



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

(21) **PI 0713561-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/14
A61K 31/522
A61K 31/519
A61P 3/10

(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DO RECEPTOR E DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2006 US 60/815935

(73) Titular(es): Incyte Corporation

(72) Inventor(es): Anlai Wang, Brian Metcalf, Changsheng Zheng, Chu-Biao Xue, Ganfeng Cao, Ke Zhang

(86) Pedido Internacional: PCT US2007071895 de 22/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/150026de 27/12/2007

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DO RECEPTOR E DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA. A presente invenção se refere a derivados de purinona os quais são agonistas do receptor HM74a. Ainda proporcionadas são composições e métodos de usando os compostos aqui e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de doenças.



“COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DO RECEPTOR E DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA”

5 O presente pedido reivindica o benefício de prioridade ao pedido de patente provisório US no. de série 60/815.935, depositado em 23 de Junho de 2006 e ao pedido de patente provisório US no. de série 60/922.924, depositado em 11 de Abril de 2007, cada um dos quais é aqui incorporado em sua totalidade.

10 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a agonistas do receptor HM74a, composições dos mesmos e métodos de uso dos mesmos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 Doença da artéria coronária (ou CAD) é a causa número um de morte nos Estados Unidos (Nature Med 2002, 8: 1209-1262). O início de progressão de CAD envolve uma ação recíproca complexa entre múltiplos processos fisiológicos, incluindo inflamação, homeostase lipídica e resistência à insulina/diabetes mellitus. Múltiplos estudos clínicos mostraram agora que os três componentes primários de lipídios no plasma, lipoproteína de baixa
20 densidade (ou LDL), lipoproteínas de alta densidade (ou HDL) e triglicerídeos (ou TGs), estão causalmente associados à propensão de desenvolver aterosclerose e CAD. Junto com outros fatores de risco, tais como história familiar positiva de CAD, índice de massa corporal elevado, hipertensão e resistência à insulina/diabetes mellitus, níveis elevados de LDL
25 no plasma e/ou lipoproteínas ricas em TG e níveis diminuídos de HLD no plasma foram definidos como os principais fatores de risco cardiovasculares pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III; Am J Cardio 2003, 92: 191-261). Conseqüentemente, estratégias de intervenção terapêutica projetadas para ter um impacto sobre

esses componentes lipídicos no plasma, bem como aqueles que são a base de resistência à insulina, são de grande interesse para a comunidade médica.

Em termos de diminuição de LDL, fármacos na classe da estatina são estruturalmente similares à molécula hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), um precursor biossintético de colesterol. Esses fármacos são inibidores competitivos da etapa de limitação de progressão de biossíntese de colesterol catalisada por redutase de HMG-CoA. Mecanicamente, as estatinas diminuem o LDL através de super-regulação do receptor de LDL no fígado, bem como através de redução da liberação de LDL na circulação. Como uma monoterapia, a classe das estatinas de agentes para diminuição de lipídio pode reduzir as concentrações de LDL no plasma em 30-60% e triglicerídeos em 25%, produzindo uma redução na incidência de CAD de 25-60% e do risco de morte de 30%. Estatinas não têm um efeito apreciável sobre o HDL. Um agente mecanisticamente distinto, Ezetimibe (Zetia, Merck e Co.), também possui a capacidade de reduzir o LDL no plasma, contudo, ele funciona através de inibição da absorção de colesterol pelo intestino delgado via antagonismo do receptor NPC1L1 (PNAS 2005, 102: 8132-8137). Monoterapia com Ezetimibe diminui, tipicamente, o LDL em 20%, contudo, quando co-formulado com uma estatina, as reduções máximas podem exceder a 60%. Conforme com as estatinas, contudo, O Ezetimibe tem um efeito negligenciável sobre o HDL no plasma.

Embora as estatinas possam ter um impacto modesto sobre os triglicerídeos em circulação, Agonistas de PPAR alfa (ou fibratos) são muito superiores na objetivação desse ponto final lipídico. Os fibratos funcionam através de aumento de lipólise e eliminação de partículas ricas em triglicerídeo do plasma através de ativação de lipase de lipoproteína e redução da produção de apolipoproteína C-III (um inibidor de atividade de lipase de lipoproteína). Foi mostrado, em estudos clínicos, que um de tais fibratos, Fenofibrate (Tricor, Abbott), diminui os níveis de triglicerídeo no plasma em

mais de 40-60%. De modo interessante, a classe dos fibratos de fármacos para diminuição de lipídios também tem um efeito modesto, mas significativo sobre o LDL (redução de 20%) e HDL (aumento de 10%).

Atualmente, a classe das estatinas de agentes para diminuição de LDL continua sendo o pilar de terapia para dislipidemia. A despeito da redução substancial em eventos cardiovasculares que têm sido obtidos com essa abordagem terapêutica, contudo, a cardio-proteção que é proporcionada aos pacientes por essas terapias ainda é incompleta. Agora, está claro que terapias que são objetivadas para aumentar o HDL colesterol são críticos em termos de maximização de cardio-proteção ao paciente. A única terapia disponível até o momento que tem a capacidade de elevar eficazmente os níveis em circulação de HDL cardio-protetor e, conseqüentemente, melhorar a progressão de aterosclerose em pacientes com CAD é ácido nicotínico (niacina ou vitamina B3). Ácido nicotínico foi primeiro reportado como modificando os perfis de lipoproteína em 1955 (Altschul e colaboradores, Arch Biochem Biophys 1955, 54: 558-559). Seus efeitos são o espectro mais amplo de qualquer terapia disponível, elevando eficazmente os níveis de HDL (20-30%), bem como diminuindo o LDL (16%) e triglicerídeos (38%) em circulação no plasma. O significado clínico dessa atividade de amplo espectro foi revelada em múltiplos estudos clínicos grandes. No estudo ARBITER 2 mais recente (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2; Taylor e colaboradores, Circulation 2004, 110: 3512-3517), pacientes sob terapia com estatina foram aleatoriamente distribuídos para receber placebo ou uma liberação prolongada (ER) de 1000 mg de niacina (Niaspan, Kos Pharmaceuticals). Pacientes que receberam niacina exibiram uma diminuição estatisticamente significativa na espessura média do íntimo da carótida, um ponto final cardiovascular substituto validado. Esse estudo também revelou uma taxa significativamente reduzida de progressão da espessura média do íntimo em indivíduos sem resistência à

insulina detectável. Esse estudo indica a ação de cardio-proteção incompleta que é oferecida pela terapia com estatina e substancia a utilidade do ácido nicotínico na redução do risco cardíaco global em pacientes com baixo HDL.

Embora o ácido nicotínico venha sendo usado clinicamente para modificar os perfis lipídicos durante quatro décadas, o mecanismo de ação do composto permanece grandemente obscuro. Há muito se sabe que a dosagem aguda com ácido nicotínico resulta em uma profunda diminuição nos ácidos graxos livres em circulação (FFAs). Essa atividade anti-lipolítica foi primeiro levantada em 1980 como sendo mediada por um receptor na membrana relacionado a uma diminuição nos níveis de cAMP intracelular (AMP cíclico ou monofosfato de adenosina cíclico ou 3'-5'-monofosfato de adenosina cíclico) (Aktories e colaboradores, FEBS Letters 1980, 115: 11-14). Essa hipótese foi depois confirmada e o acoplamento de GPCR em $G_{i/o}$ implicado foi verificado usando estudos de sensibilidade à toxina de coqueluche (Aktories e colaboradores, FEBS Letters 1983, 156: 88-92). A identificação de sítios de ligação de ácido nicotínico específicos sobre a superfície de células de baço e adiposas confirmou a hipótese da membrana e refinou, usando técnicas modernas, o acoplamento à proteína-G do receptor em si (Lorenzen e colaboradores, Mol Pharm 2001, 59: 349-357). Essa atividade anti-lipolítica proteína-G-mediada do ácido nicotínico foi usada durante duas décadas para identificar e caracterizar análogos de ácido nicotínico em termos de seu potencial terapêutico. Finalmente, em 2003, dois grupos independentes publicaram simultaneamente a clonagem de um GPCR $G_{i/o}$ -acoplado órfão, HM74a (Wise e colaboradores, J Biol Chem 2003, 278: 9869-9874; Tunaru e colaboradores, Nat Med 2003, 9: 352-355), o qual se liga ao ácido nicotínico com alta afinidade. Conforme previsto, foi mostrado que esse receptor é expresso em tecido adiposo e baço e se liga não apenas ao ácido nicotínico, mas também a derivados estruturalmente relacionados que tinham sido mostrado anteriormente como exibindo atividade anti-lipolítica

de adipócito. Camundongos que foram tornados deficientes no ortólogo de roedor de HM74a (Puma-g) através de recombinação homóloga resistem à redução de FFA e diminuição de TG dependentes de ácido nicotínico. Atualmente, acredita-se que a atividade anti-lipolítica do ácido nicotínico está baseada na ativação desse GPCR de alta afinidade (HM74a), resultando em uma diminuição no cAMP intracelular e uma subsequente atenuação de atividade de lipase sensível a hormônio (HSL). Produção lipolítica diminuída de adipócito resulta em uma redução no FFA em circulação e em uma redução correspondente nos TGs hepáticos, LDL de densidade muito baixa (VLDL) e LDL. Os níveis aumentados de HDL surgem de uma redução eficaz de atividade de proteína de transferência de colesterol éster em virtude de uma disponibilidade diminuída de Moléculas aceitadoras de VLDL.

Além de ter um impacto sobre os níveis de lipídio e perfis de lipoproteína, FFAs exercem papéis fundamentais na regulação de controle glicêmico. É agora reconhecido que concentrações de FFA cronicamente elevadas no plasma causam resistência à insulina em músculos e no fígado e prejudicam a secreção de insulina (revisto em Defronzo e colaboradores, Int. J. Clin. Prac. 2004, 58: 9-21). Em músculos, elevações agudas nas concentrações de FFA no plasma podem aumentar o teor de lipídio intramiocelular; isso pode ter efeitos negativos diretos sobre a sinalização ao receptor de insulina e transporte de glicose. No fígado, FFAs aumentados no plasma levam à oxidação lipídica acelerada e acúmulo de acetil-CoA, o último dos quais estimula as etapas de limitação de progressão para a produção de glicose hepática. No pâncreas, foi mostrado que exposição a longo prazo a FFAs elevados prejudica a capacidade de células beta de secretar insulina em resposta à glicose. Esses dados levantaram a hipótese de que a liberação de FFA no tecido adiposo é um componente chave das patologias subjacentes em diabetes do tipo 2 e estratégias projetadas para reduzir FFAs, por exemplo, através de agonismo de HM74A, podem provar

ser eficazes para melhorar a sensibilidade à insulina e diminuição dos níveis de glicose no sangue em pacientes com diabetes do tipo 2/síndrome metabólica.

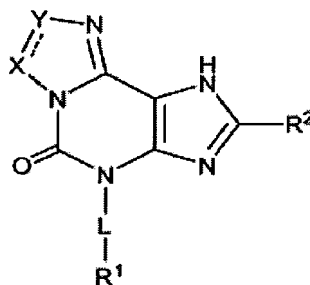
A utilidade do ácido nicotínico como um agente para diminuição de FFA/hipolipidêmico está atualmente limitada por quatro fatores principais. Primeiro, doses significativas de ácido nicotínico são requeridas para ter um impacto sobre a liberação de FFA e melhorar os parâmetros lipídicos. Ácido nicotínico com liberação imediata (IR) é freqüentemente dosado a 3-9 g/dia de forma a obter eficácia e ácido nicotínico ER (Niaspan) é, tipicamente, dosado entre 1-2 g/dia. Essas altas doses dão origem ao segundo problema com a terapia com ácido nicotínico, hepatotoxicidade. Uma das principais vias metabólicas para ácido nicotínico é a formação de nicotinamida (NAM). Níveis aumentados de NAM foram associados à transaminase elevada no fígado, o que pode levar à disfunção hepática. Essa toxicidade é particularmente problemática para formulações com liberação sustentada e resulta na necessidade de monitorar as enzimas no fígado durante o início de terapia. Terceiro, altas doses de ácido nicotínico estão associadas a rubor cutâneo prostaglandina-mediado grave. Virtualmente todos os pacientes experimentam rubor quando de ácido nicotínico IR em ou próximo da T_{max} do fármaco e descontinuação de terapia ocorre em 20-50% dos indivíduos. Niaspan, embora exibindo um tempo de dissolução aumentado, ainda possui uma freqüência de rubor de aproximadamente 70% e isso é a despeito do regime de dosagem recomendado que inclui tomar Niaspan junto com uma aspirina após um lanche com baixo teor de gordura. Em quarto, terapia com ácido nicotínico freqüentemente resulta em recuperação de FFA, uma condição pela qual os níveis de ácido graxo livre não são adequadamente suprimidos por todo o regime de dosagem, resultando em um aumento compensatório em lipólise de tecido adiposo. Com terapia com liberação imediata de ácido nicotínico, esse fenômeno de recuperação é

tão grande que as AUCs diárias de FFA são, na verdade, aumentadas após terapia. Tais excursões de FFA podem levar a controle glicêmico deficiente e níveis elevados de glicose no sangue, ambos os quais foram mostrados como ocorrendo em alguns indivíduos após terapia com ácido nicotínico.

5 Dada a importância do ácido nicotínico na modulação (especialmente agonismo) do receptor HM74a e suas limitações, novas pequenas moléculas projetadas para imitar o mecanismo de ação do ácido nicotínico sobre o HM74a oferecem a possibilidade de obter maior eficácia de HDL, LDL, TG e FFA, ao mesmo tempo em que evita efeitos adversos, tais como hepatotoxicidade e rubor cutâneo. Tais terapias são consideradas como tendo impacto significativo além de dislipidemia para incluir resistência à insulina, hiperglicemia e síndromes associadas em virtude de sua capacidade de reduzir mais adequadamente os níveis de FFA no plasma durante o intervalo de dosagem. A presente invenção é dirigida a essas, bem como outras finalidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona, inter alia, compostos de Fórmula I:



I

ou sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que os elementos constituintes são definidos aqui.

A presente invenção ainda proporciona composições compreendendo um composto da invenção e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção ainda proporciona métodos de modulação do receptor HM74a com um composto da invenção.

5 A presente invenção ainda proporciona métodos de agonismo do receptor HM74a através de contato do receptor HM74a com um composto da invenção.

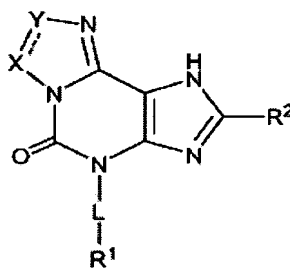
A presente invenção ainda proporciona métodos de tratamento de doenças associadas ao receptor MH74a.

A presente invenção ainda proporciona um composto da invenção para uso em terapia.

10 A presente invenção ainda proporciona um composto da invenção para uso no preparo de um medicamento para uso em terapia.

DESCRIÇÃO DETALHADA

15 A presente invenção proporciona, inter alia, compostos os quais são agonistas ou agonistas parciais de HM74a e são úteis no tratamento de uma variedade de doenças, tais como doenças cardiovasculares. Os compostos podem ter a Fórmula I:



I

ou são um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

uma linha pontilhada indica uma ligação opcional;

20 X é N, CR^{3a}, CR^{4a}R^{5a} ou NR^{6a};

Y é N, CR^{3b}, CR^{4b}R^{5b} ou NR^{6b};

L é -(C₁₋₆ alquilenos)-(Q¹)_m-(C₁₋₆ alquilenos)_p-(Q²)_q-(C₁₋₆ alquilenos)_r, opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L1}, em que se m e q

são ambos 1, então, p é 1;

R^1 é H, C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila ou Cy, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila ou C_{2-10} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L2} ;

5 R^2 é halo, ciano, C_1 haloalquila ou acetilenila, em que a referida acetilenila é opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-10} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^4 , CN, NO_2 , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ou $C(O)OR^{a6}$;

10 R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^{cR^d}$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^{cR^d}$, NR^{cR^d} , $NR^{cC(O)R^b}$, $NR^{cC(O)NR^{cR^d}}$, $NR^{cC(O)OR^a}$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^{cR^d}$, $S(O)_2R^b$, $NR^{cS(O)_2R^b}$ e $S(O)_2NR^{cR^d}$, em que as referidas

15 C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^1 , CN, NO_2 , halo, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^{cR^d}$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^{cR^d}$, NR^{cR^d} , $NR^{cC(O)R^b}$, $NR^{cC(O)NR^{cR^d}}$, $NR^{cC(O)OR^a}$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^{cR^d}$, $S(O)_2R^b$, $NR^{cS(O)_2R^b}$ e $S(O)_2NR^{cR^d}$;

20 R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{clR^{dl}}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{clR^{dl}}$, $NR^{clR^{dl}}$, $NR^{clC(O)R^{bl}}$, $NR^{clC(O)NR^{clR^{dl}}}$, $NR^{clC(O)OR^{al}}$, $S(O)R^{bl}$, $S(O)NR^{clR^{dl}}$, $S(O)_2R^{bl}$,

25 $NR^{clS(O)_2R^{bl}}$ e $S(O)_2NR^{clR^{dl}}$, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{clR^{dl}}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{clR^{dl}}$, $NR^{clR^{dl}}$, $NR^{clC(O)R^{bl}}$, $NR^{clC(O)NR^{clR^{dl}}}$, $NR^{clC(O)OR^{al}}$, $S(O)R^{bl}$, $S(O)NR^{clR^{dl}}$, $S(O)_2R^{bl}$,

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

$\text{R}^{6\text{a}}$ e $\text{R}^{6\text{b}}$ são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, Cy^2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

R^{L1} e R^{L2} são independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$;

Cy é arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$;

Cy^1 e Cy^2 são independentemente selecionados de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, $-(\text{L}^{\text{B}})_{\text{t1}}\text{-Cy}^3$, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{M}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{M}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{M}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{M}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}}$ e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$;

Cy^3 e Cy^4 são independentemente selecionados de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente

substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6},
 5 NR^{c6}C(O)OR^{a6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} e S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

Q¹ e Q² são independentemente selecionados de O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ e SO₂NH;

R^a e R^{al} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆
 10 alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e Cy², em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN,
 15 NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5} e R^{a6} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila,
 20 cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, ciano, amino,
 25 halo, C₁₋₆ alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^b e R^{bl} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e Cy², em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila são

opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5},
 5 OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} e R^{b6} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila,
 10 cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, ciano, amino, halo, C₁₋₆ alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila
 15 ou heterocicloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e Cy², em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados
 20 de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

25 ou R^c e R^d, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5},

$C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,
 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$,
 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{c1} e R^{d1} são independentemente selecionados de H, C_{1-6}
 5 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e Cy^2 , em que as
 referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila são
 opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes
 independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN,
 10 NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$,
 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$,
 $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

ou R^{c1} e R^{d1} , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos,
 formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos opcionalmente
 15 substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de
 halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6}
 hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$,
 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,
 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$,
 20 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{c2} e R^{d2} são independentemente selecionados de H, C_{1-10}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila,
 cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila
 e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila,
 25 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila,
 arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são
 opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila,
 arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou
 heterocicloalquila;

ou R^{c2} e R^{d2} , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R^{c3} e R^{d3} são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c3} e R^3 , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R^{c4} e R^{d4} são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c4} e R^{d4} , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R^{c5} e R^{d5} são independentemente selecionados de H, C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C_{1-10} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila,

arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

5 ou R^{c5} e R⁵, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

 R^{c6} e R^{d6} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquênica, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquênica, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

10

15

 ou R^{c6} e R^{d6}, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

 L^B é C₁₋₄ alquênico opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de OH, halo, -O-(C₁₋₄ alquila), -O-(C₁₋₄ haloalquila) e amino; t₁ é 0 ou 1; e -O-(C₁₋₄ haloalquila) e amino;

20

t₁ é 0 ou 1.

 Em algumas modalidades, quando X ≡ Y é CR^{4a}R^{5a} — CR^{4b}R^{5b}, então, -L-R¹ é outro que não C₁₋₃ alquila.

25 Em algumas modalidades, X—Y é outro que não CR^{4a}R^{5a} — CR^{4b}R^{5b}.

 Em algumas modalidades, R² é halo, ciano, C₁ haloalquila ou acetilenila.

 Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente

- selecionados de H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d.
- 10 Em algumas modalidades, Cy¹ e Cy² são independentemente selecionados de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4} e S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- Em algumas modalidades, X é N.
- Em algumas modalidades, X é CR.
- 20 Em algumas modalidades, X é CH.
- Em algumas modalidades, X é C-Me.
- Em algumas modalidades, X é CR^{4a}R⁵.
- Em algumas modalidades, Y é N.
- Em algumas modalidades, Y é CR^{3b}.
- 25 Em algumas modalidades, Y é CH.
- Em algumas modalidades, Y é C-Me.
- Em algumas modalidades, Y é CR⁴R⁵.
- Em algumas modalidades, X é NR^{6a} e Y é CR^{4b}R^{5b}.
- Em algumas modalidades, X é CR^{4a}R^{5a} e Y é NR^{6b}.

Em algumas modalidades, X é NR^a e Y é NR^{6b} .

Em algumas modalidades, X é N e Y é N.

Em algumas modalidades, X é CR^{3a} e Y é N.

Em algumas modalidades, X é N e Y é CR^{3b} .

- 5 Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, Cy^1 , OR^a , SR^a , $\text{S(O)}\text{R}^b$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ e NR^cR^d , em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes
- 10 independentemente selecionados de Cy^1 , CN, NO_2 , halo, OR^a , SR^a , $\text{C(O)}\text{R}^b$, $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C(O)}\text{OR}^a$, $\text{OC(O)}\text{R}^b$, $\text{OC(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^a$, $\text{S(O)}\text{R}^b$, $\text{S(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ e $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

- 15 Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, Cy^1 , OR^a , SR^a , $\text{S(O)}\text{R}^b$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ e NR^cR^d , em que a referida C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^1 , $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C(O)}\text{OR}^a$, halo, OR^a , NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ e $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^b$.

- 20 Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{2-6} haloalquila.

Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{2-6} haloalquila.

- 25 Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo e C_{1-4} alquila. Em algumas outras modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H e C_{1-4} alquila. Em ainda outras modalidades, R^{3a} e R^{3b} são independentemente C_{1-4} alquila.

Em algumas modalidades:

pelo menos um de R^{3a} e R^3 é selecionado de Cy^1 ;

Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, $-(L^B)_{t1}-Cy^3$, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

R^{3a} ou R^{3b} é Cy^1 ;

Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, $-(L^B)_{t1}-Cy^3$, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de Cy^1 ;

Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, $-(L^B)_{t1}-Cy$, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$,

$C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é Cy^1 ;

Cy^1 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, $-(L^B)_{t1}-Cy^3$, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$.

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é Cy^1 ;

Cy^1 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por $-(L^B)_{t1}-Cy^3$ e opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente

selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é Cy¹;

5 Cy¹ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por -(L^B)-Cy³ e opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

10 Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é Cy¹;

15 Cy¹ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por -Cy³ e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

20 Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

25 Em algumas modalidades, pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)NR^cR^d e NR^cC(O)R^b. Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de

halo, OR^a , $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)NR^cR^d$ e $NR^cC(O)R^b$.

Em algumas modalidades, pelo menos um de R^{3a} e R^3 é selecionado de C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila, em que a referida C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, $-O-(C_{1-4}$ alquila) e $-O-C_{1-4}$ haloalquila. Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-4} alquila e C_{1-4} haloalquila, em que a referida C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, $-O-(C_{1-4}$ alquila) e $-O-C_{1-4}$ haloalquila. Em outras modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é C_{1-6} alquila.

10 Em algumas modalidades, pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é $-L^A-Cy^1$, em que L^A é C_{1-3} alquilenos opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a . Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é $-L^A-Cy^1$, em que L^A é C_{1-3} alquilenos opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a . Em algumas outras modalidades, Cy^1 é arila ou heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^3 , halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{4b}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$. Em ainda outras modalidades, Cy^1 é 1,2,4-oxadiazolila

15 opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^3 , halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$.

