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

(21) BR 112020007593-0 A2

(22) Data do Depósito: 17/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/09/2020

(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS POR GRUPOS HIDRÓXI TERCIÁRIOS COMO INIBIDORES DE PI3K-GAMA

(51) Int. Cl.: C07D 487/04; A61P 25/28; A61P 35/00; A61K 31/4985; A61K 31/495.

(30) Prioridade Unionista: 05/09/2018 US 62/727,316; 18/10/2017 US 62/574,057; 21/12/2017 US 62/608,897.

(71) Depositante(es): INCYTE CORPORATION.

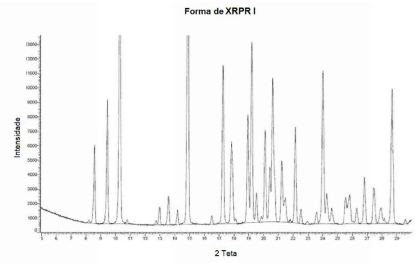
(72) Inventor(es): BRENT DOUTY; ANDREW W. BUESKING; DAVID M. BURNS; ANDREW P. COMBS; NIKOO FALAHATPISHEH; RAVI KUMAR JALLURI; DANIEL LEVY; PADMAJA POLAM; LIXIN SHAO; STACEY SHEPARD; ARTEM SHVARTSBART; RICHARD B. SPARKS; EDDY W. YUE.

(86) Pedido PCT: PCT US2018056311 de 17/10/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/079469 de 25/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 16/04/2020

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



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS POR GRUPOS HIDRÓXI TERCIÁRIOS COMO INIBIDORES DE PI3K-GAMA".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção fornece compostos de álcool terciários que modulam a atividade de fosfoinositida 3-quinases-gama (PI3Kγ) e são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade de PI3Kγ que incluem, por exemplo, doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

FUNDAMENTOS

[002] As fosfoinositida 3-quinases (PI3Ks) pertencem a uma grande família de quinases de sinalização de lipídeo que fosforilam fosfoinositidas na posição D3 do anel de inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3Ks são divididas em três classes (classe I, II e III) de acordo com sua estrutura, regulação e especificidade de substrato. PI3Ks da classe I, que incluem PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ e PI3Kδ, são uma família de quinases de lipídeo e proteína de especificidade dupla que catalizam a fosforilação de fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP_2) que origina fosfatidilinosito-3,4,5-trisfosfato (PIP_3). PIP_3 funciona como um segundo mensageiro que controla diversos processos celulares que incluem crescimento, sobrevivência, adesão e migração. Todas as quatro isoformas de PI3K de classe I existem como heterodímeros compostos por uma subunidade catalítica (p110) e uma subunidade reguladora fortemente associada que controla sua expressão, ativação e localização subcelular. PI3Kα, PI3Kβ, e PI3Kδ se associam a uma subunidade reguladora conhecida como p85 e são ativadas por fatores de crescimento e citocinas através de um mecanismo dependente de tirosina quinase (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), enquanto PI3Kγ se associa a duas subuni-

dades reguladoras (p101 e p84) e sua ativação é acionada pela ativação de receptores acoplados à proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα e PI3Kβ são ubiquamente expressas. Por outro lado, PI3Kγ e PI3Kδ são predominantemente expressas em leucócitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

[003] Expressão de PI3Kγ está restrita principalmente ao sistema hematopoiético, embora também possa ser detectada em nível inferior no endotélio, coração e cérebro. Camundongos de knockout de PI3Kγ ou mortos de knockin de quinase são normais e férteis e não apresentam nenhum fenótipo adverso explícito. Análise no nível celular indica que PI3Kγ é necessária para produção de PtdINs (3,4,5)P3 induzida por ligante GPCR, quimiotaxia e explosão respiratória em neutrófilos. Macrófagos de PI3Kγ nula e célula dendrítica exibem migração reduzida com relação a vários quimioatraentes. Células T deficientes em PI3Kγ mostram produção de citocina limitada em resposta ao estímulo anti-CD3 ou de Con A. PI3Kγ que trabalha a jusante de receptor de adenosina A3A é importante para a desgranulação prolongada de mastócitos induzida por reticulação de FCεRI com IgE. PI3Kγ também é essencial para a sobrevivência de eosinófilas (Ruckle et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918)

[004] Dado seu padrão de expressão único e funções celulares, o papel potencial de PI3Kγ em vários modelos de doença autoimune e inflamatória foi investigado com ferramentas genéticas e farmacológicas. Em modelos de asma e alergia, camundongos PI3Kγ$^{-/-}$ ou camundongos tratados com inibidor de PI3Kγ mostraram uma capacidade defeituosa em montar reações de hipersensibilidade por contato e hipersensibilidade do tipo atrasada. Nestes modelos, PI3Kγ se mostrou importante para recrutamento de neutrófilos e eosinofoílas em vias respiratórias e desgranulação de mastócitos (consultar por exemplo

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

[005] Em dois diferentes modelos de pancreatite aguda, a ablação genética de PI3Kγ necroseficativamente o grau de lesão/necrose de célula acinar e infiltração de neutrófilo sem nenhum impacto sobre a função secreta de alvéolos pancreáticos isolados (Lupia et al., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). Camundongos PI3Kγ$^{-/-}$ estavam muito protegidos em quatro diferentes modelos de artrite reumatoide (CIA, α-CII-IA, transferência de soro K/BxN e TNF transgênico) e inibição de PI3Kγ suprimiu a progressão de inflamação de articulação e dano nos modelos CIA e α-CII-IA (consultar por exemplo, Camps et al., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis et al., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., FASB J., 2009, 4288-4298). No modelo de camundongo MRL-lpr de lúpus eritematoso sistemático humano, inibição de PI3Kγ reduziu glomerulonefrite e prolongou o tempo de vida (Barber et al., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

[006] Há uma evidência que sugere que a inflamação crônica devido à infiltração por células derivadas de mieloide é um componente importante na progressão de doenças de neurodegeneração, tais como mal de Alzheimer (AD) (Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury et al., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). Alinhado com essa sugestão, a inibição de PI3Kγ atenuou o acúmulo induzido por Aβ(1-40) de astrócitos ativados e micróglia no hipocampo e evitou os défices cognitivos induzidos por peptídeo e disfunção sináptica em um modelo de camundongo de AD (Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). Deficiência ou inibição de PI3Kγ também atrasou o início e aliviou sintomas em encefalomielite autoimune experimental em camundongos, um modelo de camundon-

go de esclerose múltipla humana, que é outra forma de doença de neurodegeneração (consultar, por exemplo, Rodrigues et al., J. Neuroimmunol. 2010, 222, 90-94; Berod et al., Euro. J. Immunol. 2011, 41, 833-844; Comerford et al., PLOS one, 2012, 7, e45095; Li et al., Neuroscience, 2013, 253, 89-99).

