nos ensaios descritos nos Exemplos A, B e C e os IC₅₀s encontrados são mostrados na Tabela A.

Tabela A.

Ex. Nº	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1a	+	+	#
1b	++	++	NA
2	+	+	#
3	+	+	#
4	+	+	#
5	+	+	#
6	+	+	#
7	+	+	#
9	+	+	#
10	+	+	#
11	+	+	#
12	+	+	#
13	+	+	#
14	+	+	#
15	+	+	##
16	+	+	#
17	+	+	#
18	+	+	#
19	+	++	##
20	+	++	NA
21	+	+	#
22	+	++	#
23	+	++	##
24	+	++	##
25	+	++	NA
26	+	+	#

Ex. Nº	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
27	+	++	#
28	+	++	#
29	+	+	#
30	+	+	#
31	+	+	#
32	+	+	#
33	+	+	#
34	+	+	#
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+++	##
39	+	+++	##
40	+	+	#
41	+	+	#
42	+	+	#
43	+	++	##
44	+	+	#
45	+	+++	##
46	+	+	#
47	+	+	#
48	+	+	#

+ refere-se a IC₅₀ de $\leq$ 100 nM; ++ refere-se a IC₅₀ de $\leq$ 500 nM; +++ refere-se a um IC₅₀ de < 2000 nM; ++++ refere-se a um IC₅₀ de $\geq$ 2000 nM.

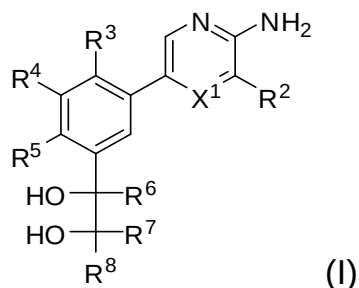
refere-se a IC₅₀ de $\leq$ 100 nM; ## refere-se a IC₅₀ de $\leq$ 500 nM; ### refere-se a IC₅₀ de < 1000 nM; ##### refere-se a um IC₅₀ de $\geq$ 1000 nM.

[001048] NA refere-se a dados não disponíveis.

[001049] Várias modificações da invenção, além daquelas mostradas no presente documento, serão evidentes aos versados na técnica a partir da descrição anteriormente mencionada. Tais modificações pretendem ser abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos de patente e publicações, citada no presente pedido está incorporada neste documento, a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que:

X^1 é N ou CR^1 ;

R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH e NH_2 ;

R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^3 , R^4 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, CN, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, e $C(O)NR^cR^d$, em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D;

R^6 , R^7 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, 5-10 membros heteroarila, 4-10 membros heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOH)R^{b3}$, $C(=NCN)R^{b3}$ e $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, 5-10 membros heteroarila, 4-10 membros heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-,

(heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R⁶, R⁷, e R⁸ são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados; e em que o C₁₋₆ haloalquil de R⁶, R⁷, ou R⁸ é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de Y independentemente selecionados;

cada Y é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquil e C₁₋₆ haloalquil;

ou substituintes de R⁶ e R⁷, juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam um C₃₋₁₀ cicloalquil ou heterocicloalquil de 4-7 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de ou substituintes de R^B independentemente selecionados;

ou substituintes de R⁷ e R⁸, juntamente com os átomos do anel aos quais estão ligados, formam um C₃₋₁₀ cicloalquil ou heterocicloalquil de 4-7 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^B independentemente selecionados;

R^c e R^d são, cada um, independentemente selecionados dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^c e R^d, são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^A independentemente selecionados;

cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} e R^{d3} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , e R^{d3} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c3} e R^{d3} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo

heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^B independentemente selecionados;

cada R^{e3} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-10} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{b4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, e $BR^{j4}R^{k4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^B é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{b2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, e $BR^{j2}R^{k2}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^B é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , e R^{d2} são, cada um,

opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c2} e R^{d2} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^M independentemente selecionados;

cada R^{e2} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{f2} e R^{g2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{h2} e R^{i2} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

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

ou qualquer um R^{j2} e R^{k2} ligado ao mesmo átomo B,

juntamente com o átomo B ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquil e C_{1-6} haloalquil;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual eles estão ligados, forma um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^{e4} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{f4} e R^{g4} é independentemente selecionado dentre H,

C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

cada R^{h4} e Rⁱ⁴ é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-;

cada R^{j4} e R^{k4} é independentemente selecionado dentre OH, C₁₋₆ alcóxi e C₁₋₆ haloalcóxi;

ou qualquer um de R^{j4} e R^{k4} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C₁₋₆ alquil e C₁₋₆ haloalquil;

cada R^D é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{b5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOH)R^{b5}, C(=NCN)R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}C(=NOH)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NCN)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{c5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5},