Em algumas modalidades:

25 pelo menos um de R^{3a} e R^3 é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por Cy^1 e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por Cy^1 e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

pelo menos um de R^{3a} e R^3 é selecionado de C_{1-3} alquila, em

que a referida C_{1-3} alquila é substituída por Cy^1 e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^1 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

5 R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

10 Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

15 um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por Cy^1 e opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^1 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

20 R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

25 Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de

C_{1-3} alquila substituída por 1,2,4-oxadiazolila, em que a referida 1,2,4-oxadiazolila é substituída por um substituinte selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$. Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^3 é selecionado de C_{1-3} alquila substituída por 1,2,4-oxadiazolila, em que a referida 1,2,4-oxadiazolila é substituída por $-L^B-Cy^3$. Em algumas outras modalidades, Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

10 Em algumas modalidades, um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-3} alquila substituída por 1,2,4-oxadiazolila, em que a referida 1,2,4-oxadiazolila é substituída por $-Cy^3$. Em algumas outras modalidades, Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

20 pelo menos um de R^{3a} e R^3 é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^2 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

25 R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{a4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^2 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-3} alquila, em que a referida C_{1-3} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^2 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por Cy^3 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

5 Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades:

10 um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^2 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por Cy^3 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

15 R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

20 Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades, L é $-(C_{1-18}$ alquilenos)- opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L1} .

Em algumas modalidades, L é $-(C_{1-18}$ alquilenos)-.

Em algumas modalidades, m e q são ambos 0.

25 Em algumas modalidades, m é 0.

Em algumas modalidades, q é 0.

Em algumas modalidades, m é 1.

Em algumas modalidades, q é 1.

Em algumas modalidades, p é 1.

Em algumas modalidades, r é 1.

Em algumas modalidades, p é 0.

Em algumas modalidades, r é 0.

5 Em algumas modalidades, R^1 é H, C_{1-10} alquila ou Cy, em que a referida C_{1-10} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L2} .

Em algumas modalidades, R^1 é H, C_{1-10} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L2} .

Em algumas modalidades, R^1 é H ou C_{1-10} alquila.

Em algumas modalidades, R^1 é Cy.

10 Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{1-10} alquila.

Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{1-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{1-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo.

15 Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo.

20 Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-7} alquil. Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{3-6} alquil. Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{3-5} alquil. Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é propila, butila ou pentila.

Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é C_{4-6} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN.

25 Em algumas modalidades, $-L-R^1$ é butila ou pentila.

Em algumas modalidades, R^2 é halo, ciano, C_1 haloalquila ou acetilenila.

Em algumas modalidades, R^2 é halo, ciano ou C_1 haloalquila.

Em algumas modalidades, R^2 é halo ou C_1 haloalquila.

Em algumas modalidades, R^2 é Br ou CF_3 .

Em algumas modalidades, R^2 é halo. Em algumas outras modalidades, R^2 é Cl ou Br.

Em algumas modalidades, R^2 é C_1 haloalquila.

5 Em algumas modalidades, R^2 é Br.

Em algumas modalidades, R^2 é Cl.

Em algumas modalidades, R^2 é CF_3 .

10 Em algumas modalidades, R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila e C_{1-6} cianoalquila.

Em algumas modalidades, R^{L1} e R^{L2} são independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, NO_2 e OR^{a2} .

15 Em algumas modalidades, Cy é arila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{33} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ e $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

20 Em algumas modalidades, Cy é arila.

Em algumas modalidades, Cy é heteroarila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ e $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Em algumas modalidades, Cy é heteroarila.

Em algumas modalidades, Cy é cicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados

de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} e S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

5 Em algumas modalidades, Cy é cicloalquila.

Em algumas modalidades, Cy é heterocicloalquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, 10 OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} e S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

Em algumas modalidades, Cy é heterocicloalquila.

Em algumas modalidades, Cy¹ e Cy² são independentemente selecionados de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma 15 opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, -(L^B)₁₁-Cy, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{4b}, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}. Em algumas modalidades, Cy¹ e Cy² são independentemente selecionados de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 20 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, -(L^B)₁₁-Cy³, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}.

Em algumas modalidades, Cy¹ e Cy² são independentemente selecionados de arila e heteroarila, cada uma substituída por R⁷ e 25 opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R⁸;

R⁷ é selecionado de Cy³ e -L^B-Cy³;

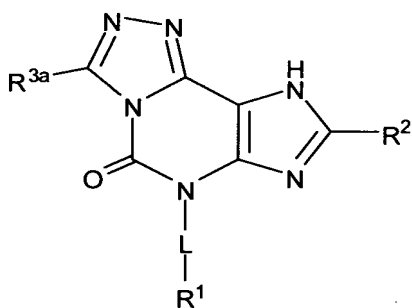
R⁸ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

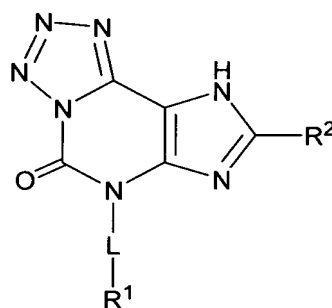
5 Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, -O-(C₁₋₄ alquila) e -O-(C₁₋₄ haloalquila). Em algumas outras modalidades, L^B é C₁₋₃ alquilenos opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OH, -O-(C₁₋₄ alquila) e
10 -O-(C₁₋₄ haloalquila). Em ainda outra modalidade, L^B é C₁₋₃ alquilenos opcionalmente substituído por OH. Em outra modalidade, L^B é C₁₋₃ alquilenos.

Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo e OH. Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos opcionalmente
15 substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo e OH. Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituído por 1 ou 2 halo.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa ou IIb:



IIa1



IIb1

20

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa ou IIb em que:

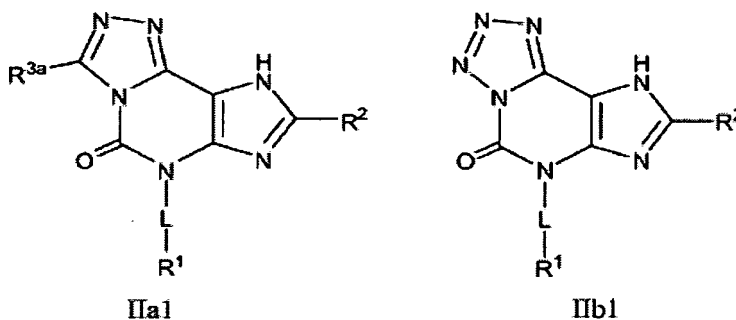
L é C₁₋₁₈ alquilenos;

R^{3a} é H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila ou C₁₋₆

haloalquila; e

R^2 é halo ou C_1 haloalquila.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa1 ou IIb1:



5 em que R^{3a} , L, R^1 e R^2 são definidos conforme aqui acima.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIb1.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIb1, em que $-L-R^1$ é C_{1-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 10 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-6} alquila ou C_{3-5} alquila. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é propila, butila ou pentila. Em outras modalidades, $-L-R^1$ 15 é butila ou pentila.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIb1, em que R^2 é halo ou C_1 haloalquila. Em algumas outras modalidades, R^2 é halo. Em outras modalidades, R^2 é Cl ou Br. Em algumas outras modalidades, R^2 é Cl. Em algumas modalidades, R^2 é Br.

20 Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa1.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa1, em que:

$-L-R^1$ é C_{1-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN;

R^2 é halo ou C1 haloalquila; e

- 5 R^{3a} é selecionado de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, Cy^1 , OR^a , SR^a , $S(O)R^b$, $S(O)_2R^b$ e NR^cR^d , em que a referida C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^1 , $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, halo, OR^a , NR^cR^d , $NR^cC(O)NR^cR^d$ e $NR^cC(O)R^b$.

- Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a
- 10 Fórmula IIa, em que $-L-R^1$ é C2-7 alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C2-7 alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C2-6 alquila ou C3-5 alquila. Em algumas outras
- 15 modalidades, $-L-R^1$ é propila, butila ou pentila.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa, em que R^{3a} é selecionado de H, C_{1-3} alquila ou C_{1-3} haloalquila. Em algumas outras modalidades, R^{3a} é selecionado de H e metila. Em ainda outras modalidades, R^{3a} é metila.

- 20 Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa, em que:

R^{3a} é C_{1-3} alquila substituída por Cy^1 e opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

- 25 Cy^1 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de

halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

5 Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa, em que R^{3a} é selecionado de C₁₋₃ alquila substituída por 1,2,4-oxadiazolila, em que a referida 1,2,4-oxadiazolila é substituída por um
 10 substituinte selecionado de -Cy³ e -L^B-Cy³. Em algumas outras modalidades, Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}. Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos
 15 opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, -O-(C₁₋₄ alquil) e -O-(C₁₋₄ haloalquila).

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa, em que:

20 R^{3a} é C₁₋₃ alquila, em que a referida C₁₋₃ alquila é substituída por -O-Cy² e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a;

Cy² é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por Cy³ e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R⁸;

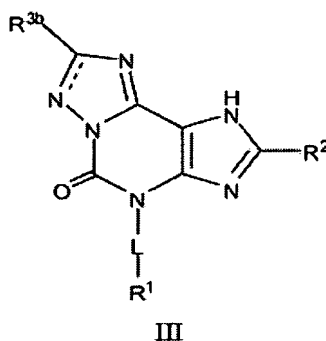
25 R⁸ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄

haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIa, em que -L-R¹ é C₂₋₆ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo; R² é halo; e R^{3a} é selecionado de H, C₁₋₃ alquila e C₁₋₃ haloalquila. Em algumas outras modalidades, R² é Cl ou Br; e R^{3a} é metila.

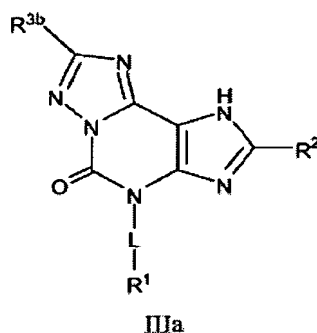
Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula III:



em que R^{3b}, L, R¹ e R² são definidos conforme aqui acima.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a

10 Fórmula IIIa:



em que R^{3b}, L, R¹ e R² são definidos conforme aqui acima.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIIa, em que -L-R¹ é C₁₋₇ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN;

R² é halo ou C₁ haloalquila; e

R^{3b} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, Cy¹, OR^a,

SR^a , $S(O)R$, $S(O)_2R$ e NR^cR , em que a referida C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy^1 , $C(O)NR^cR^a$, $C(O)OR^a$, halo, OR^a , NR^cR^a , $NR^cC(O)NR^cR^a$ e $NR^cC(O)R^b$.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a
 5 Fórmula IIIa, em que $-L-R^1$ é C_{2-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo. Em algumas outras modalidades, $-L-R^1$ é C_{2-6} alquila ou C_{3-5} alquila. Em outras modalidades, $-L-$
 10 R^1 é propila, butila ou pentila.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIIa, em que R^3 é selecionado de H, C_{1-3} alquila ou C_{1-3} haloalquila. Em algumas outras modalidades, R^{3b} é selecionado de H e metila. Em ainda outras modalidades, R^3 é metila.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a
 15 Fórmula IIIa, em que:

R^{3b} é C_{1-3} alquila substituída por Cy^1 e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

20 Cy^1 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

25 R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquênica, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5

substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a
5 Fórmula IIIa, em que:

R^{3b} é C₁₋₃ alquila substituída por Cy¹ e opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a;

Cy¹ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída
10 por R⁷ e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R⁸;

R⁷ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy³ e -L^B-Cy³;

R⁸ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de
15 halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma
opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a
20 Fórmula IIIa, em que R^{3b} é selecionado de C₁₋₃ alquila substituída por 1,2,4-oxadiazolila, em que a referida 1,2,4-oxadiazolila é substituída por um substituinte selecionado de -Cy³ e -L^B-Cy³. Em algumas outras modalidades, Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída
25 por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}. Em algumas modalidades, L^B é C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, -O-(C₁₋₄ alquila) e -O-(C₁₋₄ haloalquila).

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIIa, em que:

R^{3b} é selecionado de C_{1-3} alquila, em que a referida C_{1-3} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a ;

Cy^2 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por Cy^3 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{2-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIIa, em que R é halo. Em algumas outras modalidades, R^2 é Cl. Em outras modalidades, R^2 é Br.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm a Fórmula IIIa, em que $-L-R^1$ é C_{2-6} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo; R^2 é halo; e R^{3b} é selecionado de H, C_{1-3} alquila e C_{1-3} haloalquila. Em algumas outras modalidades, R^2 é Cl ou Br; e R^3 é metila.

Em várias partes na presente especificação, substituintes de compostos da invenção são divulgados em grupos ou faixas. É especificamente considerado que a invenção inclui cada e toda subcombinação individual dos elementos de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo " C_{1-6} alquila" é especificamente considerado como divulgando individualmente metil, etil, C_3 alquila (por exemplo, n-propila ou isopropila), C_4 alquila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila) ou C_5 alquila (por exemplo, n-pentila, isopentila ou neopentila) e C_6 alquila.

Considera-se ainda que os compostos da invenção são estáveis. Conforme usado aqui, "estável" se refere a um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento até um grau útil de pureza de uma mistura de reação e, de preferência, capaz de formulação em um agente terapêutico eficaz.

É ainda apreciado que determinadas características da invenção, as quais são, por clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, podem também ser fornecidas em combinação em uma única modalidade. Inversamente, várias características da invenção as quais são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Para compostos da invenção nos quais uma variável aparece mais de uma vez, cada variável pode ser uma porção diferente selecionada do grupo de Markush que define a variável. Por exemplo, onde uma estrutura é descrita tendo dois grupos R que estão simultaneamente presentes sobre o mesmo composto; os dois grupos R podem representar diferentes porções selecionadas do grupo de Markush definido para R.

Conforme usado aqui, o termo "alquila" se destina a se referir a um grupo hidrocarboneto saturado o qual é de cadeia reta ou ramificada. Grupos alquila exemplificativos incluem metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e semelhantes. Um grupo alquila pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4 ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono.

Conforme usado aqui, o termo "alquilenos" se refere a um grupo de ligação alquila. Um exemplo de alquilenos é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Conforme usado aqui, "alquenila" se refere a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Grupos alquenila

exemplificativos incluem etenila, propenila e semelhantes.

Conforme usado aqui, "alquinila" se refere a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Grupos alquinila exemplificativos incluem etinila, propinila e semelhantes.

5 Conforme usado aqui, "haloalquila" se refere a um grupo alquila tendo um ou mais substituintes halogênio. Exemplos de grupo haloalquila incluem CH_2F , CHF_2 , CF_3 , C_2F_5 , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2CF_3 , C_2Cl_5 e semelhantes.

10 Conforme usado aqui, "arila" se refere a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos-ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) tais como, por exemplo, fenila, naftila, antracênica, fenantrenila e semelhantes. Em algumas modalidades, grupos arila têm de 6 a cerca de 20 átomos de carbono.

15 Conforme usado aqui, "cicloalquila" se refere a carbociclos não aromáticos incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados. Grupos cicloalquila podem incluir sistemas de anel mono- ou policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), incluindo espirociclos. Em algumas modalidades, grupos cicloalquila podem ter de 3 a cerca de 20 átomos de carbono, 3 a cerca de 14 átomos de carbono, 3 a cerca de 10 átomos de carbono ou 3 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquila podem ainda ter 0, 20 1,2, ou 3 ligações duplas e/ou 0, 1 ou 2 ligações triplas. Também incluídas na definição de cicloalquila são porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel de cicloalquila, por exemplo, benzo derivados de pentano, penteno, hexano e semelhantes.

25 Um grupo cicloalquila tendo um ou mais anéis aromáticos fundidos pode ser preso através da porção aromática ou não aromática. Um ou mais átomos de carbono de formação de anel de um grupo cicloalquila podem ser oxidados, por exemplo, tendo um substituinte oxo ou sulfido. Grupos cicloalquila exemplificativos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila,

ciclo-heptila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ciclo-heptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila e semelhantes.

Conforme usado aqui, um grupo "heteroarila" se refere a um heterociclo aromático tendo pelo menos um elemento no anel de heteroátomo, tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Qualquer átomo de N de formação de anel em um grupo heteroarila pode também ser oxidado para formar uma porção N-oxo. Exemplos de grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridila, N-oxopiridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirrolila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, benzotienila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila e semelhantes. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e, em outras modalidades, de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila contém 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos.

Conforme usado aqui, "heterocicloalquila" se refere a um heterociclo não aromático onde um ou mais dos átomos de formação de anel é um heteroátomo, tal como um átomo de O, N ou S. Grupos heterocicloalquila podem incluir sistemas de anel mono- ou policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos), bem como espirociclos. Grupos "heterociclila" exemplificativos incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinila, tetraidrofurana, tetraidrotienila, 2,3-diidrobenzofurila, 1,3-benzodioxola, benzo-1,4-dioxano, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila e semelhantes. Também incluídas na definição de heterocicloalquila são porções que têm um

ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel heterocíclico não aromático, por exemplo, ftalimidila, naftalimidila e benzo derivados de heterociclos. Um grupo heterocicloalquila tendo um ou mais anéis aromáticos fundidos pode ser preso através da porção aromática ou não aromática. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e, em outras modalidades, de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 3 a cerca de 20, 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém 0 a 2 ligações triplas.

Conforme usado aqui, "arilalquila" se refere à alquila substituída por arila e "cicloalquilalquila" se refere à alquila substituída por cicloalquila. Um exemplo de arilalquila é benzila. Um exemplo de cicloalquilalquila é $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ciclopropila.

Conforme usado aqui, "heteroarilalquila" se refere a um grupo alquila substituído por um grupo heteroarila e "heterocicloalquilalquila" se refere à alquila substituída por heterocicloalquila. Um exemplo de heteroarilalquila é $-\text{CH}_2$ -(piridin-4-ila). Um exemplo de heterocicloalquilalquila é $-\text{CH}_2$ -(piperidin-3-ila).

Conforme usado aqui, "halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme usado aqui, "hidroxialquila" se refere a um grupo alquila substituído por um grupo hidroxila.

Conforme usado aqui, "cianoalquila" se refere a um grupo alquila substituído por um grupo ciano. Os compostos descritos aqui podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os

estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são considerados, a menos que de outro modo indicado. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais opticamente ativos são conhecidos na técnica, tal como através de decomposição de misturas racêmicas ou através de síntese estereo-seletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e semelhantes podem também estar presentes nos compostos descritos aqui e todos de tais isômeros estáveis são considerados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas distintas.

Compostos da invenção também incluem formas tautoméricas. Formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente junto com a concomitante migração de um próton. Formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos os quais são estados de protonação isoméricos tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Tautômeros prototrópicos exemplificativos incluem pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactame - lactime, pares de amida - ácido imídico, pares de enamina - imina e formas anulares onde 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 e 1H- e 2H-pirazol. Formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente bloqueadas em uma forma através de substituição apropriada.

Compostos da invenção podem também incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

O termo, "composto", conforme usado aqui, se destina a incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros e isótopos das estruturas representadas.

5 Todos os compostos e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmo também se destina a incluir formas solvatadas ou hidratadas.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção e sais dos mesmos são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolados" entenda-se que o composto é pelo menos parcial ou substancialmente separado do ambiente no qual ele foi formado ou detectado. Separação parcial
10 pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida no composto da invenção. 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 do
15 composto da invenção ou sal do mesmo. Métodos para isolamento de compostos e seus sais são rotina na técnica.

A presente invenção também inclui sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos aqui. Conforme usado aqui, "sais farmacologicamente aceitáveis" se refere a derivados dos compostos
20 divulgados em que o composto precursor é modificado através de conversão de uma porção de ácido ou base existente à sua forma de sal. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos, tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos; e
25 semelhantes. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não tóxicos convencionais do composto precursor formados, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto precursor, o qual contém uma porção básica ou ácida,

através de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados através de reação das formas de base ou ácido livre desses 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, tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418 e Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem os quais são, dentro do escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurável com uma proporção benefício/risco razoável.

A presente invenção também inclui pró-drogas dos compostos descritos aqui. Conforme usado aqui, "pró-drogas" refere a quaisquer veículos covalentemente ligados os quais liberam o fármaco precursor ativo quando administrados a um mamífero. Pró-drogas podem ser preparadas através de modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de uma forma tal que as modificações são clivadas, quer em manipulação de rotina ou in vivo, aos compostos precursores. Pró-drogas incluem compostos em que grupos hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila são ligados a qualquer grupo que, quando administrados a um mamífero, cliva para formar um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre, respectivamente.. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos da invenção. Preparo e uso de pró-drogas é discutido em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs

as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos os quais são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

5 Síntese

Os compostos da presente invenção podem ser preparados através de uma variedade de formas conhecidas por aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos conforme aqui depois descritos abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética ou variações dos mesmos, conforme apreciado por aqueles habilitados na técnica.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de materiais de iniciação prontamente disponíveis usando os métodos gerais e procedimentos a seguir. Será apreciado que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são fornecidas, outras condições de processo podem também ser usadas, a menos que de outro modo estabelecido. Condições ótimas de reação podem variar com os reagentes ou solventes particulares, mas tais condições podem ser determinadas por aqueles habilitados na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

Os processos descritos aqui podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorada através de meios espectroscópicos, tais como espectroscopia por ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia por infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV- visível) ou espectrometria de massa ou através de cromatografia, tal como cromatografia de líquido de elevado desempenho (HPLC) ou

cromatografia em camada fina.

Preparo de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos de proteção apropriados pode ser prontamente determinada por aqueles habilitados na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Greene e colaboradores, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991, o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

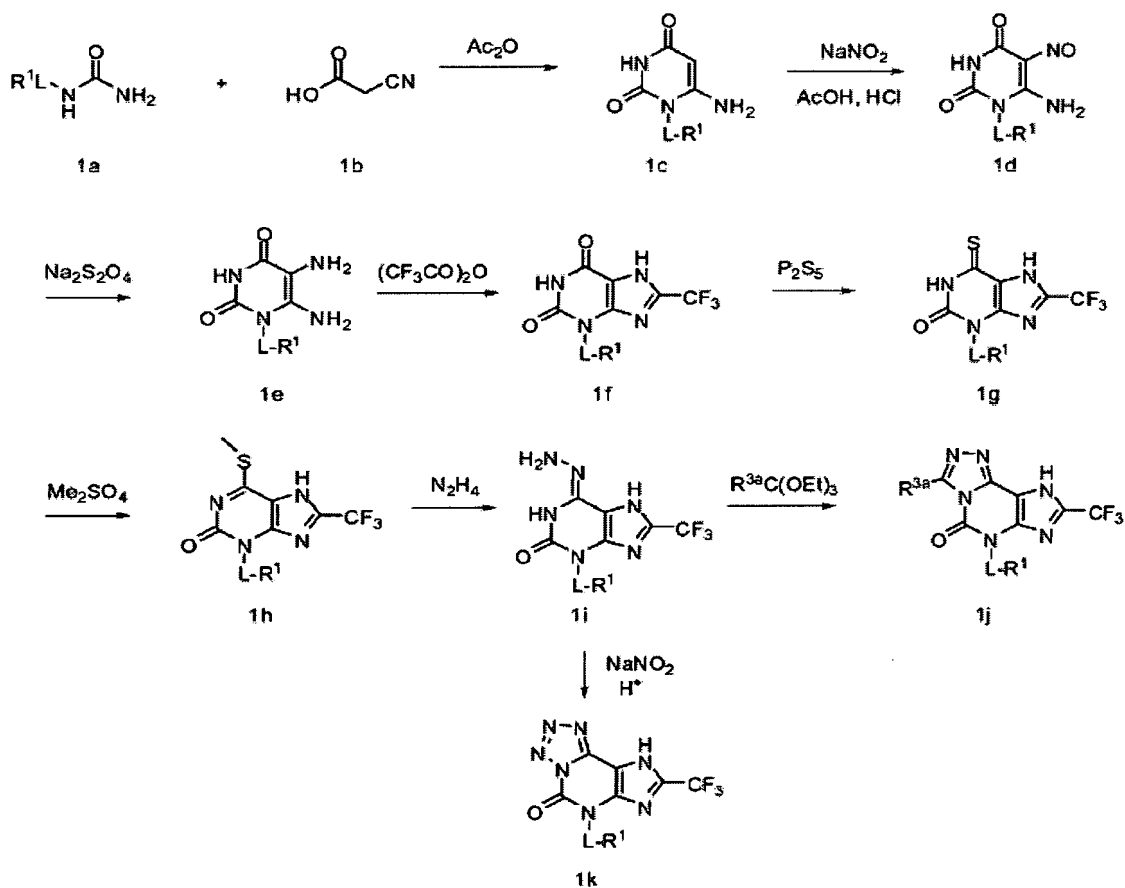
As reações dos processos descritos aqui pode ser realizada em solventes adequados os quais podem ser prontamente selecionados por aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de iniciação (reagentes), os intermediários ou produtos nas temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas as quais podem oscilar da temperatura de congelamento do solvente à 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 em particular, solventes adequados para uma etapa de reação em particular podem ser selecionados.

Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, usando as vias de reação e técnicas conforme descrito abaixo.