[007] Inflamação crônica foi formalmente reconhecida como um dos marcos para diversos tipos diferentes de cânceres. Consequentemente, os fármacos anti-inflamatórios seletivos representam uma classe inovadora de terapias anticâncer (Hanahan e Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674). Visto que PI3Kγ é relatado por mediar vários processos inflamatórios, seu papel como um alvo de oncologia imunológica também foi investigado. Um estudo recente relatou que a deficiência de PI3Kγ suprimiu o crescimento de tumor nos modelos singênicos de câncer pulmonar, câncer pancreático e melanoma (LLC, PAN02 e B16). Deficiência ou inibição de PI3Kγ também inibiu o crescimento de tumor em um modelo de câncer de mama espontâneo (Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Um estudo adicional relatou que a deficiência de PI3Kγ poderia amenizar a inflamação e o crescimento de tumor em camundongos que têm câncer de cólon associado a colite, (Gonzalez-Garcia et al., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384). A análise mecanística detalhada indica que a infiltração de tumor por células mieloides $CD11b^+$ pode causar inflamação protumorigênica em sítios de tumor e PI3Kγ nas células mieloides é importante na mediação de sinalização de vários quimioatraentes na colocação das células no tumor (Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Outros estudos sugerem que PI3Kγ também é necessário para a diferenciação de células mieloides virgens em macrófagos M2 em sítios de tumor. Macrófagos M2 promovem crescimento e progressão de tumor secretando-se fatores imunossupressores tal como arginase 1, que elimina o microambiente tumoral de arginina, desse modo, se estimula a morte

de célula T e inibição de célula NK (Schmidt et al., Cancer Res. 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda et al., Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstact 3650)).

[008] Adicionalmente ao seu potencial papel no estímulo de microambiente protumorigênico, PI3Kγ pode ter um papel direto nas células de câncer. Relata-se que PI3Kγ é necessária para sinalização do oncogene vGPCR codificado de herpevírus associado ao sarcoma de Kaposi e crescimento tumoral em um modelo de camundongo de sarcoma (Martin et al., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813). Sugeriu-se também que PI3Kγ era necessária para crescimento de células T-ALL (Subramanjam et al., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472), PDAC e HCC (Falasca e Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10). Além disso, em um pesquisa de mutações de acionador em câncer pancreático, se constatou que o gene de PI3Kγ contém a mutação de acionamento de segunda maior pontuação prevista (R839C) dentre o conjunto de genes não identificados anteriormente como um acionador em câncer pancreático (Carter et al., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587).

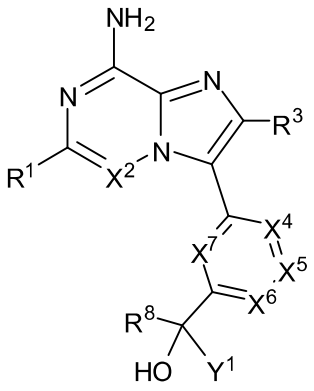
[009] Finalmente, também se relatou que a deficiência de PI3Kγ oferece proteção aos animais experimentais em diferentes modelos de doença cardiovascular. Por exemplo, a falta de PI3Kγ reduziria a contração de músculo liso evocada por angiotensão e, portanto, protegeria os camundongos da hipertensão induzida por angiotensão (Vecchione et al., J. Exp. Med. 2005, 201, 1217-1228). Em modelos de infarto do miocárdio rigorosos em animal, a inibição de PI3Kγ forneceu proteção cardíaca potente, o que reduz o desenvolvimento de infarto e preserva a função miocárdica (Doukas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 19866-19871).

[010] Por essas razões, há uma necessidade em desenvolver novos inibidores de PI3Kγ que podem ser usados para o tratamento de

doenças, tais como câncer, distúrbios autoimunes, e doenças inflamatórias e cardíacas. Este pedido é direcionado à essa necessidade e outras.

SUMÁRIO

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



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que membros constituintes são definidos no presente documento.

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

[013] A presente invenção fornece adicionalmente métodos para inibir uma atividade de PI3Kγ quinase que compreendem colocar a quinase em contato com um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[014] A presente invenção fornece adicionalmente métodos para tratar uma doença ou um distúrbio associado à expressão ou atividade de PI3Kγ quinase anormal em um paciente administrando-se ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[015] A presente invenção fornece adicionalmente um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em qualquer um dos métodos descritos no presente documen-

to.

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

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[017] A Figura 1 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina I do Exemplo P1.

[018] A Figura 2 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina I do Exemplo P1.

[019] A Figura 3 mostra os resultados de um experimento de TGA para a Forma cristalina I do Exemplo P1.

[020] A Figura 4 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina II do Exemplo P2.

[021] A Figura 5 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina II do Exemplo P2.

[022] A Figura 6 mostra os resultados de um experimento de TGA para a Forma cristalina II do Exemplo P2.

[023] A Figura 7 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina III no Exemplo P3.

[024] A Figura 8 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina III do Exemplo P3.

[025] A Figura 9 mostra os resultados de um experimento de TGA para a Forma cristalina III do Exemplo P3.

[026] A Figura 10 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina I do Exemplo P4.

[027] A Figura 11 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina I do Exemplo P4.

[028] A Figura 12 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina I do Exemplo P5.

[029] A Figura 13 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina I do Exemplo P5.

[030] A Figura 14 mostra um padrão de XRPD para a Forma cristalina II do Exemplo P6.

[031] A Figura 15 mostra os resultados de um experimento de DSC para a Forma cristalina II do Exemplo P6.

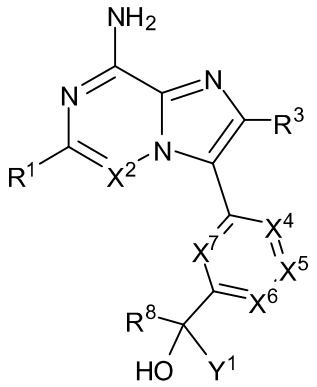
[032] A Figura 16A mostra uma unidade cristalina assimétrica do sal de ácido bromídrico, forma de solvente de metanol do Exemplo P7, com elipsoides térmicos estabelecidos no nível de probabilidade de 30%.

[033] A Figura 16B mostra uma unidade cristalina do sal de ácido bromídrico do Exemplo P7, com elipsoides térmicos estabelecidos no nível de probabilidade de 30%.

DESCRIÇÃO DETALHADA

COMPOSTOS

[034] O presente pedido fornece, entre outros, compostos de Fórmula (I):



[035] ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; em que:

[036] X^2 é N ou CR^2;

[037] X^4 é N ou CR^4;

[038] X^5 é N ou CR^5;

[039] X^6 é N ou CR^6;

[040] X^7 é N ou CR^7;

[041] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[042] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[043] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^b independentemente selecionados;

[044] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino,

C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[045] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[046] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[047] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[048] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[049] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[050] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, hete-

rocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[051] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[052] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN,

NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[053] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[054] ou dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[055] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[056] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independen-

temente selecionados;

[057] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[058] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

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

[060] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[061] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN,

NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[062] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[063] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 mem-

bros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[064] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[065] Em algumas modalidades:

[066] X^2 é N ou CR^2;

[067] X^4 é N ou CR^4;

[068] X^5 é N ou CR^5;

[069] X^6 é N ou CR^6;

[070] X^7 é N ou CR^7;

[071] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[072] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[073] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[074] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, CD_3, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alqui-

lsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[075] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[076] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente

com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[077] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[078] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[079] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[080] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} al-

quila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[081] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[082] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$,

$OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[083] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[084] ou dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[085] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo,

C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[086] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[087] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[088] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[089] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2,

CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[090] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[091] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$,

$OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[092] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[093] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$,

$C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[094] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[095] Em algumas modalidades:

[096] X^2 é N ou CR^2;

[097] X^4 é N ou CR^4;

[098] X^5 é N ou CR^5;

[099] X^6 é N ou CR^6;

[0100] X^7 é N ou CR^7;

[0101] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0102] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é seleci-

onado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[0103] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0104] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, CD_3, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} al-

quil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0105] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0106] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo ari-

la, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0107] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0108] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0109] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0110] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-}

$_6$ alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0111] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0112] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$,

$C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0113] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0114] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN,

NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0115] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0116] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 mem-

bros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0117] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0118] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquil-

carbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0119] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0120] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6}

alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0121] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0122] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7}

cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[0123] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0124] Em algumas modalidades:

[0125] X^2 é N ou CR^2;

[0126] X^4 é N ou CR^4;

[0127] X^5 é N ou CR^5;

[0128] X^6 é N ou CR^6;

[0129] X^7 é N ou CR^7;

[0130] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0131] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[0132] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com

4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0133] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} al-

quil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0134] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0135] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0136] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com

4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0137] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0138] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0139] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0140] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a

10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0141] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila,

heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0142] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0143] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$,

$B(OR^e)_2$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0144] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0145] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, -

$P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0146] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0147] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0148] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0149] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é,

cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0150] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0151] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[0152] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0153] Em algumas modalidades:

[0154] X^2 é N ou CR^2;

[0155] X^4 é N ou CR^4;

[0156] X^5 é N ou CR^5;

[0157] X^6 é N ou CR^6;

[0158] X^7 é N ou CR^7;

[0159] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0160] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[0161] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$,

$C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0162] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3,

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

[0163] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0164] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0165] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0166] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0167] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ci-

ano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0168] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0169] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$,

$C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0170] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0171] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10

membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0172] ou dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0173] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e

heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0174] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0175] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-74} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1,

2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0176] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0177] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0178] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a

C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0179] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0180] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 mem-

bros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0181] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[0182] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 mem-

bros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0183] Em algumas modalidades:

[0184] X^2 é N ou CR^2;

[0185] X^4 é N ou CR^4;

[0186] X^5 é N ou CR^5;

[0187] X^6 é N ou CR^6;

[0188] X^7 é N ou CR^7;

[0189] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0190] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl;

[0191] R^1 é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10

membros-C_{1-4} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0192] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino, e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0193] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2,

$C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0194] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0195] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0196] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0197] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, hete-

rocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0198] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e hete-

rocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0199] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0200] ou dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0201] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$,

$S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0202] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-;

[0203] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino; e

[0204] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} al-

quila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-.

[0205] Em algumas modalidades:

[0206] X^2 é N ou CR^2;

[0207] X^4 é N ou CR^4;

[0208] X^5 é N ou CR^5;

[0209] X^6 é N ou CR^6;

[0210] X^7 é N ou CR^7;

[0211] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0212] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[0213] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0214] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente

selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0215] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-}

$_{10}$ cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0216] ou quaisquer dois substituintes R^4, R^5, R^6 e R^7, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0217] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0218] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0219] cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0220] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10

membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0221] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0222] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo,

C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0223] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0224] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0225] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^e é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0226] cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0227] cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0228] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ci-

ano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0229] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0230] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$,

$NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0231] cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

[0232] cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$,

$NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

[0233] cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0234] Em algumas modalidades:

[0235] X^2 é N ou CR^2;

[0236] X^4 é N ou CR^4;

[0237] X^5 é N ou CR^5;

[0238] X^6 é N ou CR^6;

[0239] X^7 é N ou CR^7;

[0240] desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

[0241] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl;

[0242] R^1 é independentemente selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6}

alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0243] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino,

C_{1-6} alquilaminocarbonilamino, e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0244] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0245] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0246] cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

[0247] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6}

alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0248] cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^b é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0249] cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0250] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d

independentemente selecionados;

[0251] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-4} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0252] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-;

[0253] cada R^h é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, car-

bamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino; e

[0254] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-.

[0255] Em algumas modalidades, X^2 é N

[0256] Em algumas modalidades, X^2 é CR^2.

[0257] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0258] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado dentre H, D e C_{1-6} alquila.

[0259] Em algumas modalidades, R^2 é H.

[0260] Em algumas modalidades, X^2 é N ou CH.

[0261] Em algumas modalidades, R^3 é H ou D.

[0262] Em algumas modalidades, R^3 é H.

[0263] Em algumas modalidades, X^4 é CR^4.

[0264] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0265] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre H, D, halo e C_{1-6} alquila.

[0266] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre H, D, fluoro, metila e CD_3.

[0267] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre H, fluo-

ro, metila e CD_3.

[0268] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre H, fluoro e metila.

[0269] Em algumas modalidades, X^4 é N.

[0270] Em algumas modalidades, X^5 é CR^5.

[0271] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0272] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado dentre H, D e C_{1-6} alquila.

[0273] Em algumas modalidades, R^5 é H.

[0274] Em algumas modalidades, X^5 é N.

[0275] Em algumas modalidades, X^5 é N ou CH.

[0276] Em algumas modalidades, X^6 é CR^6.

[0277] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0278] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado dentre H, D e halo.

[0279] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado dentre H e halo.

[0280] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado dentre H e fluoro.

[0281] Em algumas modalidades, X^6 é N.

[0282] Em algumas modalidades, X^7 é CR^7.

[0283] Em algumas modalidades, R^7 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0284] Em algumas modalidades, R^7 é selecionado dentre H, D e C_{1-6} alquila.

[0285] Em algumas modalidades, R^7 é H.

[0286] Em algumas modalidades, X^7 é N.

[0287] Em algumas modalidades, X^7 é N ou CH.

[0288] Em algumas modalidades, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OR^a, e SR^a, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados.

[0289] Em algumas modalidades, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, halo, CN, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[0290] Em algumas modalidades, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila.

[0291] Em algumas modalidades, R^2, R^3, R^5, e R^7 são, cada um, H.

[0292] Em algumas modalidades, R^3, R^5, e R^7 são, cada um, H.

[0293] Em algumas modalidades, quaisquer dois substituintes R^4, R^5, e R^6, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0294] Em algumas modalidades, R^1 é opcionalmente substituído por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados

[0295] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila

com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0296] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0297] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 5 a 6 membros, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0298] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 6 membros, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0299] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente

selecionados.