$\text{OS(O)(=NR}^{\text{e5}}\text{)R}^{\text{b5}}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$, SF_5 , $\text{P(O)R}^{\text{f5}}\text{R}^{\text{g5}}$, $\text{OP(O)(OR}^{\text{h5}}\text{)(OR}^{\text{i5}}\text{)}$, $\text{P(O)(OR}^{\text{h5}}\text{)(OR}^{\text{i5}}\text{)}$ e $\text{BR}^{\text{j5}}\text{R}^{\text{k5}}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{D} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} e R^{d5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} e R^{d5} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^{E} independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c5} e R^{d5} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^{E} de independentemente selecionados;

cada R^{e5} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7}

cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{f5} e R^{g5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{h5} e R^{i5} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

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

ou qualquer um de R^{j5} e R^{k5} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquil e C_{1-6} haloalquil;

cada R^E é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{b6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOH)R^{b6}$, $C(=NCN)R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$,

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$,
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$,
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$,
 $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f6}}\text{R}^{\text{g6}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h6}})(\text{OR}^{\text{i6}})$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h6}})(\text{OR}^{\text{i6}})$ e $\text{BR}^{\text{j6}}\text{R}^{\text{k6}}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{E} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{G} independentemente selecionados;

cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{G} independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c6} e R^{d6} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^{G} independentemente selecionados;

cada R^{e6} é independentemente selecionado dentre H, OH, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{f6} e R^{g6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

cada R^{h6} e R^{i6} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-;

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

ou qualquer um de R^{j6} e R^{k6} ligado ao mesmo átomo B, juntamente com o átomo B ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados dentre C_{1-6} alquil e C_{1-6} haloalquil;

cada R^G é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, NO_2 , SF_5 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e

(heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil; e

cada R^M é independentemente selecionado dentre H, D, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, ciano-C₁₋₆ alquila, HO-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinila, C₁₋₆ alquilsulfonila, carbamila, C₁₋₆ alquilcarbamila, di(C₁₋₆ alquil)carbamila, carbóxi, C₁₋₆ alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é H, D ou C₁₋₆ alquila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{b4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} e

$OS(O)_2R^{b4}$, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^A são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-6 membros, heterocicloalquil de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-6 membros, heterocicloalquil de 4-7 membros, fenil- C_{1-6} alquil-, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-6 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-7 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c4} e R^{d4} ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heteroaril de 5 ou 6 membros ou heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes de R^D independentemente selecionados; e

cada R^D é independentemente selecionado dentre D, OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano- C_{1-6} alquila, HO- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6}

alquilcarbonila, C₁₋₄ alcoxycarbonila, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C₁₋₆ alquilaminossulfonila, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminossulfonilamino, di(C₁₋₆ alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino e di(C₁₋₆ alquil)aminocarbonilamino.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, CN, OR^{a4} e NR^{c4}R^{d4}; em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenil e C₂₋₆ alquinil de R^A são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquil e C₁₋₆ haloalquila, em que o C₁₋₆ alquil de R^{a4}, R^{c4} e R^{d4} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^D independentemente selecionados; e

cada R^D é independentemente selecionado dentre D, OH, CN, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino e di(C₁₋₆ alquil)amino.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₁₀ cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenil e C_{2-6} alquinil, CN, NO_2 e OR^{a4} , em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenil e C_{2-6} alquinil de R^A é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila, em que o C_{1-6} alquil é CN, NO_2 ou OH opcionalmente substituído; e

cada R^D é OH.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^{c1} é H;

R^{d1} é selecionado dentre C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-7 membros, fenil- C_{1-4} alquil- e C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN e OH.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R^{c1} é H;

R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclohexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiranila, pirrolidinil e tianila, em que o etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclohexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetrahydrofuranila,

tetrahidropiranila, pirrolidinil e tianil de R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, for a azetidinil ou pirrolidinila, em que o azetidinil ou pirrolidinil é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados; e

cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN e OH.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OH e NH_2 , em que C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é C_{1-6} alquila, que é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é metil ou CD_3 .

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_3 é metila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é CD_3 .

14. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^5 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^5 é H.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil-, (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2 , OH, COOH e NH_2 , em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OH, COOH e NH_2 , em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é H, D, C_{1-6} alquil ou C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é F, em que o haloalquil é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de Y independentemente selecionados, em que cada substituinte de Y é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquil e C_{1-6} haloalquila.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é F.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é H, CH_2F , CHF_2 ou CF_3 .

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é CH_2F , CHF_2 ou CF_3 .

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é CF_3 .