O Esquema 1 descreve a síntese do derivado de triazolopurinona trifluorometila-substituído 1j e do derivado de tetrazolopurinona 1k. Reação da uréia 1a com ácido cianoacético 1b na presença de um anidrido tal como AC_2O proporciona o intermediário de pirimidinadiona 1c. Nitrosação do composto 1c usando nitrito de sódio sob uma condição adequada (tal como na presença de ácido acético e HCl aquoso), seguido por redução do intermediário nitroso 1d resultante usando um reagente de redução tal como $Na_2S_2O_4$, proporciona o intermediário de

diamino 1e. Ciclização do intermediário de diamino 1e pode ser realizada através de tratamento com anidrido trifluoroacético para proporcionar o derivado de xantina 1f. Após conversão da 4-carbonila da xantina 1f à tiocarbonila usando P_2S_5 , metilação seletiva no enxofre usando sulfato de metila em solução aquosa de NaOH dá origem ao intermediário de tioéter 1h. Reação do intermediário de tioéter 1h com hidrazina proporciona a hidrazona 1i resultante, a qual é submetida a tratamento com um ortoéster [tal como $R^{3a}C(O\text{-alquila})_3$, por exemplo, $R^{3a}C(OEt)_3$] para proporcionar a triazol ciclizada 1j. Alternativamente, o intermediário 1i pode ser tratado com $NaNO_2$ sob uma condição adequada (tal como na presença de um ácido, por exemplo, HCl aquoso) para proporcionar a tetrazolopurinona ciclizada 1k.

Esquema 1

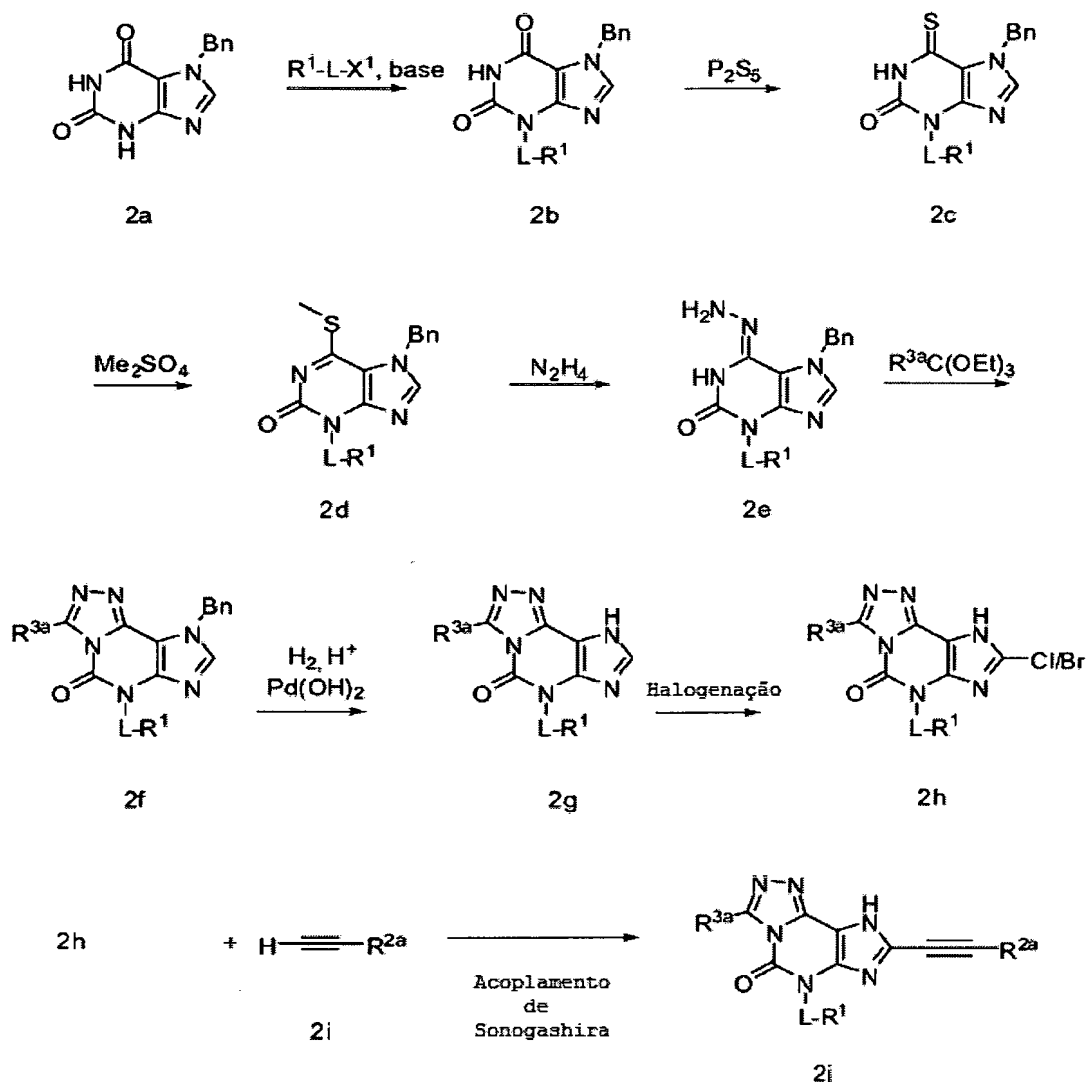


Derivados de triazolopurinona de Fórmula 2h podem ser sintetizados de acordo com procedimentos conforme ilustrado no Esquema 2.

Alquilação seletiva na posição 1 de 7-benzil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona 2a pode ser realizada usando um reagente de alquilação R^1-L-X^1 [em que X^1 é um grupo de condução tal como haleto (por exemplo, iodeto)] na presença de uma base tal como carbonato de sódio. O derivado de purinadiona alquilado 5 2b resultante pode ser convertido à tioxopurinona 2c correspondente usando um reagente tal como penta-sulfeto de fósforo. Após metilação no enxofre usando sulfato de metila em NaOH aquoso, o tioéter 2d resultante é reagido com hidrazina para produzir o intermediário de hidrazona 2e. Ciclização do intermediário 2e com um ortoéster [tal como $R^{3a}C(O\text{-alquila})_3$, por exemplo, 10 $R^{3a}C(OEt)_3$], seguido por remoção do grupo benzila tal como via hidrogenação usando $Pd(OH)_2$ como catalisador, resulta no intermediário de triazol de-benzilado 2g, o qual pode ser convertido ao derivado de triazolopurinona halogênio (Br ou Cl)-substituído 2h usando um reagente de halogenação tal como N-bromo-succinimida (NBS) ou N-cloro-succinimida 15 (NCS).

O haleto 2h ainda pode ser reagido com um alcino 2i (em que R2a pode ser H, alquila, alquenila, CN, NO_2 , arila ou semelhante) sob Condição de acoplamento de Sonogashira para proporcionar um derivado de alina 2j (Veja, por exemplo, Sonogashira, K. e colaboradores, Tetrahedron 20 Letter, 1975, 4467; veja também, Nicolaou, K. C. E colaboradores, Angew. Chem. Int. Engl. 1991, 30, 1100).

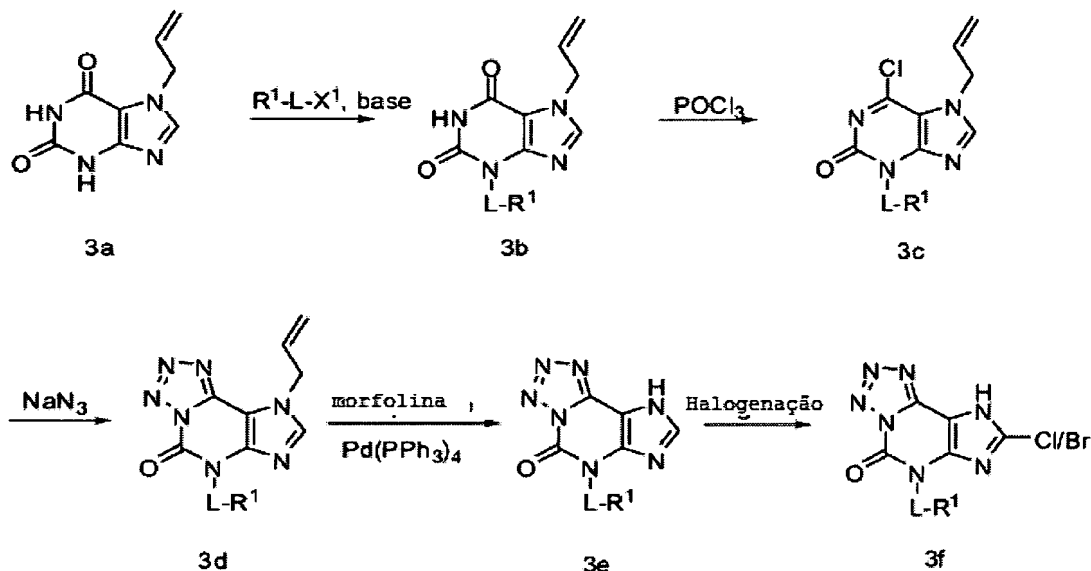
Esquema 2



Compostos de Fórmula 3f podem ser preparados usando procedimentos representados no Esquema 3. 7-Alil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona 3a pode ser região-seletivamente alquilada na posição 3 com um reagente de alquilação R¹-L-X¹ tal como um haleto de alquila (em que o grupo de condução X¹ é halo) na presença de uma base tal como carbonato de sódio. O intermediário resultante 3b é submetido a tratamento com cloreto de fosforila para proporcionar o intermediário 3c. Tratamento de 3c com azida de sódio pode dar origem ao intermediário de tetrazolopurinona 3d. Após remoção do grupo alila tal como usando morfolina na presença de Pd(PPh₃)₄, halogenação do intermediário resultante 3e usando um reagente de

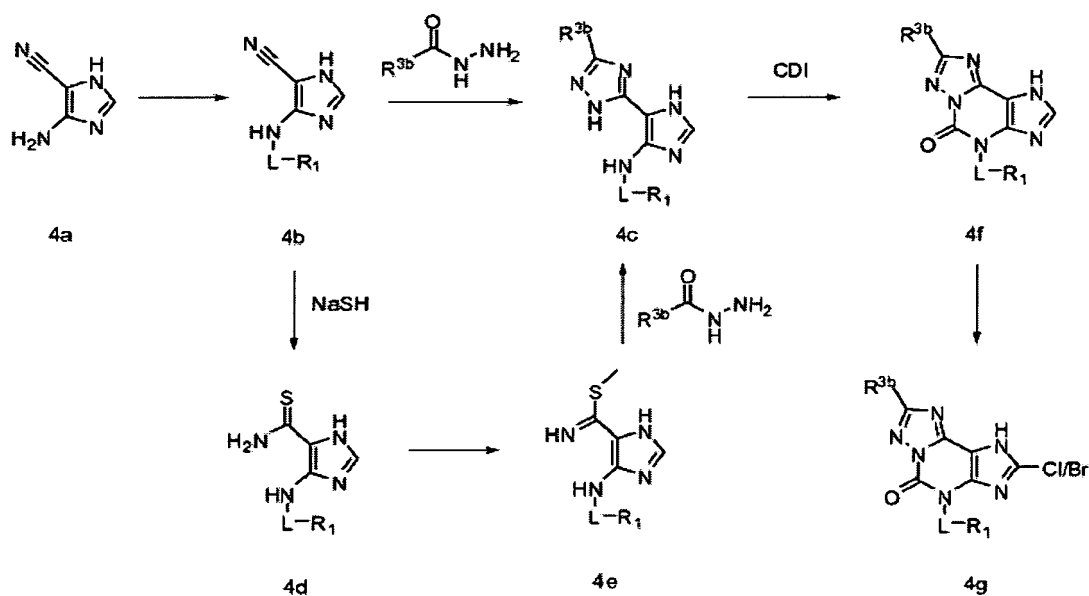
halogenação tal como NBS ou NCS pode proporcionar o composto 3f.

Esquema 3



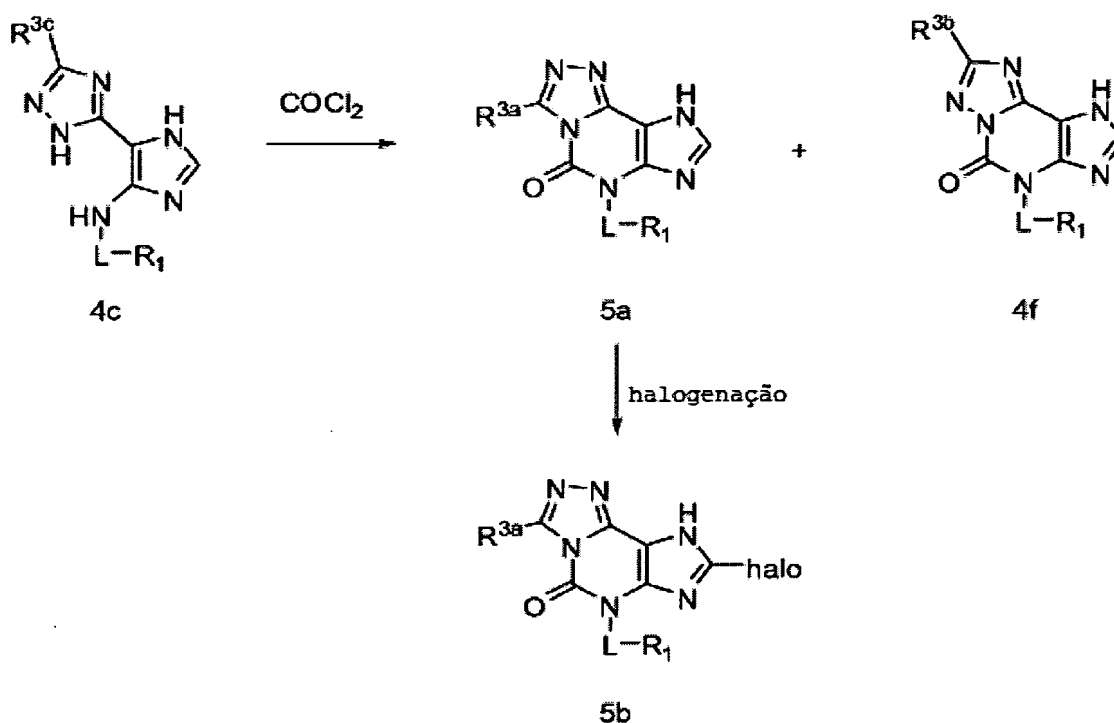
Compostos de Fórmula 4g podem ser preparados usando procedimentos esboçados no Esquema 4. Alquilação seletiva no grupo amino de 4-amino-1H-imidazol-5-carbonitrila (4a) comercialmente disponível através de aminação reductiva com um aldeído apropriado proporciona o produto alquilado 4b. Reação do intermediário 4b com uma hidrazida R^{3b} -C(O)-NHNH₂ proporciona o derivado de triazol 4c. Alternativamente, o carbonitrila 4b pode ser reagido com hidrogeno sulfeto de sódio para formar a carbotioamida 4d, a qual é submetida à metilação para proporcionar o carbimidotioato 4e. Reação do carbimidotioato 4e com uma hidrazida R^3 -C(O)-NHNH₂ proporciona o derivado de triazol 4c. Ciclização do derivado de triazol 4c com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) proporciona a triazolopurinona 4f. Halogenação seletiva de 4f usando um reagente de halogenação adequado (tal como NBS ou NCS) proporciona o derivado de triazolopurinona halo-substituído 4g.

Esquema 4



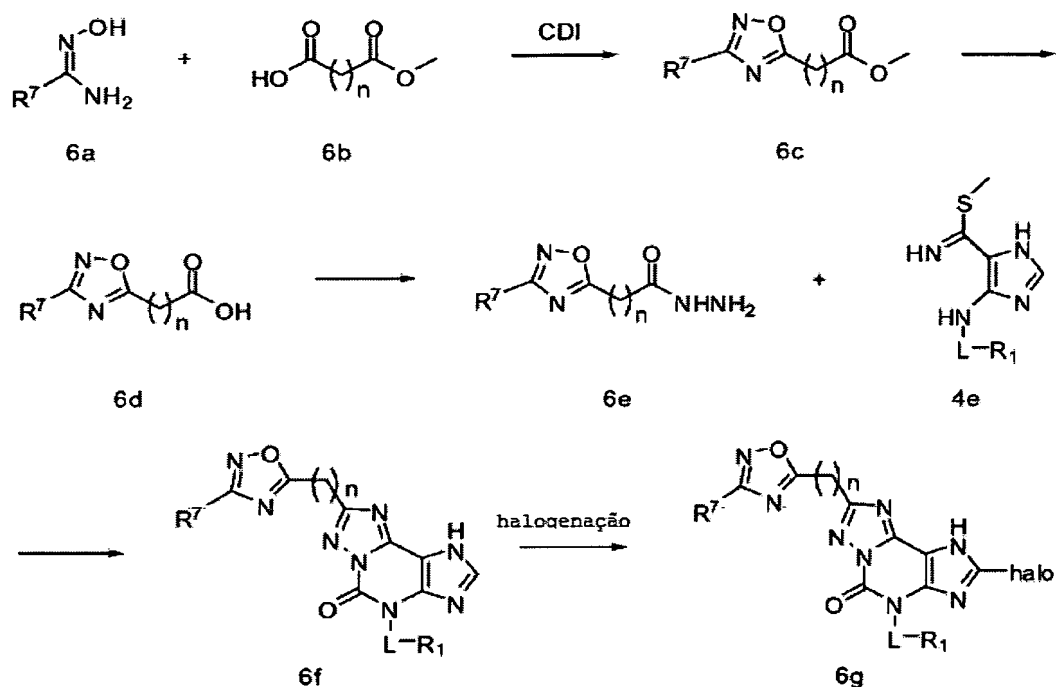
Compostos de Fórmula 5b podem ser preparados usando procedimentos descritos no Esquema 5. Ciclização do derivado de triazol 4c (em que R^{3c} é R^{3a} ou R^3) com fosgeno proporciona uma mistura de triazolopurinas 5a e 4f as quais podem ser separadas através de métodos convencionais tal como usando cromatografia em coluna. Halogenação seletiva de 5a usando um reagente de halogenação adequado (tal como NBS ou NCS) proporciona os derivados halo-substituídos de triazolopurina de Fórmula 5b.

Esquema 5



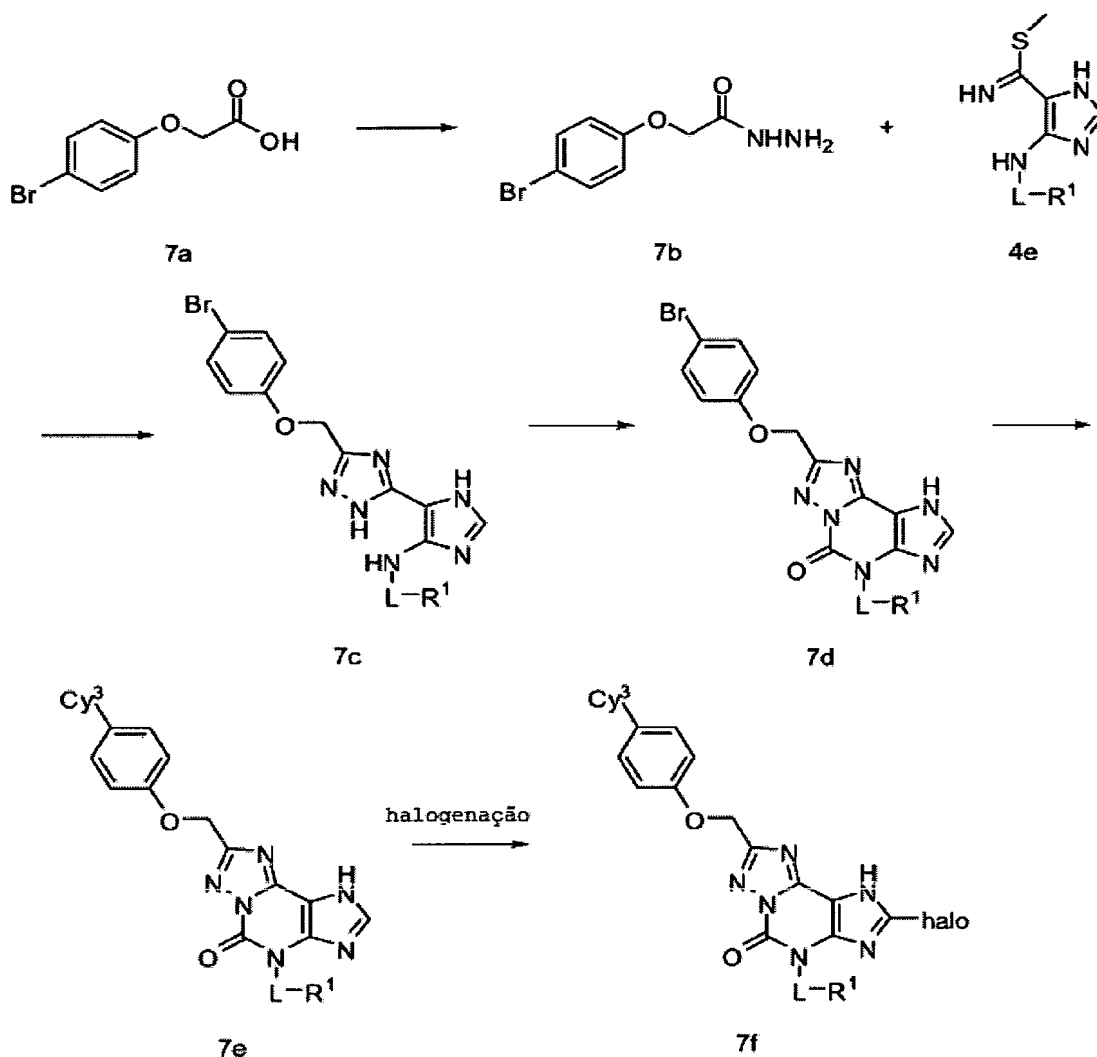
Compostos de Fórmula 6g podem ser preparados usando procedimentos mostrados no Esquema 6. Acoplamento de hidroximidamida 6a com ácido 6b (em que n pode ser 1,2 ou 3) na presença de CDI (seguido por ciclização e condensação) proporciona oxadiazol éster 6c. Saponificação de 6c, seguido por acoplamento com hidrazina sob uma condição adequada, proporciona a hidrazida 6e. Reação de hidrazida 6e com carbimidotioato 4e em uma temperatura elevada gera triazolopurinona 6f, a qual é halogenada usando um reagente de halogenação adequado (tal como NBS ou NCS) para proporcionar a triazolopurinona halo-substituída 6g.

Esquema 6



Compostos de Fórmula 7f podem ser preparados usando procedimentos esboçados no Esquema 7. Conversão de ácido (4-bromofenóxi) acético (7a) comercialmente disponível à hidrazida 7b 5 usando hidrazina, seguido por condensação com carbimidotioato 4e, proporciona o intermediário de triazol 7c. Ciclização do derivado de triazol 7c na presença de CDI proporciona a triazolopurinona 7d. Reação da Fórmula 7d com um ácido bórico conhecido $\text{B(OH)}_2\text{Cy}^3$ [em que Cy^3 é um grupo arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído] sob Condições de acoplamento de Suzuki pode proporcionar derivados de triazolopurinona de Fórmula 7e. Halogenação seletiva de 7e usando um reagente de halogenação adequado (tal como NBS ou NCS) proporciona os derivados halo-substituídos de triazolopurinona de Fórmula 7f.