[0300] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila, em que a fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0301] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, isoxazol-5-ilmetila, tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidro-2H-piran-4-ila, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ila, em que a dita isoxazol-5-ilmetila, tetra-hidrofuran-3-ila e tetra-hidro-2H-piran-4-ila são, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre metila, trifluorometila e ciclopropila, e em que a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0302] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0303] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, meti-

la, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila, em que a fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0304] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila, em que a fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, isoxazol-5-ilmetila, tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidro-2H-piran-4-ila, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ila, em que a dita isoxazol-5-ilmetila, tetra-hidrofuran-3-ila e tetra-hidro-2H-piran-4-ila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre metila, trifluorometila e ciclopropila, e em que a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0305] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila, 1,2,4-triazol-1-ila e piperidin-1-ila, em que a fenila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila, 1,2,4-triazol-1-ila e piperidin-1-ila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, e isoxazol-

5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0306] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila e 1,2,4-triazol-1-ila, em que a fenila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila e 1,2,4-triazol-1-ila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

[0307] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-5-ila), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-fluorobenzamida-3-ila, 2-ciclopropiltiazol-5-ila, 5-metoxitiazol-2-ila, 2-(hidroximetil)piridin-4-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, 2-metiloxazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-3-ila, 2-metoxipiridin-3-ila, 2-metiltiazol-5-ila, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ila, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 6-(hidroximetil)piridin-3-ila, 3-metil-1H-pirazol-4-ila, 3-metilisoxazol-5-ila, 1H-1,2,4-triazol-1-ila, 4-cianopiperidin-1-ila, 4-hidroxipiperidin-1-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, 1-(hidroximetil)cicloprop-2-ila, 1-(etoxicarbonil)cicloprop-2-ila, 1-(N-metilaminocarbonil)cicloprop-2-ila, 1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloprop-2-ila e 1-(N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil)cicloprop-2-ila.

[0308] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-5-ila),

$C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-fluorobenzamida-3-ila, 2-ciclopropiltiazol-5-ila, 5-metoxitiazol-2-ila, 2-(hidroximetil)piridin-4-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, 2-metiloxazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-3-ila, 2-metoxipiridin-3-ila, 2-metiltiazol-5-ila, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ila, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 6-(hidroximetil)piridin-3-ila, 3-metil-1H-pirazol-4-ila, 3-metilisoxazol-5-ila, 1H-1,2,4-triazol-1-ila, 3-ciclopropiltetra-hidrofuran-3-ila, 2,3-dimetiltetra-hidrofuran-3-ila, 4-(trifluorometil)tetra-hidro-2H-piran-4-ila e 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ila.

[0309] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-5-ila), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-fluorobenzamida-3-ila, 2-ciclopropiltiazol-5-ila, 5-metoxitiazol-2-ila, 2-(hidroximetil)piridin-4-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, 2-metiloxazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-3-ila, 2-metoxipiridin-3-ila, 2-metiltiazol-5-ila, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ila, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 6-(hidroximetil)piridin-3-ila, 3-metil-1H-pirazol-4-ila, 3-metilisoxazol-5-ila e 1H-1,2,4-triazol-1-ila.

[0310] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, e $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$,.

[0311] Em algumas modalidades, R^1 é CF_3.

[0312] Em algumas modalidades, R^1 é $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

[0313] Em algumas modalidades, Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é F, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados.

[0314] Em algumas modalidades, Y^1 é selecionado dentre CF_3,

CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y^2, CCl_2Y^2, CFH_2, $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ e $CCl(Y^2)_2$.

[0315] Em algumas modalidades, Y^1 é selecionado dentre CF_3, CF_2H, CF_2Y^2, CFH_2, $CFHY^2$ e $CF(Y^2)_2$.

[0316] Em algumas modalidades, Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é F.

[0317] Em algumas modalidades, Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é Cl.

[0318] Em algumas modalidades, Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3.

[0319] Em algumas modalidades, Y^1 é CF_3.

[0320] Em algumas modalidades, Y^1 é CH_2F.

[0321] Em algumas modalidades, Y^1 é CHF_2.

[0322] Em algumas modalidades, Y^1 é CF_2CF_3.

[0323] Em algumas modalidades, Y^2 é selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila.

[0324] Em algumas modalidades, Y^2 é selecionado dentre halo e C_{1-6} haloalquila.

[0325] Em algumas modalidades, pelo menos um dentre R^1 e Y^1 é CF_3.

[0326] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, e $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, e Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3.

[0327] Em algumas modalidades, R^1 é selecionado dentre H, metila, e CF_3, e Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3.

[0328] Em algumas modalidades, R^1 é CF_3 e Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3.

[0329] Em algumas modalidades, R^1 é $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ e Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3.

[0330] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, D,

C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, e $C(O)NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0331] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0332] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros e $C(O)NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0333] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 inde-

pendentemente selecionados.

[0334] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, e $C(O)NH_2$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 4 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0335] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 4 a 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 4 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0336] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e $C(O)NH_2$, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0337] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0338] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 2-aminoetila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, 1-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxpropila, ciclopropila, 1-metil-1H-tetrazol-5-ila e aminocarbonila.

[0339] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 2-aminoetila, 2-(N-

metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, 1-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxpropila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila.

[0340] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-aminoetila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila, 1-metil-1H-tetrazol-5-ila e aminocarbonila.

[0341] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-aminoetila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila.

[0342] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila, 1-metil-1H-tetrazol-5-ila e aminocarbonila.

[0343] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila.

[0344] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila, 1-metil-1H-tetrazol-5-ila e aminocarbonila.

[0345] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila.

[0346] Em algumas modalidades, Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes halo independentemente selecionados.

[0347] Em algumas modalidades, Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou

heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre Cl e F.

[0348] Em algumas modalidades, Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre Cl e F.

[0349] Em algumas modalidades, Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo 2-fluorociclopentila.

[0350] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquil-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquil-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-3} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados.

[0351] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, e NR^kR^k, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 4 a 6 membros de R^9 é, cada uma,

opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^q independentemente selecionados.

[0352] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k, e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados.

[0353] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k, e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^q independentemente selecionados.

[0354] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, OR^k, e NR^kR^k.

[0355] Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente selecionado dentre metila, OH, N-metilamino e N-(tetra-hidropiran-4-il)amino.

[0356] Em algumas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0357] Em algumas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-

e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0358] Em algumas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados.

[0359] Em algumas modalidades, cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila.

[0360] Em algumas modalidades, cada R^a é H.

[0361] Em algumas modalidades, cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados.

[0362] Em algumas modalidades, cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$,

$C(O)OR^c$, e NR^cR^c, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, e heterocicloalquila com 4 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados.

[0363] Em algumas modalidades, cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, OR^c e $C(O)NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados dentre D, C_{1-6} alquila e OH; e cada grupo R^c é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

[0364] Em algumas modalidades, cada R^b é independentemente selecionado dentre fluoro, metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$, ciclopropila e 3-metilisoxazol-5-ila.

[0365] Em algumas modalidades:

[0366] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0367] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila

com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados; e

[0368] cada R^f é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[0369] Em algumas modalidades, cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída

por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados; e cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e di(C_{1-6} alquil)amino.

[0370] Em algumas modalidades, cada grupo R^c é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila; e cada R^d é independentemente selecionado dentre D, C_{1-6} alquila e OH.

[0371] Em algumas modalidades, dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados.

[0372] Em algumas modalidades, dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados.

[0373] Em algumas modalidades, dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados.

[0374] Em algumas modalidades, dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados dentre D e C_{1-6} alquila.

[0375] Em algumas modalidades, dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por metila.

[0376] Em algumas modalidades:

[0377] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0378] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-

, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados; e

[0379] cada R^n é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[0380] Em algumas modalidades:

[0381] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados; e

[0382] cada R^q é independentemente selecionado halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6}

alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila e di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila.