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{6-10} arila, C_{3-7} cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é H, D ou C_{1-6} alquila, em que

o C₁₋₆ alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ é metila ou etila.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ é H.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁸ é selecionado dentre H, D, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₆₋₁₀ arila, C₃₋₇ cicloalquila, heteroaril de 5-10 membros, heterocicloalquil de 4-10 membros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil-, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)-C₁₋₆ alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)-C₁₋₆ alquil-, em que o C₁₋₆ alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁸ é H, D ou C₁₋₆ alquila, em que o C₁₋₆ alquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 D.

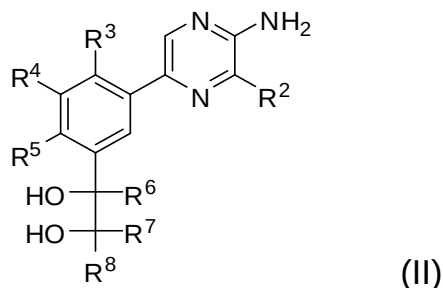
31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁸ é metila ou etila.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁸ é H.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁷ e R⁸, juntamente com o átomo C ao qual estão ligados, formam um ciclopropil ou ciclobutila.

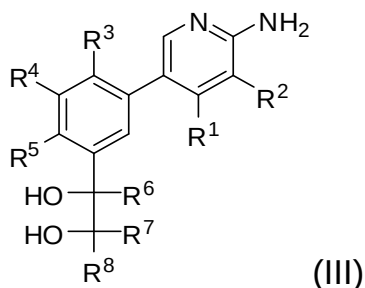
34. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula (II):



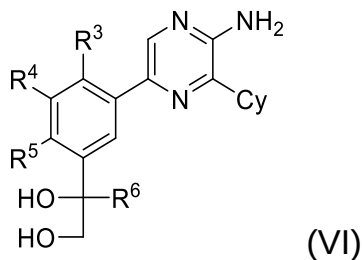
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula (III):



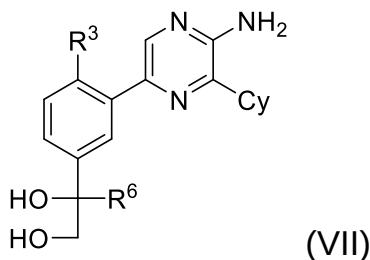
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula (VI):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula (VII):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^1 é N ou CH;

R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

cada R^{c1} e R^{d1} é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil-, em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquil de 4-10 membros, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil-, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil-, (heteroaril de 5-10 membros)- C_{1-6} alquil- e (heterocicloalquil de 4-10 membros)- C_{1-6} alquil- de R^{c1} e R^{d1} são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros, em que o grupo heterocicloalquil de 4, 5, 6 ou 7 membros é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

cada R^A é independentemente selecionado dentre D, halo, oxo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, CN, NO_2 e OR^{a4} , em que o C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{2-6} alquil de R^A é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^D independentemente selecionados;

cada R^{a4} é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila, em que o C_{1-6} alquil é CN, NO_2 ou OH opcionalmente substituído;

cada R^D é OH;

cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente selecionado dentre H, D, halo, CN, OH, C_{1-3} alquil e C_{1-3} haloalquila, em que o C_{1-3} alquil é

opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 D; e

cada R^6 , R^7 e R^8 é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquil e C_{1-6} haloalquila.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^1 é N;

R^2 é $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} é H;

R^{d1} é selecionado dentre etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclobutila, ciclohexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiranila, pirrolidinil e tianila, em que o etila, propila, isopropila, terc-butila, ciclobutila, ciclohexila, biciclo[1.1.1]pentanila, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, metil-ciclopropila, metil-ciclobutila, metil-fenila, etil-fenila, oxetanila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiranila, pirrolidinil e tianil de R^{d1} é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

ou qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , ligado ao mesmo átomo N, juntamente com o átomo N ao qual estão ligados, formam um azetidínil ou pirrolidinila, em que o azetidínil ou pirrolidinil é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes de R^A independentemente selecionados;

cada R^A é independentemente selecionado dentre oxo, metila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN e OH;

R^3 é selecionado dentre H, metil e CD_3 ;

R^4 e R^5 são, cada um, H;

R^6 é selecionado dentre CH_2F , CHF_2 e CF_3 ; e

R^7 e R^8 são, cada um, H.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre:

3-Amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;

3-Amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida;

3-Amino-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxibutan-2-il)fenil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;

3-Amino-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidróxi-3-metilbutan-2-il)fenil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((1*S*,3*R*)-3-cianociclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((*trans*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((1*S*,3*R*)-3-hidróxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((1*S*,3*R*)-3-hidróxi-1-metilciclobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

(*S*)-3-amino-*N*-(4-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

(*S*)-3-amino-*N*-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

(*S*)-3-amino-*N*-(2-ciano-2-metilpropil)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;

(S)-3-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-N-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)pirazina-2-carboxamida;
 (3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona;
 (S)-3-amino-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida;
 3-amino-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida; e
 3-Amino-N-(4-cianobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida;
 ou um enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

41. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 40, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

42. Método de inibição de uma atividade de PI3K γ quinase caracterizado pelo fato de que compreende o contato da quinase com um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 40, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um inibidor seletivo para PI3K γ sobre um ou mais dentre PI3K α , PI3K β e PI3K δ .

44. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio em um paciente, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado à expressão ou atividade anormal de PI3K γ quinase, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 40, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio autoimune, câncer, doença cardiovascular ou doença neurodegenerativa.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer de pulmão, melanoma, câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de colón, câncer de endométrio, câncer de bexiga, câncer de pele, câncer de útero, câncer de rim, câncer gástrico, seminoma, teratocarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou sarcoma.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o sarcoma é tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteossarcoma, sarcoma alveolar de partes moles, angiossarcoma, cistossarcoma filóide, dermatofibrossarcoma protuberante, tumor desmoide, tumor desmoplásico de pequenas células redondas, sarcoma epitelióide, condrossarcoma extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, linfossarcoma, tumor maligno de bainha de nervo periférico (MPNST), neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial ou sarcoma pleomórfico indiferenciado.

48. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é leucemia mieloide aguda, leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico de células pequenas, leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo, Leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), linfoma cutâneo de células T, leucemia de linfócitos grandes granulares, neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) ou linfoma linfoblástico.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL) é leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agressiva de células NK, micose fungóide/síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes (de células T), linfoma de célula T associado a enteropatia, leucemia/linfoma de células T do adulto ou linfoma de células T angioimunoblástico.

50. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado

pelo fato de que o linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) é ALCL sistêmico ou ALCL cutâneo primário.

51. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma não-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células do manto, linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma linfoplasmocitário, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT), linfoma de grandes células B mediastinal (tímico), granulomatose linfomatoide, linfoma de zona marginal esplênico, linfoma de efusão primária, linfoma de grandes células B intravascular, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma múltiplo indolente (também conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou linfoma difuso de grandes células B.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o linfoma não-Hodgkin (NHL) é NHL recidivante, NHL refratário, NHL folicular recorrente, NHL indolente (iNHL) ou NHL agressivo (aNHL).

53. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o linfoma difuso de grandes células B é linfoma difuso de grandes células B ativado (ABC) ou linfoma difuso de células B do centro germinativo (GCB).

54. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o linfoma de Burkitt é linfoma de Burkitt endêmico, linfoma de Burkitt esporádico ou linfoma semelhante ao Burkitt.

55. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado

pelo fato de que a doença ou distúrbio é artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, asma, alergia, rinite alérgica, pancreatite, psoríase, anafilaxia, glomerulonefrite, doença inflamatória intestinal, trombose, meningite, encefalite, retinopatia diabética, hipertrofia benigna da próstata, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, osteoartrite, reestenose ou aterosclerose.

56. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é hipertrofia cardíaca, disfunção do miócito cardíaco, síndrome coronariana aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite crônica, pressão arterial elevada, isquemia , isquemia-reperfusão, vasoconstrição, anemia, infecção bacteriana, infecção viral, rejeição de enxerto, doença renal, fibrose de choque anafilático, atrofia do músculo esquelético, hipertrofia do músculo esquelético, angiogênese, sepse, doença do enxerto contra hospedeiro, transplante alogênico ou xenogênico, glomeruloesclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoimune, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, pênfigo ou nefropatia membranosa.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é PTI recidivante ou PTI refratária.

58. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a vasculite é a doença de Behçet, síndrome de Cogan, arterite de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arterite de Takayasu, doença de Buerger (tromboangeíte obliterante), vasculite do sistema nervoso central, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculite por crioglobulinemia mista (essencial ou induzida pelo vírus da hepatite C (HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculite de hipersensibilidade, poliangiite microscópica, granulomatose de Wegener ou vasculite sistêmica

associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AASV).

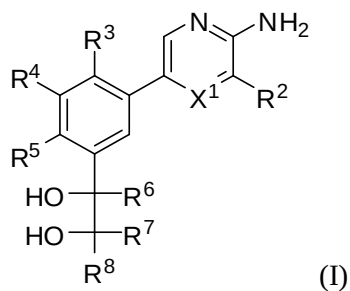
59. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é a doença de Alzheimer, trauma do sistema nervoso central ou acidente vascular cerebral.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE AMINOPIRAZINA DIOL COMO INIBIDORES DE PI3K- γ ".**

A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I):

(I)



(I)

ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, que são inibidores de PI3K- γ úteis para o tratamento de distúrbios, tais como doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.