Esquema 7



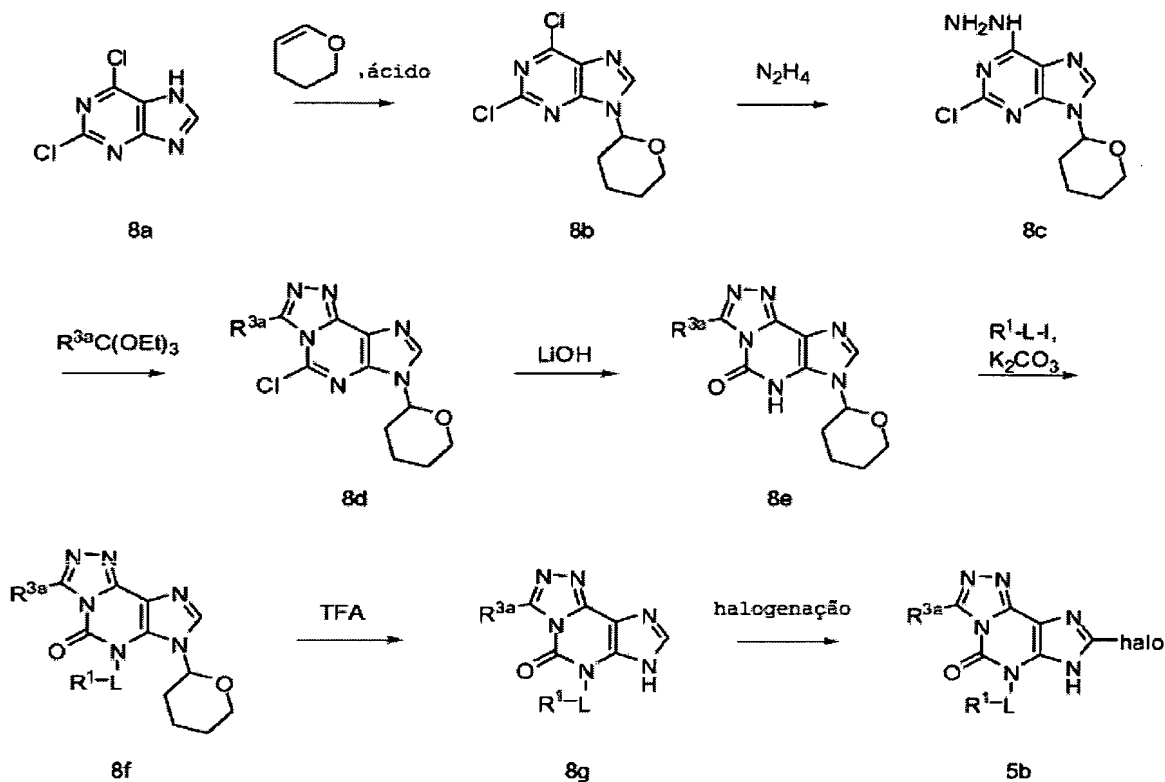
Compostos de Fórmula 5b podem também ser preparados usando procedimentos resumidos no Esquema 8. Reação de 2,6-dicloropurina (8a) comercialmente disponível com diidropirano catalisada por um ácido proporciona a 2,6-dicloropurina protegida 8b. Adição de hidrazina ao composto 8b proporciona a hidrazinopurina 8c, a qual pode ser ciclizada com um ortoéster [tal como $R^{3a}C(O\text{-alquila})_3$, por exemplo, $R^{3a}C(OEt)_3$] para proporcionar a triazolopurina 8d. Tratamento do cloreto 8d com uma base tal como LiOH proporciona a triazolopurin-5-ona 8e. Alquilação seletiva do composto 8e com um reagente de alquilação tal como um iodeto de alquila $R^1\text{-L-I}$, na presença de uma base tal como K_2CO_3 , proporciona a

5

10

triazolopurin-5-ona alquilada 8f. Remoção do grupo de proteção tetraidropiranila do composto 8f sob condição ácida [tal como na presença de ácido trifluoroacético (TFA)], seguido por halogenação seletiva do intermediário 8g, proporciona os derivados halo-substituídos de triazolopurinona de Fórmula 5b.

Esquema 8



Métodos farmacêuticos

Compostos da invenção podem modular a atividade do receptor HM74a. O termo "modular" se destina a se referir à capacidade de aumentar ou diminuir a atividade de um receptor. Conseqüentemente, compostos da invenção podem ser usados em métodos de modulação do receptor HM74a através de contato do receptor com qualquer um ou mais dos compostos ou composições descritos aqui. Em algumas modalidades, compostos da presente invenção podem atuar como agonistas totais ou parciais de receptores HM74a. Em outra modalidades, os compostos da

invenção podem ser usados para modular a atividade de receptores HM74a em um indivíduo através de administração de uma quantidade para modulação de um composto da invenção.

5 A presente invenção ainda proporciona métodos de tratamento de doenças associadas ao receptor HM74a, tais como dislipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e outras, em um indivíduo (por exemplo, paciente) através de administração, ao indivíduo que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz ou dose de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica do mesmo. Doenças
10 exemplificativas podem incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que está, direta ou indiretamente, relacionada ao receptor HM74a, tais como doenças, distúrbios ou condições associadas à baixa expressão ou baixa atividade do receptor HM74a.

Exemplos de doenças associadas ao receptor HM74a incluem,
15 mas não estão limitados a, dislipidemia, lipodistrofia associada à terapia anti-retroviral (HAART) altamente ativa, resistência à insulina, diabetes, tal como diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, derrame, obesidade, índice de massa corporal elevado (BMI), circunferência da cintura elevada, doença do fígado gorduroso não
20 alcoólica, esteatose hepática, hipertensão e outras patologias, tais como aquelas (tal como muitas das antes mencionadas) associadas a níveis elevados de FFAs no plasma.

Outras doenças tratáveis através de administração de compostos da invenção (e sais ou pró-drogas dos mesmos) incluem doenças
25 inflamatórias crônicas tais como, por exemplo, pancreatite e gota.

Conforme usado aqui, o termo "dislipidemia" se refere a qualquer uma ou mais das seguintes doenças ou condições: baixo HDL colesterol, colesterol elevado, LDL colesterol elevado (incluindo qualquer combinação de LDL pequeno, denso, lipoproteínas de densidade

intermediária, lipoproteínas de densidade muito baixa e quilomícrons), proporção elevada de colesterol total/HDL, triglicerídeos elevados no plasma, níveis elevados de ácido graxo livre em circulação e lipoproteína elevada (a).

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona métodos de diminuição do nível de colesterol, diminuição de LDL, diminuição da proporção de colesterol total/HDL, diminuição dos triglicerídeos no plasma, diminuição dos níveis de ácido graxo livre em circulação, diminuição de lipoproteína (a) ou elevação do HDL colesterol, em um mamífero através de administração de uma quantidade eficaz de um composto ou composição aqui ao mamífero.

Conforme usado aqui, o termo "célula" se destina a se referir a uma célula que está *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisada de um organismo, tal como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *in vitro* pode ser uma célula em uma cultura de célula. Em algumas modalidades, uma célula *in vivo* é uma célula viva em um organismo, tal como um mamífero. Em algumas modalidades, a célula é um adipócito, uma célula pancreática, um hepatócito, neurônio ou célula compreendendo o olho.

Conforme usado aqui, o termo "contato" se refere a manter juntas as porções indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contato" do receptor HM74a com um composto da invenção inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um ser humano, tendo o receptor HM74a bem como, por exemplo, introdução de um composto da invenção em uma amostra contendo um preparado celular ou purificado contendo o receptor HM74a.

Conforme usado aqui, o termo "indivíduo" ou "paciente", usados permutavelmente, se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, de preferência camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suíno, gado, ovelha, cavalos ou primatas e, mais preferivelmente, seres

humanos.

Conforme usado aqui, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que estimula a resposta biológica ou medicinal que está sendo considerada em um tecido, sistema, animal, individual ou ser humano por um pesquisados, veterinário, médico ou outro clínico.

Conforme usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" se refere a um ou mais de (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar pré-disposto à doença, condição ou distúrbio, mas ainda não experimenta ou mostra a patologia ou sintomatologia da doença; (2) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio; e (3) alívio da doença; por exemplo, alívio de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reversão ou retardo da patologia e/ou sintomatologia) tal como diminuição da gravidade da doença.

Terapias combinadas

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outra enzima ou moduladores de receptores. Exemplos de outras enzimas ou moduladores de receptores incluem, mas não estão limitados a, qualquer um ou mais das seguintes: agentes anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais (por exemplo, inibidores da síntese de prostaglandina), inibidores de PCSK9, inibidores de ACC1, inibidores de ACC2, inibidores de SCD1, inibidores de DGAT, ativadores de AMPK, moduladores de receptores da tiróide, inibidores de renina, agentes que degradam ou inibem a formação de produtos finais da glicação avançada, inibidores de redutase de HMG-CoA (as assim denominadas estatinas),

agonistas de PPAR alfa ou moduladores seletivos, agonistas ou moduladores seletivos de PPAR gama (TZD e não-TZD), agonistas ou moduladores seletivos de PPAR delta, agonistas duplos de PPAR alfa/gama, agonistas ou moduladores seletivos de pan-PPAR, antagonistas ou moduladores seletivos do receptor de glicocorticóide, resinas de ligação ao ácido biliar, antagonistas do receptor NPC1L1, inibidores da proteína de transferência de colesterol éster, moléculas apoA-I ou apoA-I/HDL sintéticas, agonistas ou moduladores seletivos de LXR, agonistas ou moduladores seletivos de FXR, inibidores de lipase endotelial, inibidores de lipase hepática, moduladores de SR-BI, agonistas ou moduladores seletivos do receptor de estrogênio, esteróides anabólicos ou derivados de esteróide, insulina ou miméticos de insulina, sulfoniluréias, metformina ou outras biguanidas, inibidores de DPP-IV, moduladores de PTP-1B, inibidores de glicose-6-fosfatase, inibidores de translocase-T1, inibidores de bifosfatase de frutose-1,6, inibidores de fosforilase de glicogênio, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores de desidrogenase de 11-beta-hidróxi-esteróide do tipo 1, inibidores de lipase intestinal, inibidor da recaptção de neurotransmissor, antagonista do receptor de endocanabinóide, antagonistas de NPY, antagonistas de MCH, agonistas de MC4R, GLP-1 ou análogos de GLP-1 (incretinas), agonistas do receptor de GLP-1, diuréticos de tiazida, antagonistas do receptor beta-adrenérgico, inibidores da enzima de conversão de angiotensina II, antagonistas do receptor de angiotensina II, antagonistas do canal de cálcio e antagonistas do receptor de mineralocorticóide ou combinações dos mesmos.

Formulações farmacêuticas e formas de dosagem

Quando empregados como produtos farmacêuticos, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Essas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e podem ser administradas através de uma variedade de vias, dependendo se tratamento local ou sistêmico é desejado e

da área a ser tratada. Administração pode ser tópica (incluindo oftálmica e às membranas mucosas, incluindo distribuição intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, através de inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo através de um nebulizador; intratecal, intranasal, epidérmica e transdérmica), ocular, oral ou parenteral. Métodos para distribuição ocular podem incluir administração tópicas (gotas oculares), injeção subconjuntival, periocular ou intravitreal ou introdução através de um cateter com balão ou insertos oftálmicos cirurgicamente colocados no saco conjuntival. Administração parenteral inclui injeção ou infusão intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular; ou administração intracraniana, por exemplo, intratecal ou intraventricular. Administração parenteral pode ser na forma de uma dose em um único bolo ou pode ser, por exemplo, através de uma bomba de perfusão contínua. Composições farmacêuticas e formulações para administração tópica podem incluir emplastos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Veículos farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e semelhantes podem ser necessários ou desejáveis.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas as quais contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção acima em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Ao fazer as composições da invenção, o ingrediente ativo é, tipicamente, misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro de tal veículo na forma, por exemplo, de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, o qual atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem estar na forma de tabletes, pílulas, pós, comprimidos, sachês, pequenas 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, cápsulas de gelatina moles e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

5 No preparo de uma formulação, o composto ativo pode ser triturado para proporcionar o tamanho de partícula apropriado antes de combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo é substancialmente insolúvel, ele pode ser triturado para um tamanho de partícula de menos de 200 mesh. Se o composto ativo é substancialmente
10 solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado através de trituração para proporcionar uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

Os compostos da invenção podem ser triturados usando procedimentos de trituração conhecidos, tal como trituração a úmido, para
15 obter um tamanho de partícula apropriado para formação de tablete e para outros tipos de formulação. Preparados finamente divididos (nanopartículas) dos compostos da invenção podem ser preparados através de processos conhecido na técnica, por exemplo, veja Pedido de Patente Internacional No. WO 2002/000196.

20 Alguns exemplos de excipientes adequados 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 metil celulose. As formulações podem, adicionalmente, incluir: agentes de lubrificação, tais como talco,
25 estearato de magnésio e óleo mineral; agentes de umedecimento; agentes de emulsificação e suspensão; agentes conservantes, tais como metil- e propil-hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após

administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica.

As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 100 mg, mais usualmente cerca de 10 a cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitária" se refere à unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

O composto ativo pode ser eficaz sobre uma ampla faixa de dosagem e é, em geral, administrado em uma quantidade farmacologicamente eficaz. Deve ser entendido, contudo, que a quantidade do composto realmente administrada 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 real administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

Para o preparo de composições sólidas, tais como tabletes, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação contendo uma mistura homogênea de um composto de a presente invenção. Quando de referência a essas composições de pré-formulação como homogênea, o ingrediente ativo é, tipicamente, disperso uniformemente por toda a composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tais como tabletes, pílulas e cápsulas. Essa pré-formulação sólida é então, subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo, por exemplo, de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os tabletes ou pílulas da presente invenção podem ser

revestidos ou de outro modo compostos para proporcionar uma forma de dosagem que fornece a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o tablete 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 através de uma camada entérica a qual serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto no duodeno ou tenha a liberação retardada. Uma variedade de materiais podem ser usados para tais camadas ou revestimentos entéricos , tais materiais incluindo uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou através de injeção incluem soluções aquosas, adequadamente xaropes flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões flavorizadas com óleos ingeríveis, tais como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes orgânicos ou aquosos farmacêuticamente aceitáveis ou misturas dos mesmos e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados conforme descrito supra. Em algumas modalidades, as composições são administradas através da via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas através do uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser aspiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser preso a uma máscara facial ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Composições em solução, suspensão ou pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de

dispositivos os quais distribuem a formulação de uma maneira apropriada.

A quantidade de composto ou composição administrada a um paciente variará, dependendo daquilo que está sendo administrado, da finalidade da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração e semelhantes. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente já sofrendo de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou interromper pelo menos parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes dependerão da condição doentia que está sendo tratada, bem como do julgamento do médico que faz o atendimento, dependendo de fatores tais como a gravidade da doença, a idade, peso e condição geral do paciente e semelhantes.

As composições administradas a um paciente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Essas composições podem ser esterilizadas através de técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas estéreis. Soluções aquosas podem ser embaladas para uso como estão ou liofilizadas, o preparado liofilizado sendo combinado com um veículo aquoso estéril antes de administração. O pH do composto preparado estará, tipicamente, entre 3 e 11, mais preferivelmente de 5 a 9 e, ainda mais preferivelmente, de 7 a 8. Deve ser entendido que o uso de alguns dos excipientes, veículos ou estabilizantes precedentes resultará na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar, por exemplo, de acordo com o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e condição do paciente e o julgamento do médico que faz a prescrição. A proporção ou concentração de um composto da invenção em uma composição farmacêutica pode variar, dependendo de uma série de fatores, incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a via de

administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser fornecidos em uma solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dose típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dose é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem provavelmente depende variáveis tais como o tipo e extensão de progressão da doença ou distúrbio, o estado de saúde geral do paciente em particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a formulação do excipiente e sua via de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas de curvas de dose-resposta derivadas de sistemas de teste in vitro ou com cobaias.

Os compostos da invenção podem também ser formulados em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais, os quais podem incluir qualquer agente farmacêutico, tais como agentes anti-virais, anticorpos, supressores imunes, agentes anti-inflamatórios e semelhantes.

Compostos rotulados e métodos de ensaio

Outro aspecto da presente invenção se refere um corante fluorescente, rótulo para centrifugação, de metal pesado ou compostos radio-rotulados da invenção que poderiam ser úteis não apenas em formação de imagem, mas também em ensaios, in vivo e in vitro, para localização e quantificação de HM74a em amostras de tecido, incluindo em seres humanos, e para a identificação de ligantes ao HM74a através de ligação de um composto rotulado. Conseqüentemente, a presente invenção inclui ensaios do HM74a que contêm tais compostos rotulados.

A presente invenção ainda inclui compostos isotopicamente rotulados da invenção. Um composto "isotopicamente" ou "radio-rotulado" é um composto da invenção onde um ou mais átomos são trocados ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado na

natureza (isto é, que ocorre naturalmente). Radionuclídeos apropriados que podem ser incorporados em compostos da presente invenção 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 ,
 5 ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos radio-rotulados dependerão da aplicação específica desse composto radio-rotulado. Por exemplo, para ensaios de competição e rotulação in vitro, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S serão geralmente mais úteis. Para aplicações de radio-formação de imagem, ^{11}C ,
 10 ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br geralmente serão mais úteis.

Deve ser entendido que um composto "radio-rotulado" ou "rotulado" é um composto que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado do grupo consistindo de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

15 Métodos sintéticos para a incorporação de radioisótopos em compostos orgânicos são aplicáveis a compostos da invenção e são bem conhecidos na técnica.

Um composto radio-rotulado da invenção pode ser usado em um ensaio de seleção para identificar/avaliar compostos. Em termos gerais,
 20 um composto recentemente sintetizado ou identificado (isto é, composto de teste) pode ser avaliado com relação à sua capacidade reduzir a ligação do composto radio-rotulado da invenção ao HM74a. Conseqüentemente, a capacidade um composto de teste de competir com o composto radio-rotulado pela ligação ao HM74a diretamente se refere, grosseiramente, à sua afinidade
 25 ligação.

Kits

A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados ao HM74a. Os kits podem incluir um ou mais recipientes contendo uma

composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tais kits podem ainda incluir, se desejado, um ou mais de vários componentes de kit farmacêutico convencionais tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., conforme será prontamente evidente para aqueles habilitados na técnica. Instruções, quer como bulas ou como rótulos, indicando as quantidades dos componentes a serem administradas, diretrizes para administração e/ou diretrizes para mistura dos componentes podem também ser incluídas no kit.

10 A invenção será descrita em maiores detalhes por meio de exemplos específicos. Os exemplos a seguir são oferecidos para fins ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção de qualquer maneira. Aquelas habilitados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade parâmetros não críticos os quais podem ser alterados ou modificados para
15 proporcionar essencialmente os mesmos resultados.

Verificou-se que os compostos da seção de exemplos são agonistas ou agonistas parciais do receptor HM74a de acordo com um ou mais dos ensaios fornecidos aqui.

EXEMPLOS

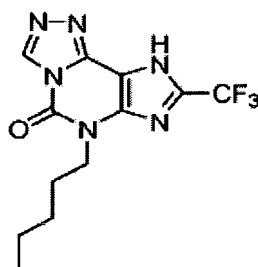
20 Informação Geral

Todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais e foram usados diretamente sem outra purificação. Análise por LCMS foi realizada sobre uma coluna Waters SunFire C18 (2,1 x 50 mm, tamanho de partícula de 5 μ M), eluindo com TFA a 0,025%/água e TFA a
25 0,025%/acetonitrila usando uma faixa de exploração de espectro de massa de 105-900 Da. Purificações por LCMS preparativa foram realizadas sobre um sistema de coluna Waters FractionLynx usando otimização através do método de fração dirigida de massa e composto-específico (J. Comb. Chem. 2004, 6, 874-883). O método de LC utilizou uma coluna Waters SunFire (19 x 100

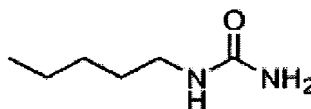
mm, tamanho de partícula de 5 μ M), eluindo com gradiente de TFA a 0,1%/água e TFA a 0,1%/acetonitrila (método A) ou uma coluna Waters xBridge C18 (19 x 100 mm, tamanho de partícula de 5 μ M), eluindo com gradiente de NH_4OH a 0,15%/água e NH_4OH a 0,15%/acetonitrila (método B) em uma taxa de fluxo de 30 mL/min durante um tempo total de operação de 5 min. Os espectros de NMR foram obtidos usando um espectrômetro Varian Mercury-300 ou Mercury-400. Os desvios químicos são reportados em partes por milhão (ppm) com relação ao tetrametil-silano como um padrão interno.

Exemplo 1

10 Preparo de 6-pentil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

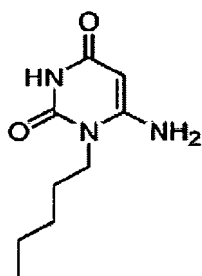


Etapa A: N-Pentiluréia



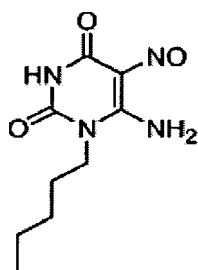
15 A uma solução a 7,0 M de amônia em metanol (32 mL) foi adicionado gota a gota 1-isocianatopentano (5,0 g, 0,044 moles). Após a adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco, o qual foi diretamente usado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ (M+H): 131,1; encontrado 131,1.

Etapa B: 6-Amino-1-pentilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Uma mistura de N-pentiluréia (5,8 g, 0,044 moles), anidrido acético (20 mL, 0,2 moles) e ácido cianoacético (4,21 g, 0,0495 moles) foi agitada a 70 °C durante 2 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado através de filtração por sucção, lavado com EtOH e seco ao ar para proporcionar 6,0 g de sólido. O sólido foi tratado com uma solução a 3,0 M de hidróxido de sódio em água (25 mL) a 70 °C durante 2 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, o pH da mistura de reação foi ajustado para neutro usando Solução aquosa de HCl a 10N e o sólido formado foi coletado através de filtração para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (4,0 g, rendimento de 46%). LCMS calculado para C₉H₁₆N₃O₂ (M+H): 198,1; encontrado 198,0.

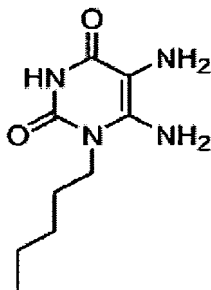
Etapa C: 6-Amino-5-nitroso-1-pentilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona



A uma mistura em agitação de 6-amino-1-pentilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4,0 g, 0,020 moles) e ácido acético (20 mL, 0,4 moles) em água (20 mL) foi lentamente adicionado nitrito de sódio (1,5 g, 0,022 moles). Agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 2 h, tempo no qual a mistura de reação se tornou rosa e um precipitado se formou. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em solução aquosa de NaOH e extraído com cloreto de metileno

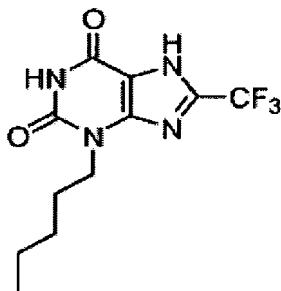
para remover os subprodutos. A solução aquosa foi neutralizada com HCl e concentrada. O resíduo foi tratado com metanol e filtrado. O filtrado foi concentrado para proporcionar o produto desejado como um sólido rosa. LCMS calculado para $C_9H_{15}N_4O_3$ (M+H): 227,1; encontrado: 227,1 (M+H), 249,1 (M+Na).

Etapa D: 5,6-Diamino-1-pentilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona



A uma mistura de 6-amino-5-nitroso-1-pentilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,9 g, 8,3 mmoles) e uma solução de amônia em água (20 M, 20 mL) a 70 °C foi adicionado ditionita de sódio (3,1 g, 18 mmoles) lentamente. Após agitação durante 20 minutos, a mistura de reação foi concentrada para um volume de cerca de 10 mL e esfriada em um banho de gelo. O sólido esverdeado foi coletado através de filtração e seco sob vácuo elevado durante 4 h para proporcionar o produto desejado (1,5 g, rendimento de 85%). LCMS calculado para $C_9H_{17}N_4O_2$ (M+H): 213,1; encontrado: 213,2.

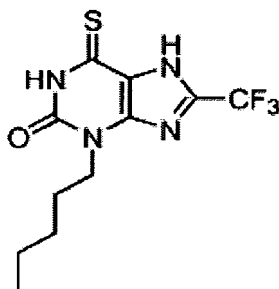
Etapa E: 3-Pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona



Uma mistura de 5,6-diamino-1-pentilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,5 g, 7,1 mmoles) e anidrido trifluoroacético (20 mL, 100 mmoles) em DMF (20 mL) foi aquecida a 70 °C durante 1 h. Após remoção da maioria

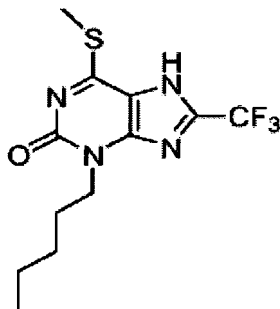
do anidrido trifluoroacético não reagido através de evaporação sob pressão reduzida, a solução restante foi transferida para um tubo vedado e aquecida a 120 °C durante 1 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com cloreto de metileno para formar um precipitado sólido. O sólido foi filtrado para proporcionar o produto desejado (0,81 g, rendimento de 39,5%). LCMS calculado para C₁₁H₁₄F₃N₄O₂ (M+H): 291,107; encontrado: 291,1.