[0383] Em algumas modalidades, cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos C_{1-6} alquila independentemente selecionados.

[0384] Em algumas modalidades:

[0385] X^2 é N ou CR^2;

[0386] X^4 é N ou CR^4;

[0387] X^5 é N ou CR^5;

[0388] X^6 é N ou CR^6;

[0389] X^7 é N ou CR^7;

[0390] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é F;

[0391] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0392] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^a, e SR^a, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{1-6} haloalquila de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0393] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6}

alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0394] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos R^9 independentemente selecionados;

[0395] cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k, e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0396] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0397] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0398] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo,

C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0399] cada R^e é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila;

[0400] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-;

[0401] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila

com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[0402] Em algumas modalidades:

[0403] X^2 é N ou CR^2;

[0404] X^4 é CR^4;

[0405] X^5 é CR^5 ou N;

[0406] X^6 é N ou CR^6;

[0407] X^7 é CR^7;

[0408] Y^1 é uma C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

[0409] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{5-10} heteroarila com membros, C_{5-10} heteroarila com membros-C_{1-6} alquila-, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{5-10} heteroarila com membros, C_{5-10} heteroarila com membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados,

[0410] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

[0411] ou Y^1 e R^8 formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; e

[0412] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{5-10} heteroarila com membros, C_{5-10} heteroarila membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{5-10} heteroarila com membros, C_{5-10} heteroarila com membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0413] Em algumas modalidades:

[0414] X^2 é N ou CR^2;

[0415] X^4 é CR^4;

[0416] X^5 é CH ou N;

[0417] X^6 é N ou CR^6;

[0418] X^7 é CH;

[0419] Y^1 é CF_3, CF_2H, CFH_2, CF_2CF_3, $CFHY^2$ ou $CF(Y^2)_2$;

[0420] Y^2 é D ou C_{1-6} alquila;

[0421] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0422] ou Y^1 e R^8 formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

[0423] R^2 é H;

[0424] R^3 é H;

[0425] R^4 é H ou halo;

[0426] R^6 é H ou halo; e

[0427] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

[0428] Em algumas modalidades:

[0429] X^2 é N ou CR^2;

[0430] X^4 é CR^4;

[0431] X^5 é N ou CR^5;

[0432] X^6 é N ou CR^6;

[0433] X^7 é CR^7;

[0434] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0435] R^2 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0436] R^3 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0437] R^4 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0438] R^5 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0439] R^6 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0440] R^7 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} haloalquila;

[0441] R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0442] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é independente-

mente selecionado dentre Cl e F;

[0443] R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

[0444] Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre Cl e F;

[0445] cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquil-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquil-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-3} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila- de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0446] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-,

C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0447] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0448] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, ami-

nocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^d é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

[0449] cada R^f é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

[0450] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q indepen-

dentemente selecionados;

[0451] cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^q é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados; e

[0452] cada R^n é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonila-

mino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

[0453] Em algumas modalidades:

[0454] X^2 é N ou CR^2;

[0455] X^4 é CR^4;

[0456] X^5 é N ou CR^5;

[0457] X^6 é N ou CR^6;

[0458] X^7 é CR^7;

[0459] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0460] R^2 é H;

[0461] R^3 é H;

[0462] R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

[0463] R^5 é H;

[0464] R^6 é H ou halo;

[0465] R^7 é H;

[0466] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, heteroarila com 5 a 6 membros, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0467] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

[0468] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

[0469] Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é

opcionalmente substituído por 1 ou 2 F;

[0470] cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k, e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0471] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0472] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, fenila, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0473] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0474] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e di(C_{1-6} alquil)amino;

[0475] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados; e

[0476] cada R^q é independentemente selecionado halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila e di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila.

[0477] Em algumas modalidades:

[0478] X^2 é N ou CR^2;

[0479] X^4 é CR^4;

[0480] X^5 é N ou CR^5;

[0481] X^6 é N ou CR^6;

[0482] X^7 é CR^7;

[0483] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0484] R^2 é H;

[0485] R^3 é H;

[0486] R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

[0487] R^5 é H;

[0488] R^6 é H ou halo;

[0489] R^7 é H;

[0490] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila; em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0491] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

[0492] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

[0493] Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído por um F;

[0494] cada R^9 é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, OR^k, e NR^kR^k;

[0495] cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH;

[0496] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, OR^c e $C(O)NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0497] cada R^c grupo é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0498] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, C_{1-6} alquila e OH; e

[0499] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 mem-

bros de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos C_{1-6} alquila independentemente selecionados.

[0500] Em algumas modalidades:

[0501] X^2 é N ou CR^2;

[0502] X^4 é CR^4;

[0503] X^5 é N ou CR^5;

[0504] X^6 é N ou CR^6;

[0505] X^7 é CR^7;

[0506] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0507] R^2 é H;

[0508] R^3 é H;

[0509] R^4 é H, F ou metila;

[0510] R^5 é H;

[0511] R^6 é H ou F;

[0512] R^7 é H;

[0513] Y^1 é CF_3, CHF_2, CH_2F ou CF_2CF_3;

[0514] R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila, em que a fenila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila e 1,2,4-triazolila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0515] R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila;

[0516] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de 2-flourociclopentila;

[0517] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, metila, 2-hidróxi-2-metilpropila e (3-metilisoxazol-5-il)metila; e

[0518] cada R^b é independentemente selecionado dentre fluoro,

metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$ e ciclopropila.

[0519] Em algumas modalidades:

[0520] X^2 é N ou CR^2;

[0521] X^4 é CR^4;

[0522] X^5 é N ou CR^5;

[0523] X^6 é N ou CR^6;

[0524] X^7 é CR^7;

[0525] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0526] R^2 é H;

[0527] R^3 é H;

[0528] R^4 é H, F ou metila;

[0529] R^5 é H;

[0530] R^6 é H ou F;

[0531] R^7 é H;

[0532] Y^1 é CF_3, CHF_2, CH_2F ou CF_2CF_3;

[0533] R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila e 1,2,4-triazol-1-ila, em que a fenila, tiazol-5-ila, tiazol-2-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, pirimidin-5-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, isoxazol-5-ila e 1,2,4-triazol-1-ila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0534] R^8 é selecionado dentre H, metila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila;

[0535] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de 2-flourociclopentila;

[0536] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, metila, 2-hidróxi-2-metilpropila e (3-metilisoxazol-5-il)metila; e

[0537] cada R^b é independentemente selecionado dentre fluoro, metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$ e ciclopropila.

[0538] Em algumas modalidades:

[0539] X^2 é N ou CR^2;

[0540] X^4 é CR^4;

[0541] X^5 é N ou CR^5;

[0542] X^6 é N ou CR^6;

[0543] X^7 é CR^7;

[0544] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0545] R^2 é H;

[0546] R^3 é H;

[0547] R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

[0548] R^5 é H;

[0549] R^6 é H ou halo;

[0550] R^7 é H;

[0551] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 5 a 6 membros, $C(O)NR^aR^a$, e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 a 6 membros e heterocicloalquila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0552] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

[0553] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

[0554] Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 F;

[0555] cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k, e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

[0556] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0557] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0558] cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0559] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo,

C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e di(C_{1-6} alquil)amino;

[0560] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 a 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados; e

[0561] cada R^q é independentemente selecionado halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila e di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila.