Etapa F: 3-Pentil-6-tioxo-8-(trifluorometil)-1,3,6,7-tetraidro-2H-purin-2-ona



Uma mistura de 3-pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (0,81 g, 2,8 mmoles) e penta-sulfeto de fósforo (1,2 g, 2,8 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL) foi aquecida a 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo 20 foi purificado através de cromatografia em gel de sílica duas vezes (MeOH a 0-50% em CH₂Cl₂) para proporcionar 0,15 g de produto puro como um sólido amarelo (0,15 g, rendimento de 18%). LCMS calculado para C₁₁H₁₄F₃N₄OS (M+H): 307,1; encontrado: 307,1.

Etapa G: 6-(Metiltio)-3-pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-2H-purin-2-ona

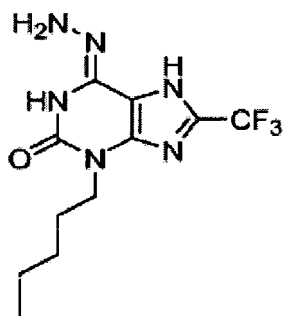


A uma mistura de 3-pentil-6-tioxo-8-(trifluorometil)-1,3,6,7-

tetraidro-2H-purin-2-ona (0,15 g, 0,49 mmoles) em uma solução de hidróxido de sódio em água (2 M, 2 mL) foi adicionado dissulfato de metila (0,056 mL, 0,59 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 1,5 h, rapidamente resfriada com ácido acético e extraída com cloreto de metileno.

5 A camada orgânica foi seca (MgSO₄), concentrada e purificada através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc a 0-20% em hexano) para proporcionar o produto como um sólido amarelo (0,15 g, rendimento de 95%). LCMS calculado para C₁₂H₁₆F₃N₄OS (M+H): 321,1; encontrado: 321,1.

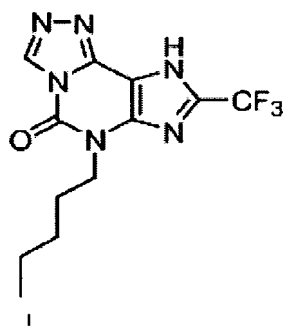
10 Etapa H: (6E)-3-Pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona-6-hidrazona



Uma mistura de 6-(metiltio)-3-pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-2H-purin-2-ona (0,15 g, 0,23 mmoles) e hidrazina (0,80 mL, 25 mmoles) em água (0,80 mL) foi aquecida a 100 °C durante 1 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropicamente tratada com tolueno duas vezes. O resíduo resultante foi usado para a próxima etapa sem purificação. LCMS calculado para C₁₁H₁₆F₃N₆O (M+H): 305,1; encontrado: 305,1.

15 Etapa I: 6-Pentil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

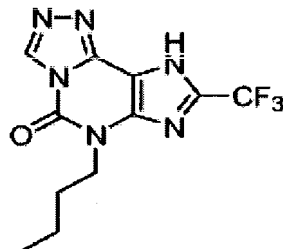
20 ona



(6E)-3-Pentil-8-(trifluorometil)-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona-6-hidrazona (0,15 g, 0,20 mmoles) foi misturada com ortoformiato de etila (2 mL, 10 mmoles). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 30 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada através de HPLC preparativa para proporcionar o produto desejado. LCMS calculado para $C_{12}H_{14}F_3N_6O$ (M+H): 315,1; encontrado: 315,1.

Exemplo 2

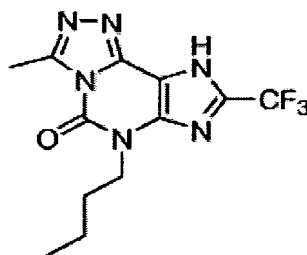
Preparo de 6-butil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4] triazol [3,4-i] purin-5-ona



10 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 1. LCMS calculado para $C_{11}H_{12}F_3N_6O$: (M+H) 301,1; encontrado 301,1.

Exemplo 3

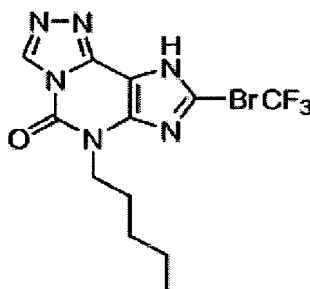
15 Preparo de 6-butil-3-metil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



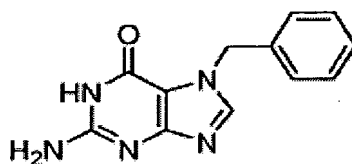
O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 1. LCMS calculado para $C_{12}H_{13}F_3N_6O$ (M+H): 315,1; encontrado 315,1.

Exemplo 4

5 Preparo de 8-bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



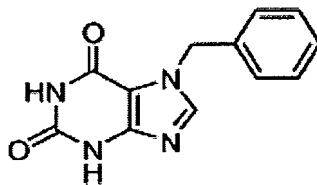
Etapa A: 2-Amino-7-benzil-1,7-diidro-6H-purin-6-ona



Uma mistura de 2-amino-9-[(1S,2R,3S,4S)-2,3-diidróxi-4-(hidroximetil)-ciclopentil]-1,9-diidro-6H-purin-6-ona (60,0 g, 0,213 moles) e brometo de benzila (60,9 mL, 0,512 moles) em DMSO (300 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Solução aquosa de HCl concentrado (150 mL) foi adicionada à mistura de reação e agitação foi continuada durante 45 min. A mistura resultante foi entornada em MeOH (1800 ml). A solução foi neutralizada com solução de NaOH a 2 M. O precipitado branco resultante foi coletado através de filtração, lavado com água e seco sob vácuo para proporcionar o produto (48 g, 93,3%). LCMS calculado para $C_{12}H_{12}N_5O$

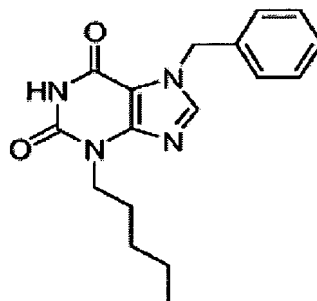
(M+H): 242,1; encontrado: 242,1.

Etapa B: 7-Benzil-1,7-diidro-1H-purina-2,6-diona



A uma mistura de 2-amino-7-benzil-3,7-diidro-6H-purin-6-ona (25,0 g, 0,104 moles) em ácido acético (750,0 mL) e água (50,0 mL) a 55 °C foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (28 g, 0,41 moles) em água (50 ml) gota a gota. Após a adição, a mistura foi continuada a agitar durante cerca de 30 min até que mais nenhum material de iniciação fosse deixado e, então, esfriada para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a cerca de 1/3 de seu volume original, então, diluída com 250 ml de água. O precipitado formado foi coletado através de filtração para proporcionar o produto desejado (20 g, 79,7%). LCMS calculado para C₁₂H₁₁N₄O₂ (M+H): 243,1; encontrado: 243,1.

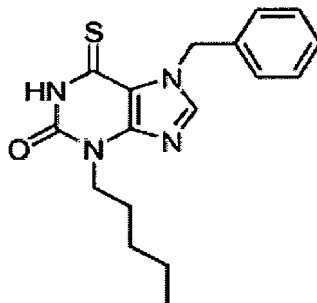
Etapa C: 7-Benzil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona



7-Benzil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (5,0 g, 21 mmoles) foi misturada com carbonato de sódio (3,3 g, 31 mmoles) e 1-iodopentano (4,0 mL, 31 mmoles) em DMF (60 mL). Após ser agitada a 40 °C durante 18 h, a mistura de reação foi diluída com água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O sólido branco resultante foi coletado e seco em um forno a vácuo a 50 °C durante 18 h para proporcionar o produto

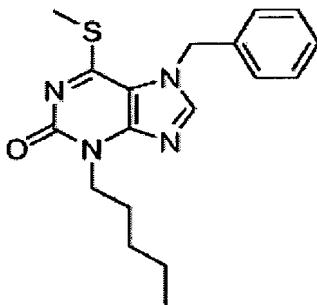
desejado (2,84 g, rendimento de 44%). LCMS calculado para $C_{17}H_{21}N_4O_2$ (M+H): 313,2; encontrado: 313,2.

Etapa D: 7-Benzil-3-pentil-6-tioxo-1,3,6,7-tetraidro-2H-purin-2-ona



7-Benzil-3-pentil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (2,0 g, 6,4
5 mmoles) e penta-sulfeto de fósforo (3,0 g, 6,7 mmoles) foram misturados em
1,4-dioxano (20 mL). Após agitação a 100 °C durante 6 h, a mistura de reação
foi tratada com uma solução a 2 M de hidróxido de sódio em água (20 mL).
Então, a mistura de reação foi ajustada para ser ácida (pH ~ 4) com HCl a 2 N
e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e o sólido formado
10 foi lavado com éter para proporcionar o produto como um sólido amarelo
(1,30 g, rendimento de 61,8%). LCMS calculado para $C_{17}H_{21}N_4OS$ (M+H):
329,1; encontrado: 329,1.

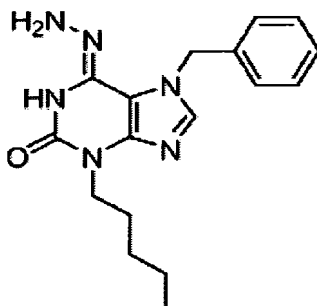
Etapa E: 7-Benzil-6-(metiltio)-3-pentil-3,7-diidro-2H-purin-2-ona



A uma mistura de 7-benzil-3-pentil-6-tioxo-1,3,6,7-tetraidro-
15 2H-purin-2-ona (5,3 g, 16 mmoles) em uma solução de hidróxido de sódio em
água (2 M, 50,0 mL) foi adicionado dissulfato de metila (2,3 mL, 24 mmoles).
A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite, rapidamente resfriada
com ácido acético e extraída com diclorometano (DCM). A camada orgânica

foi seca e concentrada para proporcionar o produto desejado (5,2 g, rendimento de 98%). LCMS calculado para $C_{18}H_{23}N_4OS$ (M+H): 343,2; encontrado: 343,1.

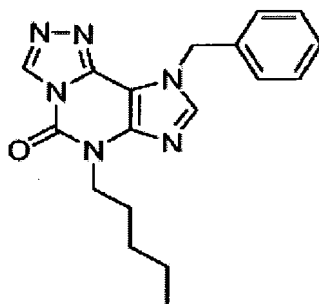
Etapa F: (6Z)-7-Benzil-3-pentil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona 6-hidrazona



5 7-Benzil-6-(metiltio)-3-pentil-3,7-diidro-2H-purin-2-ona (1,2 g, 3,5 mmoles) e hidrazina (10 mL, 100 mmoles) foram misturadas. Após ser agitada a 100 °C durante a noite, a solução foi concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado usando LCMS preparativa. As frações de produto foram coletadas e liofilizadas para proporcionar o produto

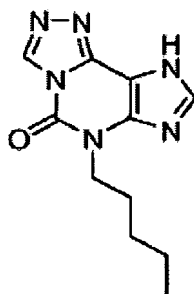
10 como um pó branco (0,56 g, rendimento de 60%). LCMS calculado para $C_{17}H_{23}N_6O$ (M+H): 327,2; encontrado: 327,1.

Etapa G: 9-Benzil-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

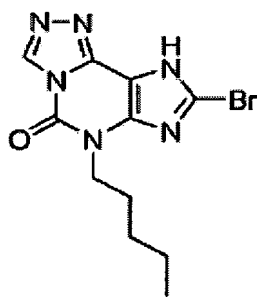


6-hidrazona de (6Z)-7-Benzil-3-pentil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (0,50 g, 1,5 mmoles) foi misturada com ortoformiato de etila (5 mL, 30 mmoles). Após ser agitada a 60 °C durante 1 h, a mistura de reação foi concentrada in vacuo. O resíduo foi tratado com éter para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (0,25 g, 48,5%). LCMS calculado para $C_{18}H_{21}N_6O$ (M+H): 337,2; encontrado: 337,1.

15

Etapa H: 6-Pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

A uma mistura de 9-benzil-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (0,25 g, 0,74 mmoles) em ácido acético (20 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (0,20 g, 1,4 mmoles) sob N₂. A
 5 mistura foi agitada sob H₂ a 60 psi (0,41 MPa) durante a noite. Uma vez que a reação não estava completa, mais hidróxido de paládio (0,2 g, 1,4 mmoles) e HCl concentrado (1 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada sob H₂ a 60 psi (0,41 MPa) durante a noite. A solução de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para proporcionar o produto como um
 10 sólido branco (0,12 g, 65,6%). LCMS calculado para C₁₁H₁₅N₆O (M+H): 247,1; encontrado: 247,1.

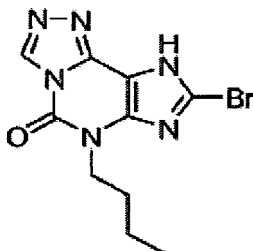
Etapa I: 8-Bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

A uma mistura de 6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (0,12 g, 0,487 mmoles) em THF (5 mL) em um tubo de reação
 15 para microondas foi adicionado N-bromo-succinimida (0,20 g, 1,1 mmoles). A mistura foi aquecida a 70 °C em um forno de microondas durante 12 min. Após esfriar para a temperatura ambiente, ela foi purificada usando LCMS preparativa para proporcionar o produto (0,011 g). LCMS calculado para

$C_{11}H_{14}BrN_6O$ (M+H): 325,0, 327,0; encontrado: 325,0, 327,0.

Exemplo 5

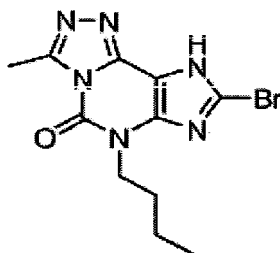
Preparo de 8-bromo-6-butil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



5 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 4. LCMS calculado para $C_{10}H_{12}BrN_6O$ (M+H): 311,0, 313,0; encontrado: 311,0, 313,0.

Exemplo 6

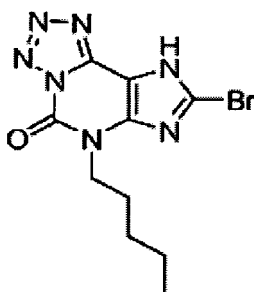
Preparo de 8-bromo-6-butil-3-metil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

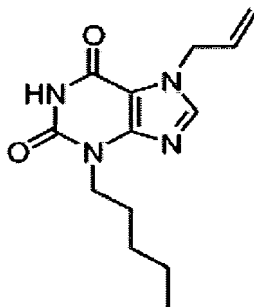


10 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 4. LCMS calculado para $C_{11}H_{14}BrN_6O$ (M+H): 325,0, 327,0; encontrado: 325,0, 327,0.

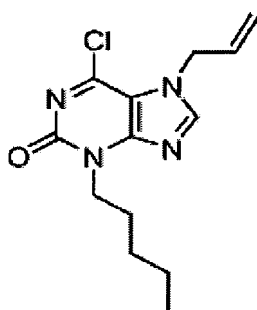
Exemplo 7

Preparo de 8-bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona



Etapa A: 7-Alil-3-pentil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona

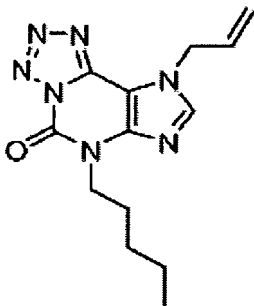
Uma mistura de 7-alil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (10,0 g, 0,052 moles), carbonato de sódio (8,3 g, 0,078 moles) e 1-iodopentano (12 g, 0,062 moles) em DMF (100 mL) foi agitada a 45 °C durante 2 dias. A mistura de reação foi diluída com água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi tratado com éter e o sólido formado foi filtrado para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (6,2 g, 45,4%). LCMS calculado para C₁₃H₁₉N₄O₂ (M+H): 263,2; encontrado: 263,2.

Etapa B: 7-Alil-6-cloro-3-pentil-3,7-diidro-2H-purin-2-ona

Uma mistura de 7-alil-3-pentil-3,7-diidro-1H-purina-2,6-diona (0,80 g, 3,0 mmoles) e cloreto de fosforila (10,0 mL, 100 mmoles) foi submetida a refluxo durante 2 h. O cloreto de fosforila em excesso foi removido através de destilação a vácuo. O resíduo foi diluído com água gelada, neutralizado com K₂CO₃ sólido e, então, extraído com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e

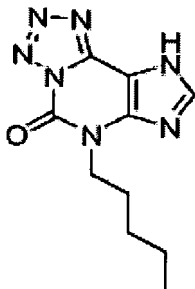
concentradas para proporcionar o produto bruto (0,60 g), o qual foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para $C_{13}H_{18}N_4O$ (M+H): 281,1; encontrado: 281,1.

Etapa C: 9-Alil-6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona



- 5 Uma mistura de 7-alil-6-cloro-3-pentil-3,7-diidro-2H-purin-2-ona (0,65 g, 2,3 moles) e azida de sódio (0,98 g, 15 mmoles) em etanol (20 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com água e EtOAc. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes.
- 10 As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para proporcionar o produto bruto, o qual foi purificado através de LCMS preparativa para proporcionar o produto desejado como um pó branco (0,15g, 22,6%). LCMS calculado para $C_{13}H_{18}N_7O$ (M+H): 288,2; encontrado: 288,1.

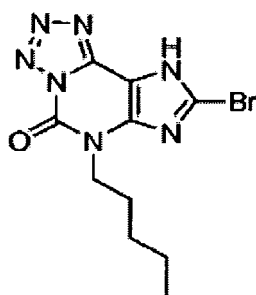
15 Etapa D: 6-Pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona



Uma mistura de 9-alil-6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona (0,10 g, 0,35 mmoles) e morfolina (0,2 mL, 2,0 mmoles) em THF (3 mL) foi degaseificada durante 5 min usando N_2 e

tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,10 g, 0,086 mmoles) foi adicionado à mistura. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação foi misturada com solução aquosa de HCl a 2 M e DCM. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi
 5 purificado usando LCMS preparativa para proporcionar o produto como um pó branco (0,030 g, 35%). LCMS calculado para C₁₀H₁₄N₇O (M+H): 248,0; encontrado: 248,0.

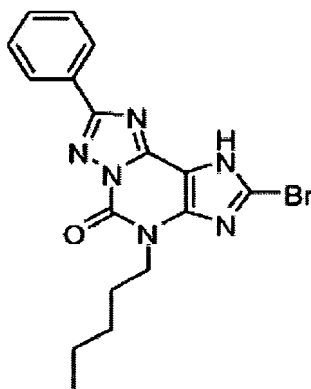
Etapa E: 8-Bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona



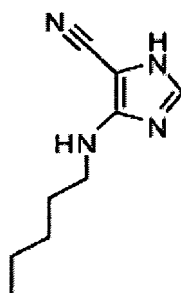
A mistura de 6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona
 10 (0,020 g, 0,081 mmoles) e N-bromo-succinimida (10 mg, 8,0 mmoles) em acetonitrila (2 mL) em um tubo de reação para microondas de 5 mL foi aquecida a 70 °C em um forno de microondas durante 12 min. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi purificada usando LCMS preparativa para proporcionar o produto desejado como um pó branco. LCMS
 15 calculado para C₁₀H₁₃BrN₇O (M+H): 326,0, 328,0; encontrado: 326,0, 328,0.

Exemplo 8

Preparo de 2-bromo-4-pentil-8-fenil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

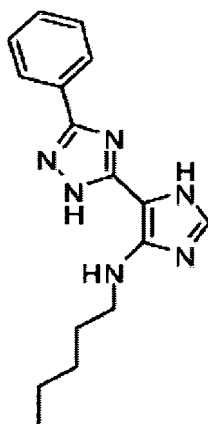


Etapa A: 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbonitrila



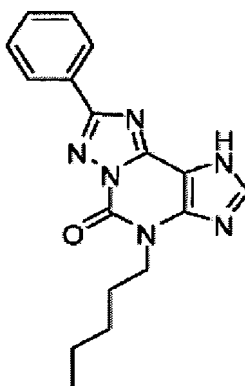
4-amino-1H-imidazol-5-carbonitrila (10,0 g, 0,0925 moles) e pentanal (11 mL, 0,10 moles) foram misturados em metanol (100 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, cianoborohidreto de sódio (7,0 g, 0,11 moles) foi adicionado à mistura. A mistura foi continuada a agitar durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, diluída com EtOAc (1 L) e lavada com soluções de NaHCO₃ sat. (30 ml) e, então, salmoura (50 ml), respectivamente. A camada orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas com cromatografia rápida em gel de sílica (EtOAc a 20%-80% em hexano) para proporcionar o produto desejado (11,5 g, 70%). LCMS calculado para C₉H₁₅N₄(M+H): 179; encontrado: 179,1.

Etapa B: N-pentil-5-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina



A mistura de 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbonitrila (200 mg, 1,12 mmoles), benzidrazida (229 mg, 1,68 mmoles) e carbonato de potássio (100 mg, 0,72 mmoles) em 1-butanol (6 ml) em um tubo vedado foi agitada a 170 °C durante 14 horas. A reação foi diluída com água e extraído com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo bruto foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado (50 mg, rendimento de 17%). LCMS calculado para $C_{16}H_{21}N_6$ (M+H): 297,2; encontrado 297,1.

10 Etapa C: 4-pentil-8-fenil-1,4-diidro-5H[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

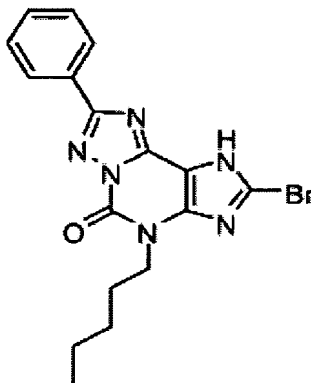


N-pentil-5-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina (50 mg, 0,17 mmoles) e N,N-carbonildiimidazol (50 mg, 0,3 moles) foram dissolvidas em THF (10 mL) e agitada a 70 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método B) para proporcionar o

15

produto desejado (25 mg, rendimento de 45%). LCMS calculado para $C_{17}H_{19}N_6O$ (M+H): 323,2; encontrado 323,1.

Etapa D: 2-bromo-4-pentil-8-fenil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

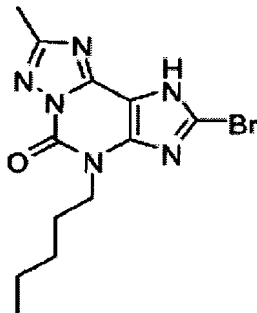


5 A uma mistura de 4-pentil-8-fenil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (25 mg, 0,078 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionado N-Bromo-succinimida (19 mg, 0,11 mmoles). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, fenol foi adicionado para resfriar rapidamente a reação. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi

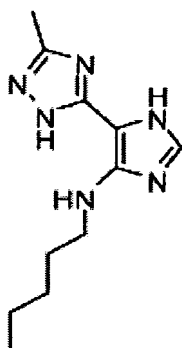
10 purificado através de LCMS preparativa (método B) para proporcionar o produto desejado como um pó branco. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,95 (m, 3H). LCMS calculado para $C_{17}H_{18}BrN_6O$ (M+H): 401,1; encontrado: 401,0, 403,0.

15 Exemplo 9

Preparo de 2-bromo-8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

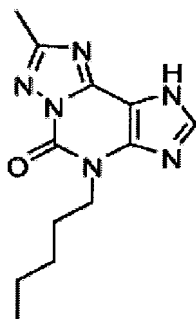


Etapa A: 5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-pentil-1H-imidazol-4-amina



A uma mistura de 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbonitrila (0,40 g, 2 mmoles), ácido acético, hidrazida (0,33 g, 4,5 mmoles) em 1-butanol (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,10 g, 0,72 mmoles).
 5 A mistura foi vedada e agitada a 165 °C durante 14 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado (45 mg, rendimento de
 10 10%). LCMS calculado para C₁₁H₁₉N₆ (M+H): 235,2; encontrado: 235,1.

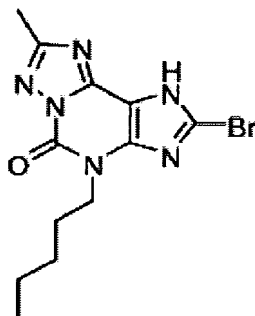
Etapa B: 8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



A uma solução de 5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-pentil-1H-imidazol-4-amina (45 mg, 0,19 mmoles) em THF (10 mL) a 0 °C foi adicionado fosgeno em tolueno (0,3 mL, 1,0 mmoles). A mistura de reação foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente enquanto agitava. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto
 15

desejado (25 mg, rendimento de 50%) como um pó branco. LCMS calculado para $C_{12}H_{17}N_6O$ (M+H): 261,1; encontrado: 261,1.

Etapa C: 2-bromo-8-metil-4-pentil-1, 4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

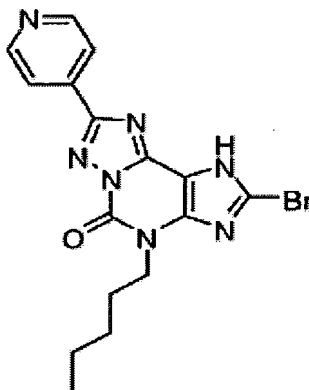


5 A uma mistura de 8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (20 mg, 0,078 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionado N-Bromo-succinimida (19 mg, 0,11 mmoles). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, fenol foi adicionado para resfriar rapidamente a reação. A mistura de reação foi concentrada em pressão

10 reduzida e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método B) para proporcionar o produto desejado como um pó branco. LCMS calculado para $C_{12}H_{16}BrN_6O$ (M+H): 339,1; encontrado: 339,0, 341,0.

Exemplo 10

15 Preparo de 2-bromo-4-pentil-8-piridin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

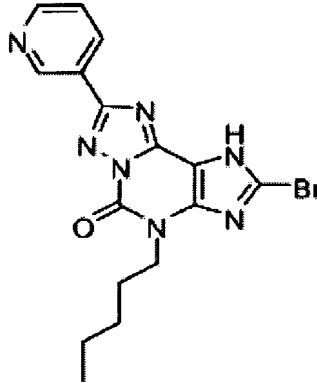


O composto do título foi preparado usando procedimentos

análogos àqueles descritos para o Exemplo 8. LCMS calculado para $C_{16}H_{17}BrN_7O$ (M+H): 402,1; encontrado: 402,0, 404,0.

Exemplo 11

Preparo de 2-bromo-4-pentil-8-piridin-3-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

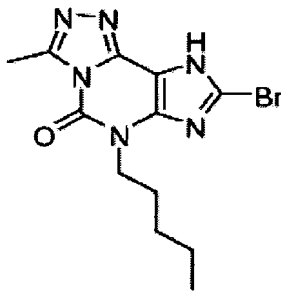


O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 8. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9,41 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS calculado para

$C_{16}H_{17}BrN_7O$ (M+H): 402,1; encontrado: 402,0, 404,0.

Exemplo 12

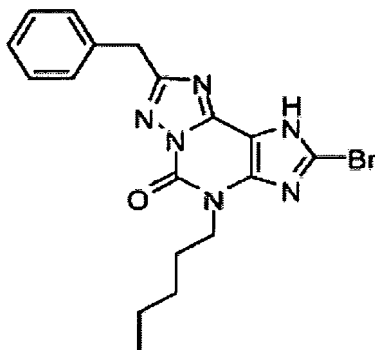
Preparo de 8-bromo-3-metil-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 4. LCMS calculado para $C_{12}H_{16}BrN_6O$ (M+H): 339,1; encontrado: 339,0, 341,0.

Exemplo 13

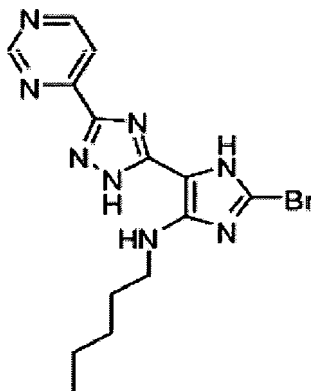
Preparo de 8-benzil-2-bromo-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



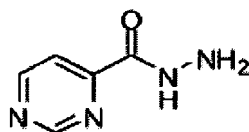
O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 8. LCMS calculado para $C_{18}H_{19}BrN_6O$ (M+H): 415,1; encontrado: 415,1, 417,1.

Exemplo 14

Preparo de 2-bromo-4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



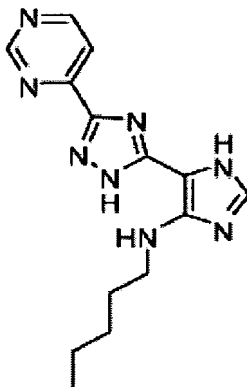
Etapa A: pirimidina-4-carboidrazida



10 A uma solução de ácido pirimidina-4-carboxílico (1,0 g, 8,0 mmoles) em THF (15 mL), N,N-carbonildiimidazol (1,4 g, 8,9 mmoles) foi adicionada. Após submeter a refluxo durante 2 horas, hidrazina (0,8 g, 20 mmoles) foi adicionada à mistura de reação lentamente com uma seringa a 0

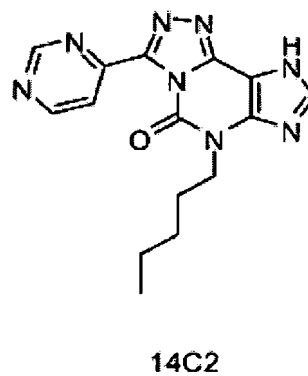
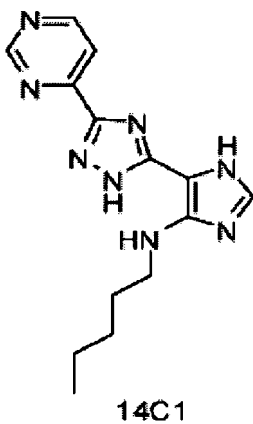
°C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente lentamente e, então, concentrada para proporcionar o produto desejado como um sólido branco. LCMS calculado para $C_5H_7N_4O$ (M+H): 139,1; encontrado: 139,1.

5 Etapa B: N-pentil-5-(3-pirimidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina



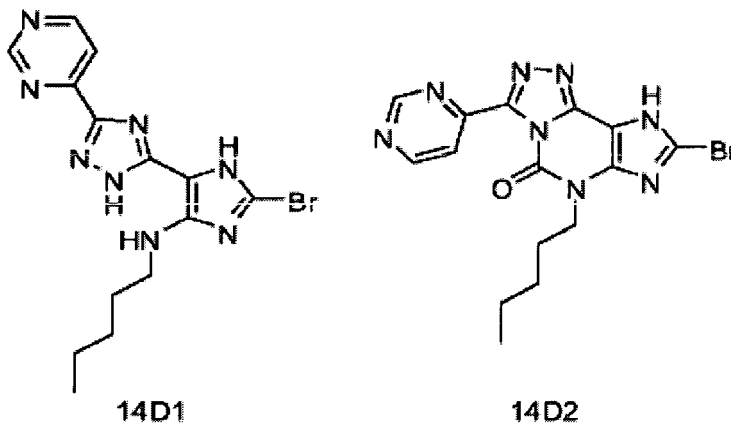
A mistura de metil 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbimidatoato (1,5 g, 6,6 mmoles) e pirimidina-4-carboidrazida (1,2 g, 8,7 mmoles) em etanol (10 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. A
 10 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado como um óleo viscoso verde claro. LCMS calculado para $C_{14}H_{19}N_8$ (M+H): 299,2; encontrado: 299,1.

15 Etapa C: 4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (14C1) e 6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (14C2)



A uma solução de N-pentil-5-(3-pirimidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina (2,0 g, 6,7 moles) em THF (10 mL), fosgeno a 20% em tolueno (4,2 g, 8,4 mmoles) foi adicionado lentamente com uma seringa em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar os compostos 14C1 e 14C2 (50 mg, rendimento de 2,3%). LCMS calculado para $C_{15}H_{17}N_8O$ (M+H): 325,2; encontrado: 325,1.

10 Etapa D: 2-bromo-4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (14D1) e 8-bromo-6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (14D2)

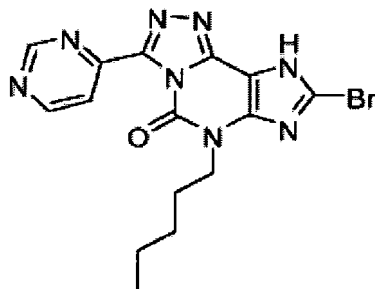


15 A uma mistura de 4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (14C1) e 6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (14C2) (25 mg, 0,15 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada N-bromo-succinimida (19 mg, 0,22 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, então, a reação foi rapidamente resfriada através de fenol. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado usando LCMS preparativa (método B) para proporcionar o composto puro (14D1) e o composto puro 14D2, respectivamente. LCMS calculado para $C_{15}H_{16}BrN_8O$ (M+H): 403,1; encontrado: 403,0, 405,0.

20

Exemplo 15

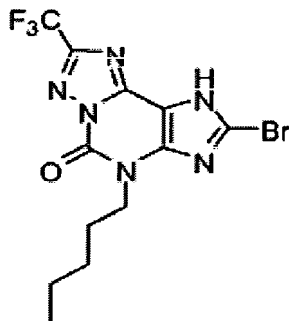
Preparo de 8-bromo-6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



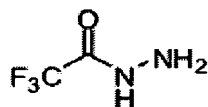
5 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 14. LCMS calculado para $C_{15}H_{16}BrN_8O$ (M+H): 403,1; encontrado: 403,0, 405,0.

Exemplo 16

Preparo de 2-bromo-4-pentil-8-(trifluorometil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



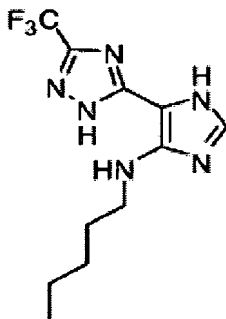
10 Etapa A: Hidrazida de ácido trifluoroacético



15 A uma solução de hidrazina (1,0 g, 31 mmoles) em THF (15 mL) a 0 °C foi adicionado anidrido trifluoroacético (6,6 g, 31 mmoles) lentamente com uma seringa. Após aquecimento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada para proporcionar o produto desejado como um sólido branco. LCMS calculado para $C_2H_4F_3N_2O$ (M+H): 129,0;

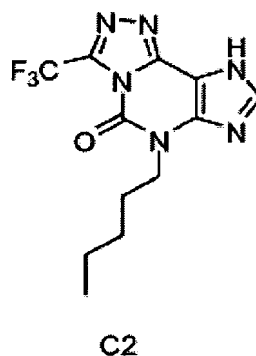
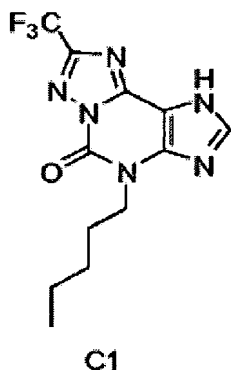
encontrado: 129,0.

Etapa B: N-pentil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-imidazol-4-amina



A mistura de metil 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbimidatoato (0,53 g, 2,4 mmoles) e hidrazida de ácido trifluoroacético (0,45 g, 3,5 mmoles) em etanol (10 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para proporcionar o produto como um óleo viscoso verde claro. LCMS calculado para $C_{11}H_{16}F_3N_6$ (M+H): 289,1; encontrado: 289,1.

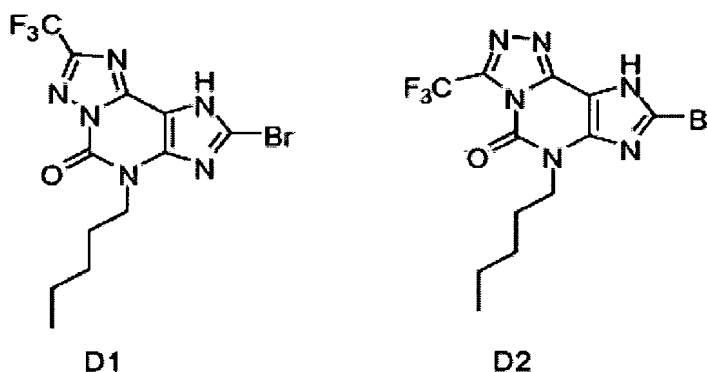
10 Etapa C: 4-pentil-8-(trifluorometil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (C1) e 6-pentil-3-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (C2)



15 A uma mistura de N-pentil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-imidazol-4-amina (55 mg, 0,19 mmoles) em THF (10 mL) a 0 °C foi adicionado fosgeno a 20% em tolueno (0,3 mL, 10 mmoles). A mistura de reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de

reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produtos como uma mistura de C1 e C2 (45 mg, rendimento de 75%). LCMS calculado para $C_{12}H_{14}F_3N_6O$ (M+H): 315,1; encontrado: 315,0.

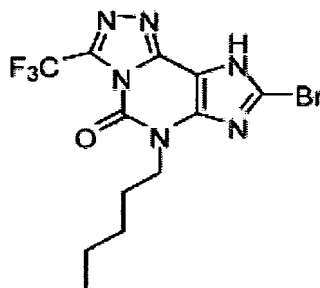
- 5 Etapa D: 2-bromo-4-pentil-8-(trifluorometil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (D1) e 8-bromo-6-pentil-3-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (D2)



- A uma mistura de 4-pentil-8-(trifluorometil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (C1) e 6-pentil-3-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (C2) (45 mg, 0,14 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada N-bromo-succinimida (30 mg, 0,17 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e, então, a reação foi rapidamente resfriada através de fenol. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado usando LCMS preparativa (método B) para proporcionar o composto puro (D1) e composto D2, respectivamente. LCMS calculado para D1 $C_{12}H_{13}BrF_3N_6O$ (M+H): 393,0; encontrado: 393,0, 395,0.
- 10
- 15

Exemplo 17

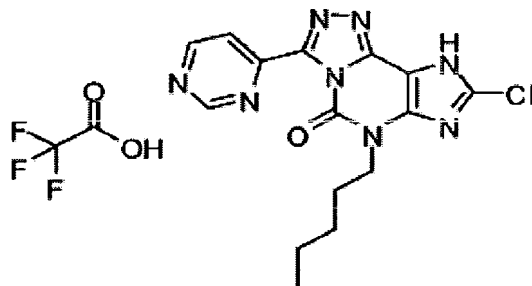
Preparo de 8-bromo-6-pentil-3-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 16. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 4,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculado para C₁₂H₁₃BrF₃N₆O (M+H): 393,0; encontrado: 5 393,0, 395,0.

Exemplo 18

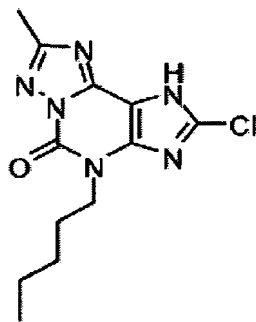
Preparo de trifluoroacetato de 8-cloro-6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 15. LCMS calculado para C₁₅H₁₆ClN₈O (M+H): 359,1; encontrado: 359,1.

Exemplo 19

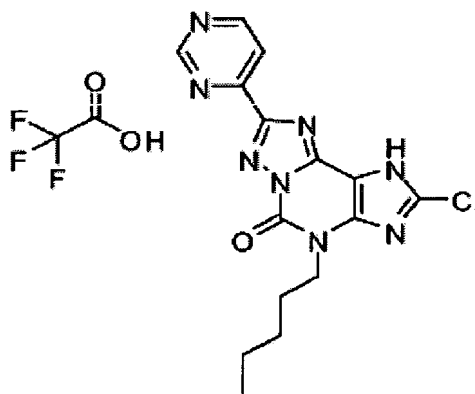
Preparo de 2-cloro-8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 9. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 4,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,4 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}$ (M+H): 295,1; encontrado: 295,1.

Exemplo 20

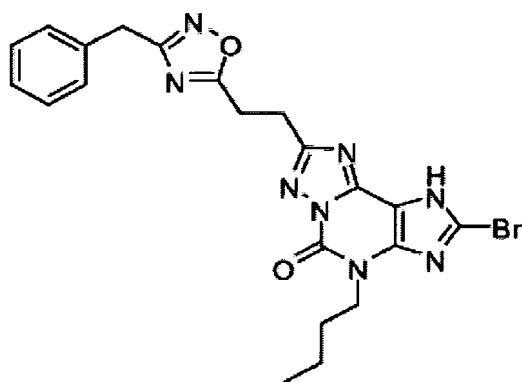
Preparo de trifluoroacetato de 2-cloro-4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



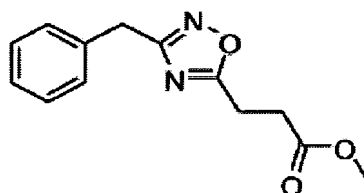
O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 14. LCMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_8\text{O}$ (M+H): 359,1; encontrado: 359,1.

Exemplo 21

Preparo de 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-bromo-4-butil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

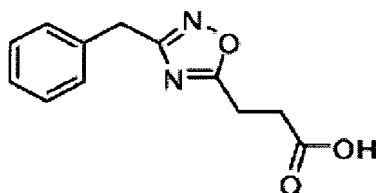


Etapa A: 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metila



Ácido butanodióico, monometil éster (4,0 g, 30,3 mmoles) e CDI (5,40 g, 33,3 mmoles) foram dissolvidos em DMF anídrica (15 ml) e agitados em temperatura ambiente durante 3 horas. (1Z)-N'-hidróxi-2-feniletanimidamida (5,0 g, 33,3 mmoles) foi adicionada à solução acima e a mistura foi agitada a 90 °C durante 20 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida (eluição com acetato de etila:hexano a 1:3) para proporcionar o produto desejado como um óleo amarelado claro (5,2 g, rendimento de 70%). LCMS calculado para C₁₃H₁₅N₂O₃ (M+H): 247,1; encontrado: 247,1.

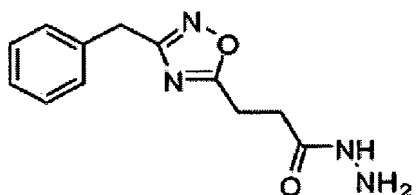
Etapa B: Ácido 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanóico



A uma solução de 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metila (5,2 g, 21,1 mmoles) em metanol (30 ml) foram adicionados 50 ml

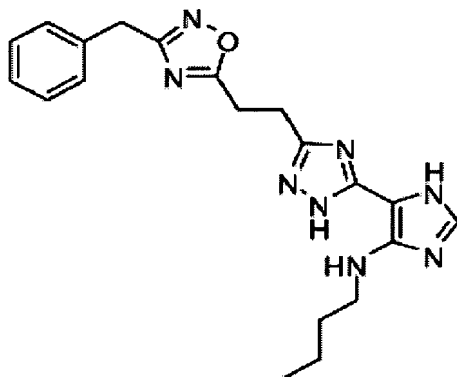
de solução aquosa de NaOH a 1N. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a solução de reação ser ajustada para ser ácida (pH = 3-4) a 0 °C, a mistura de reação foi extraída com EtOAc 3 vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para proporcionar o produto desejado como um óleo incolor (4,8 g, 98%). LCMS calculado para C₁₂H₁₃N₂O₃ (M+H): 233,1; encontrado: 233,1.

Etapa C: 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoidrazida



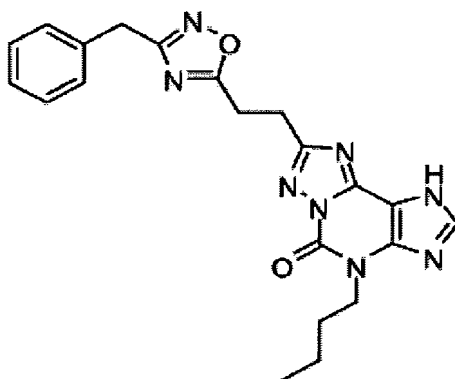
A uma solução de ácido 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanóico (1,0 g, 4,3 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionada N,N-carbonildiimidazol (0,77 g, 4,7 mmoles). Após submeter a refluxo durante 2 horas, hidrazina (0,6 g, 20 mmoles) foi adicionada à mistura de reação lentamente com uma seringa a 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente lentamente e, então, concentrada para proporcionar o produto desejado como um sólido branco. LCMS calculado para C₁₂H₁₅N₄O₂ (M+H): 247,1; encontrado: 247,1.

Etapa D: 5-3-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-il-N-butyl-1H-imidazol-4-amina



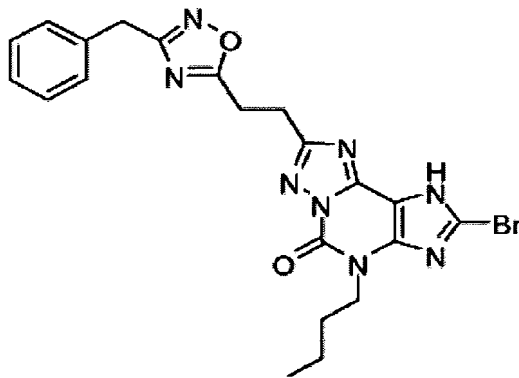
A mistura de 4-(butilamino)-1H-imidazol-5-carbimidatoato de metila (0,80 g, 3,8 mmoles) e 3-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoidrazida (1,1 g, 4,5 mmoles) em etanol (20 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para proporcionar o produto desejado como um óleo viscoso verde claro. LCMS calculado para $C_{20}H_{25}N_8O$ (M+H): 393,2; encontrado: 393,1.

Etapa E: 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-4-butil-1, 4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



A solução de 5-3-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-il-N-butil-1H-imidazol-4-amina (0,90 g, 2,3 mmoles) e N,N-carbonildiimidazol (CDI, 1,0 g, 6,2 mmoles) em 1,4-dioxano (10 mL) foi agitada a 110°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado como um pó branco (80 mg, rendimento de 8,3%). LCMS calculado para $C_{21}H_{23}N_8O_2$ (M+H): 419,2; encontrado: 419,1.

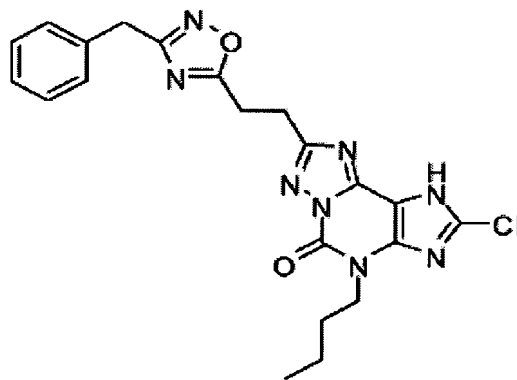
Etapa F: 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-bromo-4-butil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



A uma mistura de 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-4-butil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (40 mg, 0,096 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada N-bromo-succinimida (19 mg, 0,11 mmoles). Após agitação em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi rapidamente resfriada com fenol. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado como um pó branco. LCMS calculado para $C_{21}H_{22}BrN_8O_2$ (M+H): 497,1; encontrado: 497,0, 499,0.

Exemplo 22

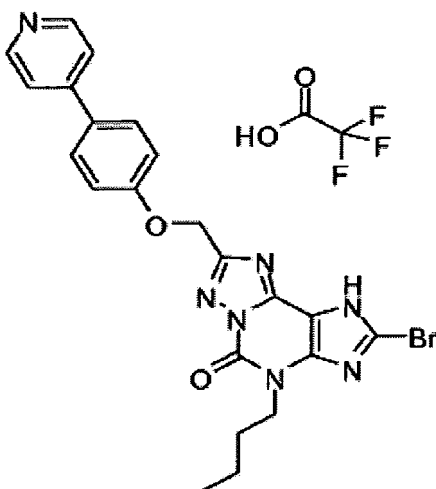
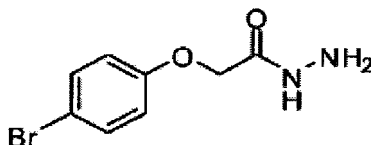
10 Preparo de 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-4-butil-2-cloro-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 21. LCMS calculado para $C_{21}H_{22}ClN_8O_2$ (M+H): 453,2; encontrado: 453,2.

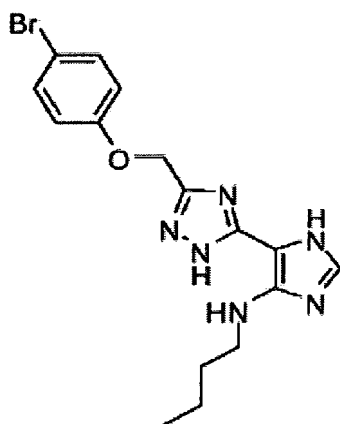
15 Exemplo 23

Preparo de trifluoroacetato de 2-bromo-4-butil-8-[(4-piridin-4-ilfenóxi)metil]-

1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-onaEtapa A: 2-(4-bromofenóxi)acetoidrazida

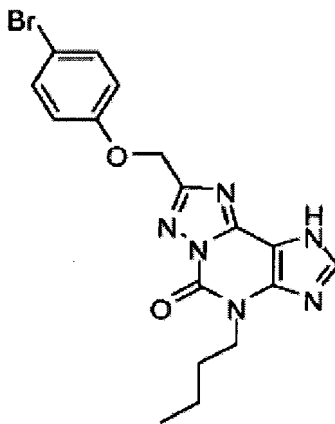
5 A uma solução de ácido (4-bromofenóxi)acético (1,0 g, 4,3 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionado N,N-Carbonildiimidazol (0,84 g, 5,2 mmoles). Após submeter a refluxo durante 2 horas, hidrazina (0,6 g, 20 mmoles) foi adicionada à mistura de reação lentamente com uma seringa a 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente lentamente e, então, concentrada para proporcionar o produto desejado como um sólido branco. LCMS calculado para $C_8H_{10}BrN_2O_2$ (M+H): 245,0; encontrado: 244,9. 246,9.