[0562] Em algumas modalidades:

[0563] X^2 é N ou CR^2;

[0564] X^4 é CR^4;

[0565] X^5 é N ou CR^5;

[0566] X^6 é N ou CR^6;

[0567] X^7 é CR^7;

[0568] em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 são N;

[0569] R^2 é H;

[0570] R^3 é H;

[0571] R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

[0572] R^5 é H;

[0573] R^6 é H ou halo;

[0574] R^7 é H;

[0575] R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila; em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

[0576] Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

[0577] R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

[0578] Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído por um F;

[0579] cada R^9 é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, OR^k, e NR^kR^k;

[0580] cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH;

[0581] cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, OR^c e $C(O)NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

[0582] cada R^c grupo é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

[0583] cada R^d é independentemente selecionado dentre D, C_{1-6} alquila e OH; e

[0584] cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros de R^k é, cada uma, opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos C_{1-6} alquila independentemente selecionados.

[0585] Em algumas modalidades:

[0586] X^2 é N ou CR^2;

[0587] X^4 é CR^4;

[0588] X^5 é N ou CR^5;

[0589] X^6 é N ou CR^6;

[0590] X^7 é CR^7;

[0591] em que 0 ou 1 X^5 e X^6 são N;

[0592] R^2 é H;

[0593] R^3 é H;

[0594] R^4 é H, F, metila ou CD_3;

[0595] R^5 é H;

[0596] R^6 é H ou F;

[0597] R^7 é H;

[0598] Y^1 é CF_3, CHF_2, CH_2F ou CF_2CF_3;

[0599] R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperindinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

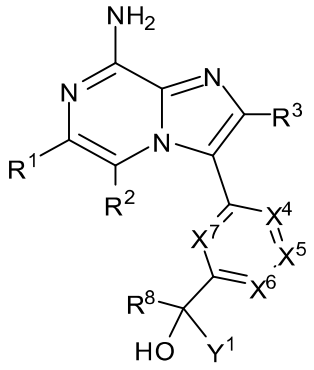
[0600] R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila;

[0601] ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de 2-flourociclopentila;

[0602] cada R^a é independentemente selecionado dentre H, metila, 2-hidróxi-2-metilpropila e (3-metilisoxazol-5-il)metila; e

[0603] cada R^b é independentemente selecionado dentre fluoro, metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$ e ciclopropila.

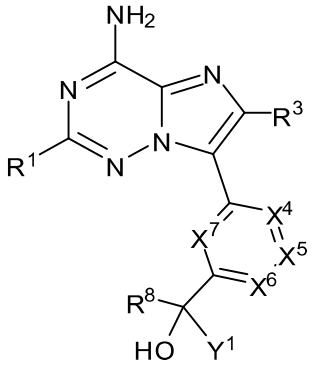
[0604] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

[0605] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^2, R^3, X^4, X^5, X^6, X^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

[0606] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):

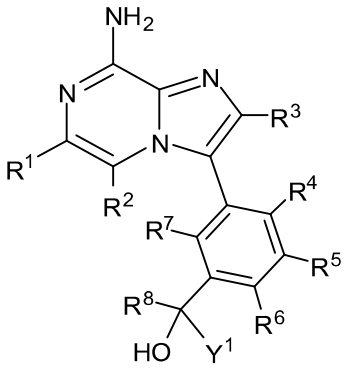


(III)

[0607] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^3, X^4, X^5, X^6, X^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

[0608] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um

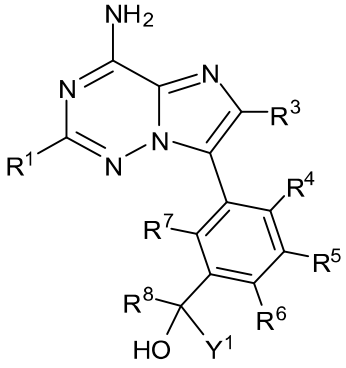
composto de Fórmula (IV):



(IV)

[0609] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

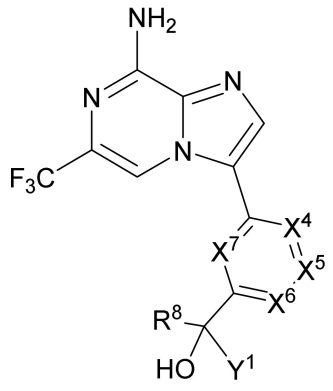
[0610] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (V):



(V)

[0611] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

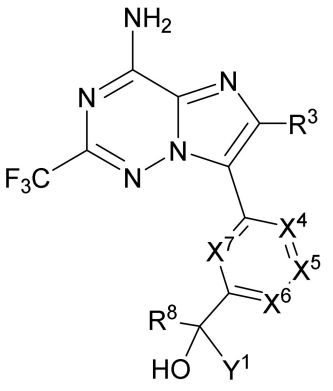
[0612] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VI):



(VI)

[0613] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis X^4, X^5, X^6, X^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

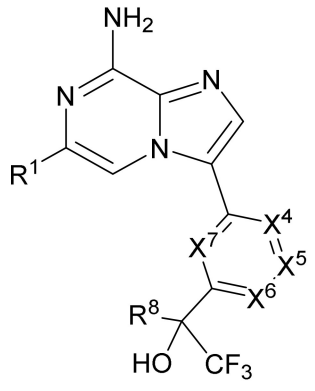
[0614] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VII):



(VII)

[0615] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis X^4, X^5, X^6, X^7, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

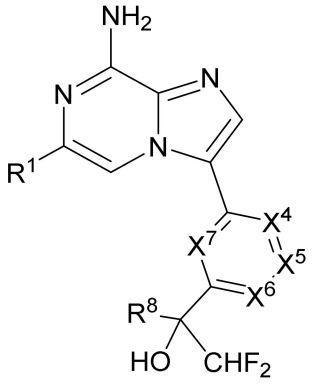
[0616] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VIII):



(VIII)

[0617] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, X^4, X^5, X^6, X^7 e R^8 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

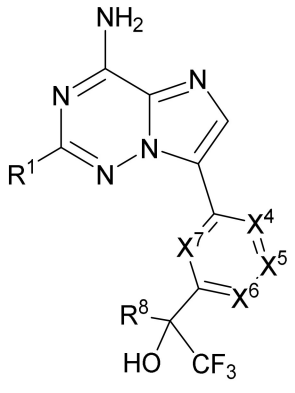
[0618] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

[0619] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, X^4, X^5, X^6, X^7 e R^8 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

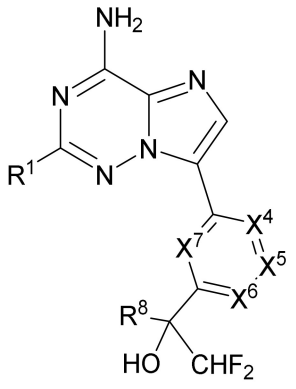
[0620] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IX):



(IX)

[0621] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, X^4, X^5, X^6, X^7 e R^8 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