10 Etapa B: 5-3-[(4-bromofenóxi)metil]-1H-1,2,4-triazol-5-il-N-butil-1H-imidazol-4-amina

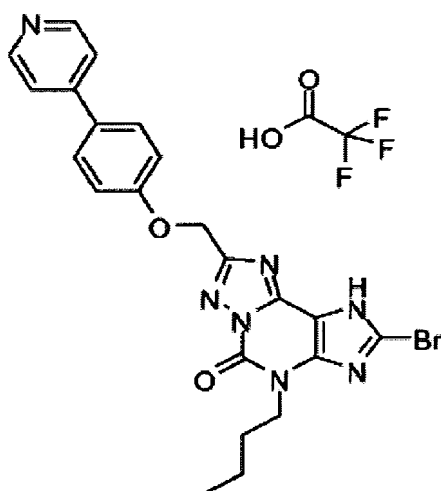


Uma mistura de metil 4-(butilamino)-1H-imidazol-5-carbimidotioato (0,80 g, 3,8 mmoles) e 2-(4-bromofenóxi)acetoidrazida (1,0 g, 4,1 mmoles) em etanol (10 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado usando cromatografia rápida (eluição: EtOAc/ metanol) para proporcionar o produto desejado como um óleo marrom (1,1 g, 74%). LCMS calculado para $C_{16}H_{20}BrN_6O$ (M+H): 391,1; encontrado: 391,0, 393,0.

Etapa C: 8-[(4-bromofenóxi)metil]-4-butil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



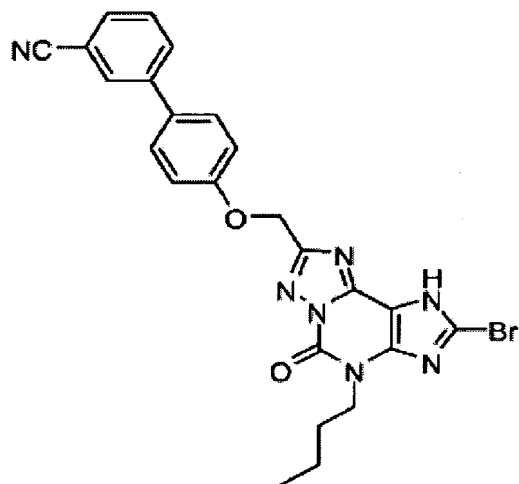
10 Uma solução de 5-3-[(4-bromofenóxi)metil]-1H-1,2,4-triazol-5-il-N-butil-1H-imidazol-4-amina (1,1 g, 2,8 mmoles) e N,N-Carbonildiimidazol (0,68 g, 4,2 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL) foi agitada a 110°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o



A uma mistura de 4-butil-8-[(4-piridin-4-ilfenóxi)metil]-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (25 mg, 0,060 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada N-bromo-succinimida (13 mg, 0,072 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, rapidamente resfriada através de fenol. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado como um pó branco. LCMS calculado para $C_{22}H_{21}BrN_7O_2$ (M+H): 494,1; encontrado: 494,0, 496,0.

Exemplo 24

10 Preparo de 4'-[(2-bromo-4-butil-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-8-il)metóxi]bifenil-3-carbonitrila



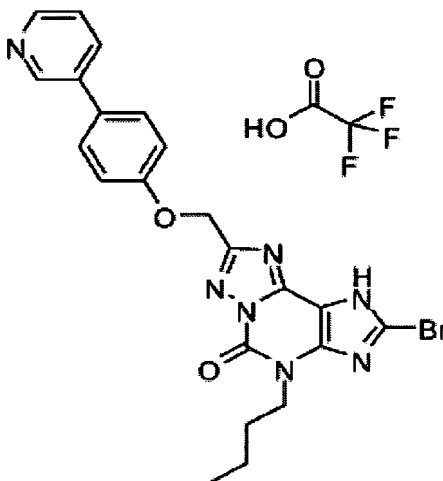
O composto do título foi preparado usando procedimentos

análogos àqueles descritos para o Exemplo 23. LCMS calculado para $C_{24}H_{21}BrN_7O_2$ (M+H): 518,1; encontrado: 518,1, 520,1.

Exemplo 25

Preparo de trifluoroacetato de 2-bromo-4-butil-8-[(4-piridin-3-ilfenóxi)metil]-

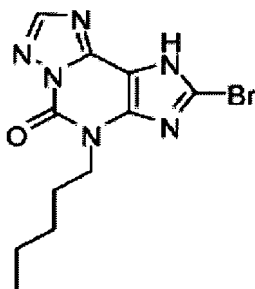
5 1,4-diidro-5H- [1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



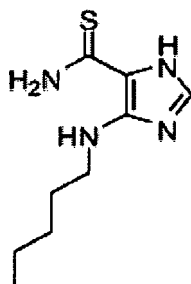
O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 23. LCMS calculado para $C_{22}H_{21}BrN_7O_2$ (M+H): 494,1; encontrado: 494,1, 496,1.

Exemplo 26

10 Preparo de 2-bromo-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

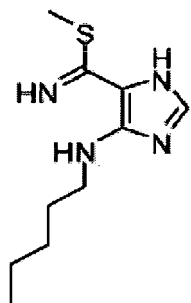


Etapa A: 4-(Pentilamino)-1H-imidazol-5-carbotioamida

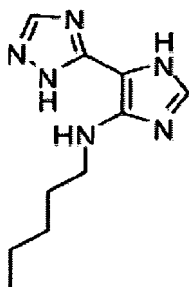


Uma mistura de 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbonitrila (25 g, 0,14 moles), diidrato de hidrogeno sulfeto de sódio (26 g, 0,28 moles) e cloreto de amônio (7,5 g, 0,14 moles) em metanol (400 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A conversão foi de cerca de 60% de acordo com LCMS analítica. A mistura foi então, agitada a 50 °C durante 3 horas. O metanol foi removido e o resíduo foi diluído com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura respectivamente, seca e concentrada para proporcionar o produto bruto (30,0 g), o qual foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para C₉H₁₇N₄S (M+H): 213,1; encontrado: 213,1.

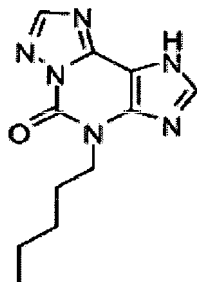
Etapa B: 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbimidotioato de metila



A uma solução de 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbotioamida (1,0 g, 4,7 mmoles) em acetona (40 mL) foi adicionado iodeto de metila (0,80 g, 5,6 mmoles) gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca e concentrada para proporcionar o produto bruto (1,2 g), o qual foi usado para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para C₁₀H₁₉N₄S (M+H): 227,1; encontrado: 227,1.

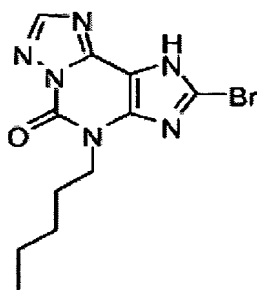
Etapa C: N-Pentil-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina

Uma mistura de 4-(pentilamino)-1H-imidazol-5-carbimidotioato de metila (0,53 g, 2,4 mmoles) e hidrazida de ácido fórmico (0,21 g, 3,5 mmoles) em etanol (10 mL) foi submetida a refluxo durante a
 5 noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado como um óleo viscoso verde claro. LCMS calculado para $C_{10}H_{17}N_6$ (M+H): 221,2; encontrado: 221,1.

Etapa D: 4-Pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona

Uma mistura de N-pentil-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-1H-imidazol-4-amina (0,52 g, 2,4 mmoles) e N,N-carbonildiimidazol (0,57 g, 3,5 mmoles) em 1,4-dioxano (10 mL) foi agitada a 110°C durante 2 horas. O
 10 solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa para proporcionar o produto desejado (30 mg, rendimento de 5%). LCMS calculado para $C_{11}H_{15}N_6O$ (M+H): 247,1;
 15 encontrado: 247,1.

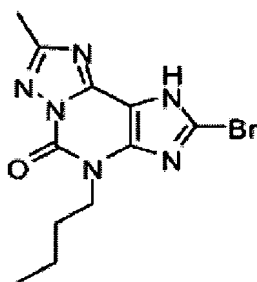
Etapa E: 2-Bromo-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



A uma mistura de 4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona (20 mg, 0,081 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada N-bromo-succinimida (19 mg, 0,11 moles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e, então, rapidamente resfriada através de fenol. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método B) para proporcionar o produto desejado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,30 (s, 1H), 4,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculado para C₁₁H₁₄BrN₆O (M+H): 325,0; encontrado: 325,0, 327,0.

10 Exemplo 27

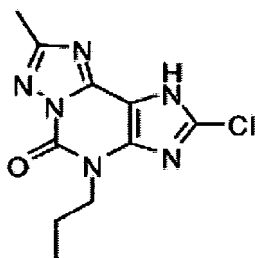
Preparo de 2-bromo-4-butil-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 4,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS calculado para C₁₁H₁₄BrN₆O (M+H): 325,0; encontrado: 325,1, 327,1.

Exemplo 28

Preparo de 2-cloro-8-metil-4-propil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-

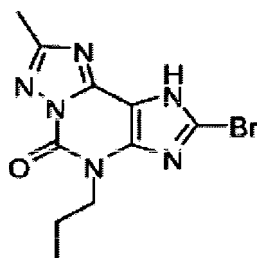
5-ona

O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 5 4,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

5 LCMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{O}$ (M+H): 267,1; encontrado: 267,1.

Exemplo 29

Preparo de 2-bromo-8-metil-4-propil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-

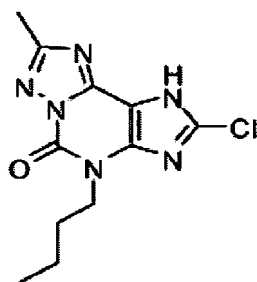
5-ona

10 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_6\text{O}$ (M+H): 311,0; encontrado: 311,0,313,0.

Exemplo 30

Preparo de 4-butil-2-cloro-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-

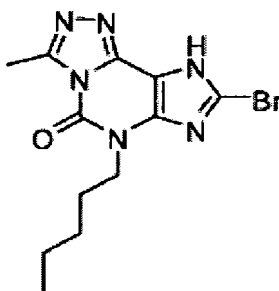
15 ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 4,28 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82 (m, 10 2H), 1,44 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_6\text{O}$ (M+H): 281,1; encontrado: 281,1.

Exemplo 31

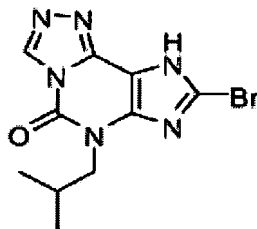
Preparo de 8-bromo-6-pentil-3-metil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



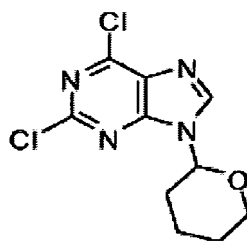
O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 4. LCMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_6\text{O}$ (M+H): 339,0, 341,0; encontrado: 339,0, 341,0.

Exemplo 32

Preparo de 8-bromo-6-isobutil-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona

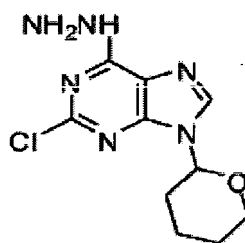


Etapa A: 2,6-dicloro-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



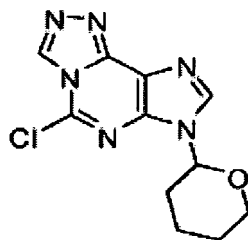
Uma suspensão de 2,6-dicloropurina (22,0 g, 116,4 mmoles), diidropirano (11,5 mL, 126 mmoles) e ácido D-(+)-10-cânfor-sulfônico (2,20 g, 9,47 mmoles) em 1,2-dicloroetano (300 mL) foi agitada a 83 °C durante 16 horas. A suspensão inicialmente branca, após 2 horas, se tornou amarela e, então, preta. A mistura de reação foi diluída com CCl₃H e, então, lavado com salmoura. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄, filtrada, concentrada e triturada com hexano 3 vezes para proporcionar o produto desejado. ¹H NMR (300 MHz, CCl₃D): 8,33 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 10,4 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

10 Etapa B: 2-cloro-6-hidrazina-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



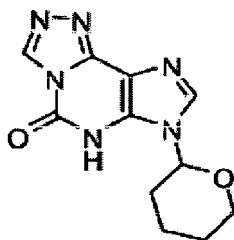
15 A uma suspensão de 2,6-dicloro-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (5 g, 20 mmoles) em 1-butanol (75 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (2,0 ml, 40 mmoles) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 80 °C durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado. LCMS calculado para C₁₀H₁₄ClN₆O (M+H): 269,1; encontrado: 269,0.

Etapa C: 5-cloro-7-(tetraidro-2H-piran-2-il)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purina



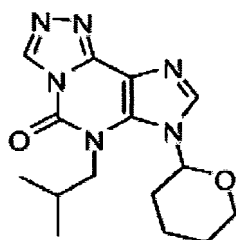
Uma mistura de hidrazona de (6Z)-2-cloro-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1,9-diidro-6H-purin-6-ona [a qual é uma forma tautomérica de 2-cloro-6-hidrazina-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina; 0,1 g, 0,5 mmoles] e ortoformiato de etila (3 g, 20 mmoles) foi agitada a 98 °C durante 12 horas. A
 5 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto. LCMS calculado para $C_{11}H_{12}ClN_6O$ (M+H): 279,1; encontrado: 279,0.

Etapa D: 7-(tetraidro-2H-piran-2-il)-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



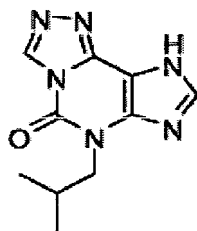
10 À solução de 5-cloro-7-(tetraidro-2H-piran-2-il)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purina (0,17 g, 0,50 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (420 mg, 18 mmoles) e água (10 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto, o qual é usado
 15 para a próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para $C_{11}H_{13}N_6O_2$ (M+H): 261,1; encontrado: 261,0.

Etapa E: 6-isobutil-7-(tetraidro-2H-piran-2-il)-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



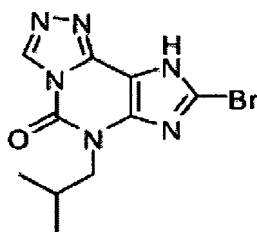
5 A uma solução de 7-(tetraidro-2h-piran-2-il)-6,7-diidro-5h-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (2,08 g, 4,0 mmoles) em DMF (20 ml), foi adicionado carbonato de potássio (1,10 g, 8,0 mmoles) e iodeto de isobutila (1,47 g, 8,0 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo para proporcionar o produto. LCMS calculado para $C_{15}H_{21}N_6O_2$ (M+H): 317,2; encontrado: 317,1.

Etapa F: 6-isobutil-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



10 A uma solução de 6-isobutil-7-(tetraidro-2H-piran-2-il)-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (20 mg, 0,06 mmoles) em cloreto de metileno (0,8 mL) foi adicionado TFA (0,1 mL, 1 mmol) gota a gota. Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada para proporcionar o produto bruto o qual foi usado para a
15 próxima etapa sem outra purificação. LCMS calculado para $C_{10}H_{13}N_6O$ (M+H): 233,1; encontrado: 233,1.

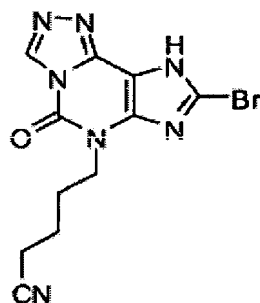
Etapa G: 8-bromo-6-isobutil-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



5 A uma solução de 6-isobutil-6,7-diidro-5h-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona (9,4 mg, 20 40 mmoles) em THF (5 ml) foi adicionada N-bromo-succinimida (8 mg, 44,7 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de LCMS preparativa (método A) para proporcionar o produto desejado. LCMS calculado para $C_{10}H_{12}BrN_6O$ (M+H): 311,0; encontrado 310,9, 313,0.

Exemplo 33

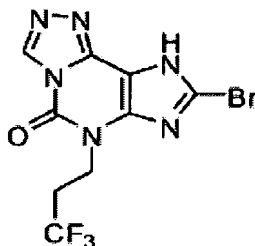
5-(8-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4] triazol [3,4-i] purin-6(7H)-il)pentanonitrila



10 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 32. LCMS calculado para $C_{11}H_{11}BrN_7O$ (M+H): 336,0; encontrado 336,0, 338,0.

Exemplo 34

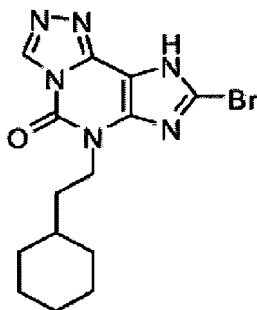
15 8-bromo-6-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 32. LCMS calculado para $C_{14}H_{18}BrN_6O$ (M+H): 351,0; encontrado: 351,0, 353,0.

Exemplo 35

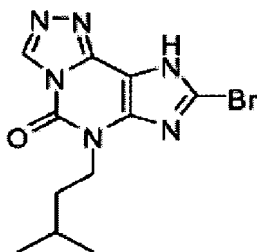
5 8-bromo-6-(2-ciclo-hexiletil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descrito para o Exemplo 32. LCMS calculado para $C_{14}H_{18}BrN_6O$ (M+H): 365,1; encontrado 365,1, 367,1.

Exemplo 36

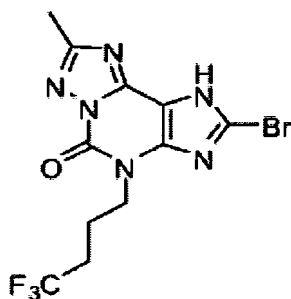
10 8-bromo-6-(3-metilbutil)-6,9-diidro-5H- [1,2,4] triazol [3,4-i] purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 32. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 8,49 (s, 1H), 4,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,95 (t, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS calculado para $C_{11}H_{14}BrN_6O$ (M+H): 325,0; encontrado 325,0, 327,0.

Exemplo 37

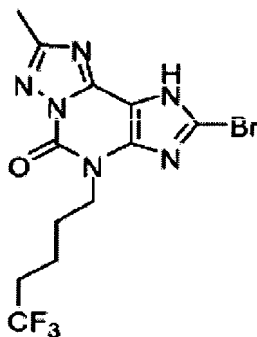
Preparo de 2-bromo-8-metil-4-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,95 (m, 2H). LCMS calculado para C₁₁H₁₁BrN₆O (M+H): 379,0, 381,0; encontrado: 379,0, 381,0.

Exemplo 38

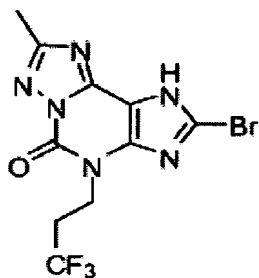
Preparo de 2-bromo-8-metil-4-(5,5,5-trifluoropentil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para C₁₂H₁₃BrF₃N₆O (M+H): 393,0, 395,0; encontrado: 393,0, 395,0.

Exemplo 39

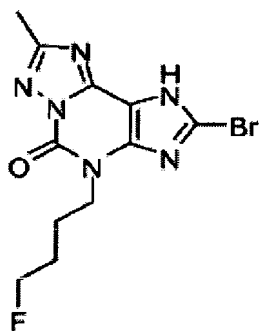
Preparo de 2-bromo-8-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{10}H_9BrF_3N_6O$ (M+H): 365,0, 367,0; encontrado: 365,0, 367,0.

Exemplo 40

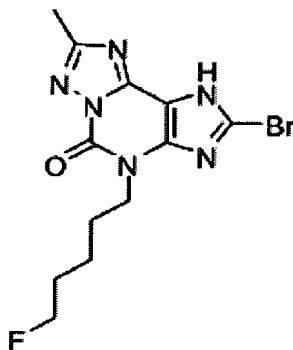
5 Preparo de 2-bromo-4-(4-fluorobutil)-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{11}H_{13}BrFN_6O$ (M+H): 343,0, 345,0; encontrado: 343,0, 345,0.

10 Exemplo 41

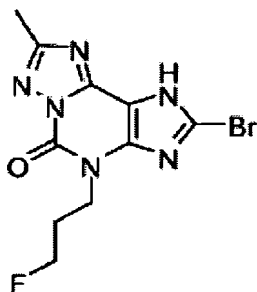
Preparo de 2-bromo-4-(5-fluoropentil)-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{12}H_{15}BrFN_6O$ (M+H): 357,0, 359,0; encontrado: 357,0, 359,0.

Exemplo 42

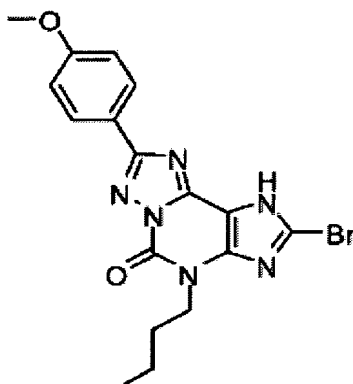
- 5 Preparo de 2-bromo-4-(3-fluoropropil)-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{10}H_{11}BrFN_6O$ (M+H): 329,0, 331,0; encontrado: 329,0, 331,0.

- 10 Exemplo 43

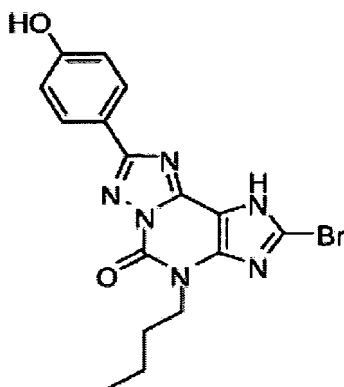
Preparo de 2-bromo-4-butil-8-(4-metóxfenil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



- 15 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{11}H_{18}BrN_6O_2$ (M+H): 417,1, 419,1; encontrado: 417,0, 419,0.

Exemplo 44

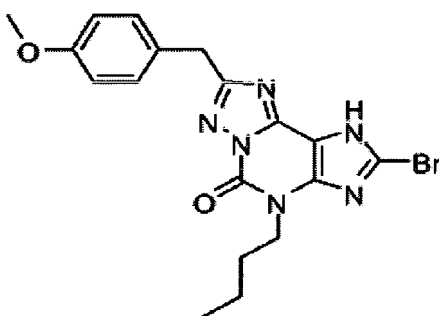
Preparo de 2-bromo-4-butil-8-(4-hidróxfenil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol

[5,1-i]purin-5-ona

O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descrito para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{16}H_{16}BrN_6O_2$ (M+H): 403,0, 405,0; encontrado: 403,0, 405,0.

5 Exemplo 45

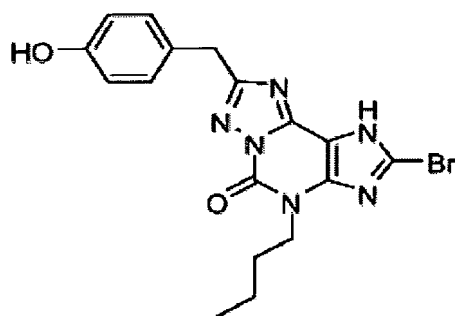
Preparo de 2-bromo-4-butil-8-(4-metoxibenzil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol [5,1-i]purin-5-ona



10 O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{18}H_{20}BrN_6O_2$ (M+H): 431,1, 433,1; encontrado: 431,0, 433,0.

Exemplo 46

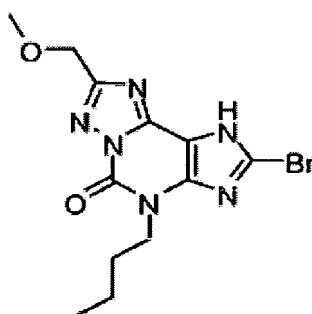
Preparo de 2-bromo-4-butil-8-(4-hidroxibenzil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol [5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{11}H_{18}BrN_6O_2$ (M+H): 417,1, 419,1; encontrado: 417,0, 419,0.

Exemplo 47

- 5 Preparo de 2-bromo-4-butil-8-(metoximetil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona



O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descrito para o Exemplo 26. LCMS calculado para $C_{12}H_{16}BrN_6O_2$ (M+H): 355,0, 357,0; encontrado: 355,0, 357,0.

- 10 Exemplo A

Ensaio de recrutamento de GTP γ S

- 15 Membranas foram preparadas a partir de células HEK293 transitoriamente transfectadas com HM74a humano e proteína $G_{\alpha 0}$. Os ensaios foram realizados em um formato com 384 cavidades em um volume de 50 μ L por ponto de ensaio. Diluições seriais de compostos foram preparadas no tampão de ensaio (HEPES a 20 mM, pH de 7,4, NaCl a 100 mM, $MgCl_2$ a 10 mM, 10 mg/L de saponina e GDP a 10 μ M) e misturadas com membranas (2 μ g por ponto de ensaio) e ^{35}S GTP γ S (Amersham, 0,3

nM) no tampão de ensaio.

A misturas foram incubadas em temperatura ambiente durante 30 min e glóbulos de SPA e aglutinina de germe de trigo (Amersham) (0,2 mg por ponto de ensaio) no tampão de ensaio foram adicionados. Após 30 min
5 incubação com agitação, as lâminas foram centrifugadas a 1500 g durante 5 min e ^{35}S GTP γ S ligado foi determinado através de contagem sobre um contador de cintilação TopCount. Um composto ativo de acordo com esse ensaio tem uma EC_{50} de cerca de 50 μM ou menos. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm uma EC_{50} de menos de cerca de 50
10 μM , menos de cerca de 40 μM , menos de cerca de 30 μM , menos de cerca de 20 μM , menos de cerca de 10 μM , menos de cerca de 5 μM , menos de cerca de 1 μM , menos de cerca de 500 nM, menos de 300 nM ou menos de cerca de 200 nM. Por exemplo, o composto de Exemplo 1 tem uma EC_{50} de 61 nM nesse ensaio.

15 Exemplo B

Ensaio de deslocamento de ácido nicotínico

Membranas foram preparadas a partir de células HEK293 transitoriamente transfectadas com HM74a humano e proteína $\text{G}_{\alpha 0}$. Glóbulos de SPA e aglutinina de germe de trigo (Amersham) foram pesados e
20 suspensos no tampão de ensaio (Tris-HCl a 50 mM, pH de 7,5, MgCl_2 a 1 mM e CHAPS a 0,02%). Os glóbulos foram misturados com membrana (75 μg de membrana/mg de glóbulos) em temperatura ambiente durante 1 hora. Os glóbulos foram centrifugados e lavados uma vez com tampão e, então, ressuspensos em tampão a 5 mg de glóbulos/ml. ^3H ácido nicotínico a 20 nM
25 foi adicionado aos glóbulos e, então, misturados com compostos (vol. total de 50 μL). A ligação não específica foi determinada através da inclusão de ácido nicotínico a 100 μM . As misturas de ligação foram incubadas em temperatura ambiente for durante a noite com agitação. As lâminas foram centrifugadas a 1500 g durante 5 min e ^3H ácido nicotínico ligado foi determinado através de

contagem sobre um contador de cintilação TopCount. Um composto ativo de acordo com esse ensaio tem uma IC_{50} de cerca de 50 μM ou menos. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm uma IC_{50} de menos de cerca de 50 μM , menos de cerca de 40 μM , menos de cerca de 30 μM , menos de cerca de 20 μM , menos de cerca de 10 μM , menos de cerca de 5 μM , menos de cerca de 1 μM , menos de cerca de 500 nM, menos de 300 nM ou menos de cerca de 200 nM.

Exemplo C

Ensaio de FLIPR

10 Células HEK293e transfectadas com HM74a humano e DNA de $G_{\alpha 16}$ foram cultivadas um dia antes do ensaio a 50.000 células/cavidade em lâminas com 384 cavidades. As células foram lavadas uma vez com 1X HBSS e incubadas com corante FLIPR Calcium 3 (Molecular Devices) em 1X tampão de HBSS contendo probenecid a 3 mM a 37 °C e 5% de CO_2 durante
15 60 min. Compostos foram adicionado à lâminas com células e as alterações de fluorescência em virtude de Resposta de cálcio intracelular $G_{\alpha 16}$ -mediada foram medidas. Um composto ativo de acordo com esse ensaio tem uma EC_{50} de cerca de 50 μM ou menos. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm uma EC_{50} de menos de 5 cerca de 50 μM , menos de
20 cerca de 40 μM , menos de cerca de 30 μM , menos de cerca de 20 μM , menos de cerca de 10 μM , menos de cerca de 5 μM , menos de cerca de 1 μM , menos de cerca de 500 nM, menos de 300 nM ou menos de cerca de 200 nM.

Exemplo D

Ensaio de cAMP

25 Células CHO estavelmente transfectadas com HM74a humano foram cultivadas a 7.500 células/cavidade em uma lâmina com 96 cavidades em meio F12 de Hank com FBS a 10%. A lâmina foi incubada durante a noite a 37 °C e 5 % de CO_2 . Os compostos de teste foram preparados em um tampão de estimulação contendo 1X HANKS, HEPES a 20 mM, forskolina a

5 μM e IBMX a 0,25 mM. Os meios da lâmina de células foram removidos antes da adição de 30 μL dos compostos de teste. Após 30 minutos de incubação a 37 °C e 5 % CO_2 , o nível de cAMP foi avaliado usando o kit de ensaio HitHunter cAMP XS (DiscoverX, CA). As determinações de IC_{50} foram baseadas na inibição pelo composto com relação aos controles de DMSO. Um composto ativo de acordo com esse ensaio tem uma IC_{50} de cerca de 100 μM ou menos. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm uma IC_{50} de menos de cerca de 100 μM , menos de cerca de 80 μM , menos de cerca de 60 μM , menos de cerca de 40 μM , menos de cerca de 30 μM , menos de cerca de 20 μM , menos de cerca de 10 μM , menos de cerca de 5 μM , menos de cerca de 1 μM , menos de cerca de 500 nM, menos de 300 nM ou menos de cerca de 200 nM. Por exemplo, o composto de Exemplo 1 tem uma IC_{50} de 20 nM nesse ensaio.

Exemplo E

15 Ensaio de lipólise de adipócito

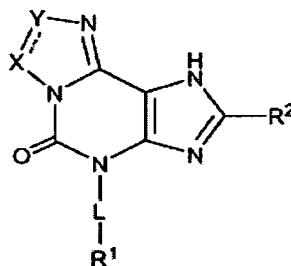
Pré-adipócitos adquiridos da Zen Bio foram colocados a $8,7 \times 10^4$ células/cavidade em lâminas com 96 cavidades, diferenciados durante 14 dias e adipócitos maduros ensaiados durante os dias 15 a 21. A maturação de adipócitos é avaliada pela presença de células redondas com grandes gotículas lipídicas no citoplasma. Após maturação, a células foram lavada e incubadas durante a noite com IBMX (100 μM) e várias concentrações de composto diluído em tampão de ensaio contendo uma concentração final de DMSO de 0,1%. Após cultura durante a noite, a concentração de glicerol nos sobrenadantes foi determinada com o Lipolysis Assay Kit adquirido da Zen-Bio. A absorbância a 540 nm é diretamente proporcional à concentração de glicerol na amostra. As determinações de IC_{50} foram baseadas na inibição pelo composto com relação aos controles de DMSO. Um composto ativo de acordo com esse ensaio tem uma IC_{50} de cerca de 10 μM ou menos. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm uma IC_{50} de

menos de cerca de 10 μM , menos de cerca de 5 μM , menos de cerca de 2 μM , menos de cerca de 1 μM , menos de cerca de 500 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, , menos de 100 nM ou menos de cerca de 50 nM. Por exemplo, o composto de Exemplo 1 tem uma IC_{50} de 100 nM nesse ensaio.

- 5 Várias modificações da invenção, além daquelas descritas aqui, serão evidentes para aqueles habilitados na técnica a partir da descrição precedente. Tais modificações também se destinam a cair dentro do escopo das reivindicações em anexo. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos de patente e publicações, citada no presente pedido é incorporada
- 10 aqui por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de Fórmula I:



I

em que:-

5 uma linha pontilhada indica uma ligação opcional;

X é N, CR^{3a}, CR^{4a}R^{5a} ou NR^{6a};

Y é N, CR^{3b}, CR^{4b}R^{5b} ou NR^{6b};

10 L é -(C₁₋₆ alquilenos)-(Q¹)_m-(C₁₋₆ alquilenos)_p-(Q²)_q-(C₁₋₆ alquilenos)_r, opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L1}, em que se m e q são ambos 1, então, p é 1;

R¹ é H, C₁₋₁₀ alquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila ou Cy, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₂₋₁₀ alquenila ou C₂₋₁₀ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{L2};

15 R² é halo, ciano, C₁ haloalquila ou acetilenila, em que a referida acetilenila é opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₁₀ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy⁴, CN, NO₂, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6} ou C(O)OR^{a6};

20 R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d, em que as referidas

C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy¹, CN, NO₂, halo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d,
 5 S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d;

R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados de H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{bl}, OC(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)R^{bl},
 10 NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, S(O)R^{bl}, S(O)NR^{cl}R^{dl}, S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl} e S(O)₂NR^{cl}R^{dl}, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy², CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{bl}, OC(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)R^{bl},
 15 NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, S(O)R^{bl}, S(O)NR^{cl}R^{dl}, S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl} e S(O)₂NR^{cl}R^{dl};

R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, Cy², C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)OR^{al}, S(O)R^{bl}, S(O)NR^{cl}R^{dl}, S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl} e
 20 S(O)₂NR^{cl}R^{dl}, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy², CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{bl}, OC(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)R^{bl}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, S(O)R^{bl}, S(O)NR^{cl}R^{dl}, S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl} e S(O)₂NR^{cl}R^{dl};

R^{L1} e R^{L2} são independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2},
 25 S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} e S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

Cy é arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR³³, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}},
 5 C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3} e S(O)₂NR^{c3R^{d3}};

Cy¹ e Cy² são independentemente selecionados de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados
 10 de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, -(L^B)_{t1}-Cy³, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4R^{d4}}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^M, OC(O)NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4}C(O)R^M, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, S(O)R^M, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^M e S(O)₂NR^{c4R^{d4}};

Cy³ e Cy⁴ são independentemente selecionados de arila,
 15 heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6R^{d6}}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6}C(O)R^{b6},
 20 NR^{c6}C(O)OR^{a6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6R^{d6}}, S(O)₂R^{b6} e S(O)₂NR^{c6R^{d6}};

Q¹ e Q² são independentemente selecionados de O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ e SO₂NH;

R^a e R^{al} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆
 25 alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e Cy², em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN,

NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5} e R^{a6} são independentemente selecionados de
 5 H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou
 10 heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, ciano, amino, halo, C₁₋₆ alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

R^b e R^{b1} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e Cy², em que as
 15 referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5},
 20 OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} e R^{b6} são independentemente selecionados de
 H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou
 25 heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, ciano, amino, halo, C₁₋₆ alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila

ou heterocicloalquila;

R^c e R^d são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e Cy^2 , em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

ou R^c e R^d , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{c1} e R^{d1} são independentemente selecionados de H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e Cy^2 , em que as referidas C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} cianoalquila, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ e $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

ou R^{c1} e R^{d1} , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos opcionalmente

substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ cianoalquila, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5},
 5 NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} e S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{c2} e R^{d2} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila
 10 e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou
 15 heterocicloalquila;

ou R^{c2} e R^{d2}, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R^{c3} e R^{d3} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila
 20 e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila,
 25 arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c3} e R^{d3}, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R^{c4} e R^{d4} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀

alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são

5 opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c4} e R^{d4}, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

10

R^{c5} e R^{d5} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são

15 opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou heterocicloalquila;

ou R^{c5} e R⁵, junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

20

R^{c6} e R^{d6} são independentemente selecionados de H, C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilalquila, em que as referidas C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila ou heterocicloalquilalquila são

25 opcionalmente substituídas por OH, amino, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila ou

heterocicloalquila;

ou R^{c6} e R^{d6} , junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um grupo heterocicloalquila de 4, 5, 6 ou 7 elementos;

L^B é C_{1-4} alquilenos opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de OH, halo, $-O-(C_{1-4}$ alquila), $-O-(C_{1-4}$ haloalquila) e amino; $t1$ é 0 ou 1; e $-O-(C_{1-4}$ haloalquila) e amino;

$t1$ é 0 ou 1; e

m , p , q e r são independentemente selecionados de 0 e 1.

10 2. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que X é N.

3. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo fato de que X é CR^{3a} .

15 4. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo fato de que X é CH.

5. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo fato de que X é C-Me.

20 6. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 caracterizado pelo fato de que Y é CR^{3b} .

7. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 -5 caracterizado pelo fato de que Y é C-Me.

25 8. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 -5 caracterizado pelo fato de que Y é N.

9. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C_{1-6}

alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ hidroxialquila, Cy¹, OR^a, SR^a, S(O)R^b, S(O)₂R^b e NR^cR^d, em que as referidas C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy¹, CN, NO₂, halo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b e S(O)₂NR^cR^d.

10. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, Cy¹, OR^a, SR^a, S(O)R^b, S(O)₂R^b e NR^cR^d, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cy¹, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, halo, OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)NR^cR^d e NR^cC(O)R^b.

11. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^{3a} e R^{3b} são independentemente selecionados de H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e C₂₋₆ haloalquila.

12. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que:

pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de Cy¹;

Cy¹ é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, -(L^B)₁-Cy, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^cR^{4a} e C(O)OR^{a4};

Cy³ é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5

substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

5 13. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^{3a} e R³ é selecionado de C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)NR^cR^d e NR^cC(O)R^b.

10 14. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é -L^A-Cy¹, em que L^A é C₁₋₃ alquilenos opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a.

15 15. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que:

20 pelo menos um de R^{3a} e R³ é selecionado de C₁₋₆ alquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é substituída por Cy¹ e opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a;

Cy¹ é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R⁷ e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R⁸;

25 R⁷ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy³ e -L^B-Cy³;

R é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^M, C(O)NR^{c4}R^{d4} e C(O)OR^{a4}; e

Cy³ é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e

heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

5 16. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que:

pelo menos um de R^{3a} e R³ é selecionado de C₁₋₆ alquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é substituída por Cy¹ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a;

10 Cy¹ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por R⁷ e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R⁸;

R⁷ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy³ e -L^B-Cy³;

15 R⁸ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{4a}, C(O)NR^{4a}R^{4a} e C(O)OR^{a4}; e

20 Cy³ é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila, C₂₋₄ alquinila, C₁₋₄ haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO₂, NR^{c6}R^{d6}, OR^{a6} e SR^{a6}.

17. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que:

25 pelo menos um de R^{3a} e R³ é selecionado de C₁₋₆ alquila, em que a referida C₁₋₆ alquila é substituída por -O-Cy² e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, OR^a e SR^a;

Cy² é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e

heterocicloalquila, cada uma substituída por 1 ou 2 R^7 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^7 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de Cy^3 e $-L^B-Cy^3$;

5 R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; 3

10 Cy^3 é selecionado de arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

15 18. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que:

pelo menos um de R^{3a} e R^{3b} é selecionado de C_{1-6} alquila, em que a referida C_{1-6} alquila é substituída por $-O-Cy^2$ e opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionado de halo, OR^a e SR^a ;

20 Cy^2 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma substituída por Cy^3 e opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 R^8 ;

R^8 é, em cada ocorrência, independentemente selecionado de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^M$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ e $C(O)OR^{a4}$; e

25 Cy^3 é selecionado de arila e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{1-4} haloalquila, arila, heteroarila, CN, NO_2 , $NR^{c6}R^{d6}$, OR^{a6} e SR^{a6} .

19. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo

de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que L é $-(C_{1-3} \text{alquila})-$.

20. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^1 é H ou C_{1-10} alquila.

21. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que $-L-R^1$ é C_{1-10} alquila.

22. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que $-L-R^1$ é C_{3-7} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN.

23. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que $-L-R^1$ é butila ou pentila.

24. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^2 é halo, ciano, C_1 haloalquila ou acetilenila.

25. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R é halo, ciano ou C_1 haloalquila.

26. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R^2 é halo ou C_1 haloalquila.

27. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que

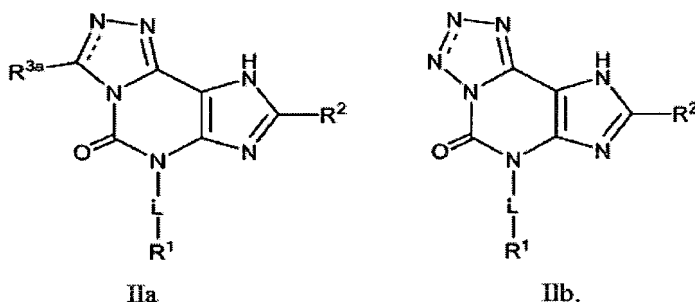
R é Br ou CF_3 .

28. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R é Br ou Cl.

5 29. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R² é Br.

30. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R² é Cl.

10 31. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ter a fórmula IIa ou IIb:



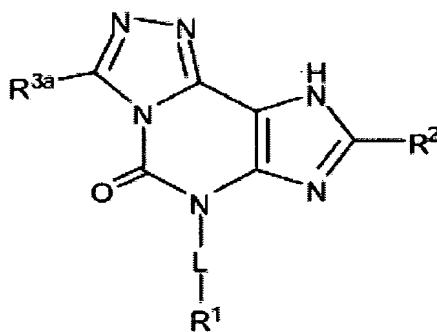
32. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 31 caracterizado pelo fato de que:

15 L é C₁₋₁₈ alquilenos;

R^{3a} é H, halo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila ou C₁₋₆ haloalquila; e

R é halo ou C₁ haloalquila.

20 33. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que ter a Fórmula IIa1:



IIa1.

34. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 33 caracterizado pelo fato de que:

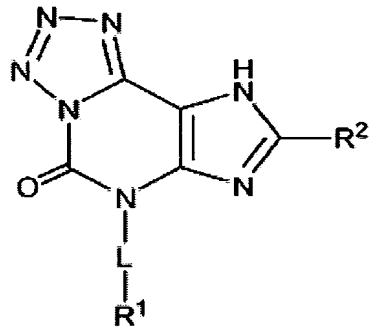
-R¹ é C₁₋₇ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN;

R² é halo ou C₁ haloalquila; e

R^{3a} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, Cy¹, OR^a, SR^a, S(O)R^b, S(O)₂R^b e NR^cR, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de Cyⁱ, C(O)NR^cR^a, C(O)OR^a, halo, OR^a, NR^cR^a, NR^cC(O)NR^cR^a e NR^cC(O)R^b.

35. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 33 caracterizado pelo fato de que -L-R¹ é C₂₋₆ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo; R² é halo; e R^{3a} é selecionado de H, C₁₋₃ alquila e C₁₋₃ haloalquila.

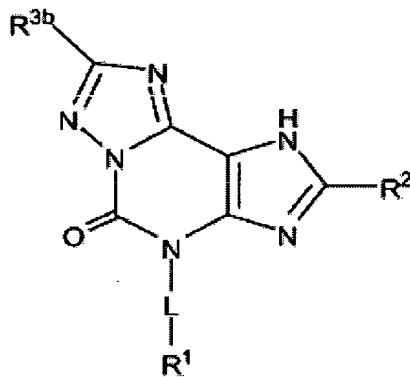
36. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que ter a Fórmula IIb1:



IIbI.

37. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 36 caracterizado pelo fato de que -L-R é C₁₋₇ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN; e R² é halo ou C₁ haloalquila.

38. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ter a Fórmula IIIa:



IIIa.

39. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 38 caracterizado pelo fato de que:

-L-R¹ é C₃₋₇ alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, cada um independentemente selecionado de halo, cicloalquila, OH e CN; R² é halo ou C₁ haloalquila; e

R^{3b} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, Cy¹, OR^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a e NR^cR^d, em que a referida C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente

selecionados de Cy^1 , $C(O)NR^cR^a$, $C(O)OR^a$, halo, OR^a , NR^cR^a , $NR^cC(O)NR^cR^a$ e $NR^cC(O)R^b$.

40. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 38 ou 39 caracterizado pelo fato de que $-L-R^1$ é C_{2-6} alquila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 halo; R^2 é halo; e R^{3b} é selecionado de H, C_{1-3} alquila e C_{1-3} haloalquila.

41. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

- 6-pentil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
 10 i]purin-5-ona;
 6-butil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
 i]purin-5-ona;
 6-butil-3-metil-8-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-
 [1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;
 15 8-bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-
 ona;
 8-bromo-6-butil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-
 ona;
 8-bromo-6-butil-3-metil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
 20 i]purin-5-ona;
 8-bromo-6-pentil-6,9-diidro-5H-tetrazol[5,1-i]purin-5-ona;
 2-bromo-4-pentil-8-fenil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
 i]purin-5-ona;
 2-bromo-8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
 25 i]purin-5-ona;
 2-bromo-4-pentil-8-piridin-4-il-1,4-diidro-5H-
 [1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
 2-bromo-4-pentil-8-piridin-3-il-1,4-diidro-5H-
 [1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

- 8-bromo-3-metil-6-pentil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;
- 8-benzil-2-bromo-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 5 2-bromo-4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 8-bromo-6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;
- 2-bromo-4-pentil-8-(trifluorometil)-1,4-diidro-5H-
- 10 [1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 8-bromo-6-pentil-3-(trifluorometil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;
- trifluoroacetato de 8-cloro-6-pentil-3-pirimidin-4-il-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;
- 15 2-cloro-8-metil-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- trifluoroacetato de 2-cloro-4-pentil-8-pirimidin-4-il-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-bromo-4-butil-1,4-
- 20 diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 8-[2-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-4-butil-2-cloro-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 2-bromo-4-butil-8-[(4-piridin-4-ilfenóxi)metil]-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona trifluoroacetato de;
- 25 4'-[(2-bromo-4-butil-5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-8-il)metóxi]bifenil-3-carbonitrila;
- trifluoroacetato de 2-bromo-4-butil-8-[(4-piridin-3-ilfenóxi)metil]-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;
- 2-bromo-4-pentil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-

ona;

2-bromo-4-butil-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
i]purin-5-ona;

5 2-cloro-8-metil-4-propil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
i]purin-5-ona;

2-bromo-8-metil-4-propil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
i]purin-5-ona;

4-butil-2-cloro-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-
i]purin-5-ona;

10 8-bromo-6-pentil-3-metil-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
i]purin-5-ona;

8-bromo-6-isobutil-6,7-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-
ona;

15 5-(8-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-6(7H)-
il)pentanonitrila;

8-bromo-6-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-diidro-5H-
[1,2,4]triazol[3,4-i]purin-5-ona;

8-bromo-6-(2-ciclo-hexiletal)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
i]purin-5-ona;

20 8-bromo-6-(3-metilbutil)-6,9-diidro-5H-[1,2,4]triazol[3,4-
i]purin-5-ona;

2-bromo-8-metil-4-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4-diidro-5H-
[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

25 2-bromo-8-metil-4-(5,5,5-trifluoropentil)-1,4-diidro-5H-
[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-8-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1,4-diidro-5H-
[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-4-(4-fluorobutil)-8-metil-1,4-diidro-5H-
[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-4-(5-fluoropentil)-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-4-(3-fluoropropil)-8-metil-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

5 bromo-4-butil-8-(4-metóxfenil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-4-butil-8-(4-hidróxfenil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

10 2-bromo-4-butil-8-(4-metoxibenzil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona;

2-bromo-4-butil-8-(4-hidroxibenzil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona; e

2-bromo-4-butil-8-(metoximetil)-1,4-diidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-i]purin-5-ona.

15 42. Composição, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 41 e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

43. Método de modulação do receptor HM74a caracterizado pelo fato de compreender contato do referido receptor HM74a com um
20 composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 41.

44. Método de acordo com a reivindicação 43 caracterizado pelo fato de que a referida modulação é agonismo.

45. Método de tratamento de uma doença em um paciente em que a referida doença está associada ao receptor HM74a caracterizado pelo
25 fato de compreender administração, ao referido paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 41.

46. Método de acordo com a reivindicação 45 caracterizado pelo fato de que a referida doença está associada a níveis elevados de FFAs

no plasma.

47. Método de acordo com a reivindicação 46 caracterizado pelo fato de que a referida doença é dislipidemia, lipodistrofia associada à terapia anti-retroviral (HAART) altamente ativa, resistência à insulina, diabetes, síndrome metabólica, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, derrame, obesidade, índice de massa corporal elevado (BMI), circunferência elevada da cintura, doença do fígado gorduroso não alcoólico, esteatose hepática ou hipertensão.

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE
ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE
MODULAÇÃO DO RECEPTOR E DE TRATAMENTO DE UMA
5 DOENÇA”

A presente invenção se refere a derivados de purinona os quais são agonistas do receptor HM74a. Ainda proporcionadas são composições e métodos de usando os compostos aqui e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de doenças.