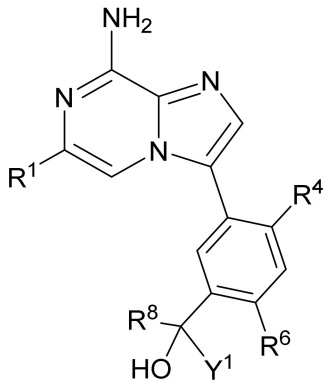
[0622] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IXa):



(IXa)

[0623] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, X^4, X^5, X^6, X^7 e R^8 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

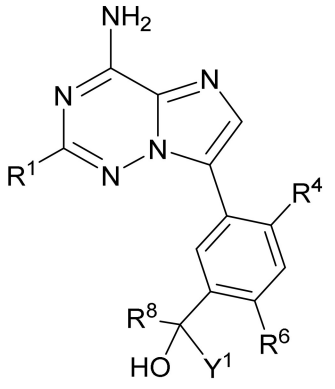
[0624] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (X):



(X)

[0625] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^4, R^6, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

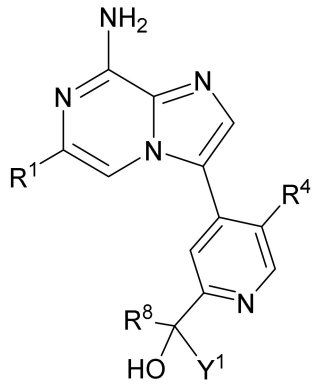
[0626] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XI):



(XI)

[0627] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^4, R^6, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

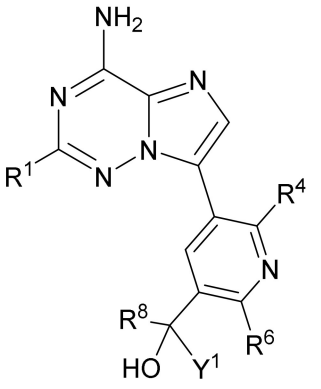
[0628] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XII):



(XII)

[0629] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, R^4, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

[0630] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XIII):



(XIII)

[0631] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis R^1, X^4, X^6, R^8 e Y^1 são definidas de acordo com as definições fornecidas no presente documento para os compostos de Fórmula (I).

[0632] Observa-se, adicionalmente que determinados recursos da invenção, que são, a título de clareza, descritos no contexto de modalidades separadas, também podem ser fornecidos em combinação com uma única modalidade. Por outro lado, vários recursos da invenção, que são, a título de brevidade, descritos no contexto de uma única modalidade, também podem ser fornecidos separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

[0633] Em vários momentos no presente relatório descritivo, subs-

tituintes de ligação divalente são descritos. Deseja-se, especificamente, que cada substituinte de ligação divalente inclua ambas as formas dianteira e traseira do substituinte de ligação. Por exemplo, -NR(CR'R'')$_n$- inclui tanto -NR(CR'R'')$_n$- quanto -(CR'R'')$_n$NR-. Quando a estrutura claramente exige um grupo de ligação, as variáveis de Markush listadas para aquele grupo são entendidas como grupos de ligação.

[0634] O termo "com n membros", em que n é um número inteiro, tipicamente, descreve o número de átomos de formação de anel em uma porção química, em que o número de átomos de formação de anel é n. Por exemplo, piperidinila é um exemplo de um anel de heterocicloalquila com 6 membros, pirazolila é um exemplo de um anel de heteroarila com 5 membros, piridila é um exemplo de um anel de heteroarila com 6 membros e 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquila com 10 membros.

[0635] Conforme usado no presente documento, a frase "cada 'variável' é independentemente selecionada dentre" significa substancialmente o mesmo que "em cada ocorrência a 'variável' é selecionada dentre."

[0636] Conforme usado no presente documento, a frase "opcionalmente substituído" significa não substituído ou substituído. Os substituintes são independentemente selecionados, e a substituição pode ocorrer em qualquer posição quimicamente acessível. Conforme usado no presente documento, o termo "substituído" significa que um átomo de hidrogênio é removido e substituído por um substituinte. Um único substituinte divalente, por exemplo, oxo, pode substituir dois átomos de hidrogênio. Deve-se entender que a substituição em um dado átomo é limitada pela valência.

[0637] Ao longo das definições, o termo "C_{n-m}" indica uma faixa que inclui os pontos finais, em que n e m são números inteiros e indi-

cam o número de carbonos. Exemplos incluem C_{1-4}, C_{1-6} e semelhantes.

[0638] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquila", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo hidrocarboneto saturado que pode ser de cadeia linear ou ramificado, que tem n a m carbonos. Exemplos de porções químicas de alquila incluem, porém, sem limitação, grupos químicos, tais como metila (Me), etila (Et), n-propila (n-Pr), isopropila (iPr), n-butila, terc-butila, isobutila, sec-butila; homólogos superiores, tais como 2-metil-1-butila, n-pentila, 3-pentila, n-hexila, 1,2,2-trimetilpropila e semelhantes. Em algumas modalidades, o grupo alquila contém de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono ou de 1 a 2 átomos de carbono.

[0639] Conforme usado no presente documento, "C_{n-m} alquenila" se refere a um grupo alquila que tem uma ou mais ligações de carbono-carbono duplas e que tem n a m carbonos. Grupos alquenila exemplificativos incluem, porém, sem limitação, etenila, n-propenila, isopropenila, n-butenila, sec-butenila e semelhantes. Em algumas modalidades, a porção química de alquenila contém de 2 a 6, de 2 a 4 ou de 2 a 3 átomos de carbono.

[0640] Conforme usado no presente documento, "C_{n-m} alquinila" se refere a um grupo alquila que tem uma ou mais ligações de carbono-carbono triplas e que tem n a m carbonos. Grupos alquinila exemplificativos incluem, porém, sem limitação, etinila, propin-1-ila, propin-2-ila e semelhantes. Em algumas modalidades, a porção química de alquinila contém de 2 a 6, de 2 a 4 ou de 2 a 3 átomos de carbono.

[0641] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alcóxi", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo de fórmula -O-alquila, em que o grupo alquila tem n a m carbonos. Grupos alcóxi exemplificativos incluem, porém, sem li-

mitação, metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), butóxi (por exemplo, n-butóxi e terc-butóxi) e semelhantes. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0642] Conforme usado no presente documento, o termo "amino" se refere a um grupo de fórmula $–NH_2$.

[0643] Conforme usado no presente documento, o termo "arila" empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo hidrocarboneto aromático, que pode ser monocíclico ou policíclico (por exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fundidos). O termo "C_{n-m} arila" se refere a um grupo arila que tem de n a m átomos de carbono de anel. Grupos arila incluem, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, indanila, indenila e semelhantes. Em algumas modalidades, o grupo arila tem de 5 a 10 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo arila é fenila ou naftila. Em algumas modalidades, o grupo arila é fenila.

[0644] Conforme usado no presente documento, "halo" se refere a F, Cl, Br ou I. Em algumas modalidades, um halo é F, Cl ou Br. Em algumas modalidades, um halo é F ou Cl. Em algumas modalidades, um halo é Cl.

[0645] Conforme usado no presente documento, "C_{n-m} haloalcóxi" se refere a um grupo de fórmula –O-haloalquila que tem de n a m átomos de carbono. Grupos haloalcóxi exemplificativos incluem OCF_3 e $OCHF_2$. Em algumas modalidades, o grupo haloalcóxi é apenas fluorado. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0646] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} haloalquila", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo alquila que tem de um átomo de halogênio a 2s+1 átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes, em que

"s" é o número de átomos de carbono no grupo alquila, sendo que o grupo alquila tem n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo haloalquila é apenas fluorado. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono. Grupos haloalquila exemplificativos incluem CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 e semelhantes.

[0647] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilamino" se refere a um grupo de fórmula -NH(alquila), em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0648] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alcoxicarbonila" se refere a um grupo de fórmula -C(O)O-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0649] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilcarbonila" se refere a um grupo de fórmula -C(O)-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0650] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilcarbonilamino" se refere a um grupo de fórmula -NHC(O)-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0651] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilsulfonilamino" se refere a um grupo de fórmula -NHS(O)$_2$-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 áto-

mos de carbono.

[0652] Conforme usado no presente documento, o termo "aminossulfonila" se refere a um grupo de fórmula $-S(O)_2NH_2$.

[0653] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilaminossulfonila" se refere a um grupo de fórmula $-S(O)_2NH$(alquila), em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0654] Conforme usado no presente documento, o termo "di(C_{n-m} alquil)aminossulfonila" se refere a um grupo de fórmula $-S(O)_2N$(alquila)$_2$, em que cada grupo alquila tem, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila tem, independentemente, de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0655] Conforme usado no presente documento, o termo "aminossulfonilamino" se refere a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

[0656] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilaminossulfonilamino" se refere a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH$(alquila), em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0657] Conforme usado no presente documento, o termo "di(C_{n-m} alquil)aminossulfonilamino" se refere a um grupo de fórmula $-NHS(O)_2N$(alquila)$_2$, em que cada grupo alquila tem, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila tem, independentemente, de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0658] Conforme usado no presente documento, o termo "aminocarbonilamino", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

[0659] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilaminocarbonilamino" se refere a um grupo de fórmula -NHC(O)NH(alquila), em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0660] Conforme usado no presente documento, o termo "di(C_{n-m} alquil)aminocarbonilamino" se refere a um grupo de fórmula -NHC(O)N(alquila)$_2$, em que cada grupo alquila tem, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila tem, independentemente, de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0661] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilcarbamila" se refere a um grupo de fórmula -C(O)-NH(alquila), em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0662] Conforme usado no presente documento, o termo "tio" se refere a um grupo de fórmula -SH.

[0663] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquiltio" se refere a um grupo de fórmula -S-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0664] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilsulfinila" se refere a um grupo de fórmula -S(O)-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0665] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{n-m} alquilsulfonila" se refere a um grupo de fórmula -S(O)$_2$-alquila, em que o grupo alquila tem de n a m átomos de carbono. Em algumas modali-

dades, o grupo alquila tem de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0666] Conforme usado no presente documento, o termo "carbamila" a um grupo de fórmula $–C(O)NH_2$.

[0667] Conforme usado no presente documento, o termo "carbonila", empregado sozinho ou em combinação com outros termos, se refere a um grupo -C(O)-.

[0668] Conforme usado no presente documento, o termo "ciano-C_{1-3} alquila" se refere a um grupo de fórmula -(C_{1-6} alquileno)-CN.

[0669] Conforme usado no presente documento, o termo "HO-C_{1-6} alquila" se refere a um grupo de fórmula -(C_{1-6} alquileno)-OH.

[0670] Conforme usado no presente documento, o termo "HO-C_{1-3} alquila" se refere a um grupo de fórmula -(C_{1-3} alquileno)-OH. Conforme usado no presente documento, o termo "C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila" se refere a um grupo de fórmula -(C_{1-6} alquileno)-O(C_{1-6} alquila).

[0671] Conforme usado no presente documento, o termo "C_{1-3} alcóxi-C_{1-3} alquila" se refere a um grupo de fórmula -(C_{1-3} alquileno)-O(C_{1-3} alquila). Conforme usado no presente documento, o termo "carbóxi" se refere a um grupo de fórmula -C(O)OH.

[0672] Conforme usado no presente documento, o termo "di(C_{n-m}-alquil)amino" se refere a um grupo de fórmula -N(alquila)$_2$, em que os dois grupos alquila têm, cada um, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila tem, independentemente, de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0673] Conforme usado no presente documento, o termo "di(C_{n-m}-alquil)carbamila" se refere a um grupo de fórmula $–C(O)N(alquila)_2$, em que os dois grupos alquila têm, cada um, independentemente, de n a m átomos de carbono. Em algumas modalidades, cada grupo alquila tem, independentemente, de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono.

[0674] Conforme usado no presente documento, "cicloalquila" se refere aos hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos que incluem grupos alquila e/ou alquenila ciclizados. Grupos cicloalquila podem incluir grupos monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, que têm 2 anéis fundidos), espirociclos e anéis com ponte (por exemplo, um grupo bicicloalquila com ponte). Átomos de carbono de formação de anel de um grupo cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido (por exemplo, C(O) ou C(S)). Porções químicas que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, que têm uma ligação em comum com) com o anel de cicloalquila, por exemplo, derivados benzo ou tienila de ciclopentano, ciclo-hexano e semelhantes, também estão incluídas na definição de cicloalquila. Um grupo cicloalquila que contém um anel aromático fundido pode ser ligado através de qualquer átomo de formação de anel que inclui um átomo de formação de anel do anel aromático fundido. Grupos cicloalquila podem ter 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 carbonos de formação de anel (C_{3-10}). Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-10} ciclocalquila monocíclica ou bicíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-10} ciclocalquila monocíclica ou bicíclica que é opcionalmente substituída por CH_2F, CHF_2, CF_3, e CF_2CF_3. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades, a cicloalquila é uma C_{4-10} cicloalquila espirociclo ou com ponte. Exemplo grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ciclo-heptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.1.1]heptanila, biciclo[2.2.2]octanila, espiro[3.3]heptanila e semelhantes. Em algumas modalidades, cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[0675] Conforme usado no presente documento, "heteroarila" se

refere a um heterociclo aromático monocíclico ou policíclico que tem pelo menos um membro de anel de heteroátomo selecionado dentre N, O, S ou B, em que qualquer N de formação de anel é opcionalmente um grupo N-óxido. Em algumas modalidades, o anel heteroarila tem 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, qualquer N de formação de anel em uma porção química de heteroarila pode ser um N-óxido. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica com 5 a 10 membros que tem 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é uma heteroarila 5-6 monocíclica que tem 1 ou 2 membros de anel heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Em algumas modalidades, a heteroarila é um anel de heteroaril 5-6 monocíclica que tem 1 ou 2 membros de anel heteroátomo independentemente selecionados dentre N, O ou S. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila tem de 1 a 4 heteroátomos de formação de anel, de 1 a 3 heteroátomos de formação de anel, de 1 a 2 heteroátomos de formação de anel ou 1 heteroátomo de formação de anel. Quando o grupo heteroarila contém mais de um membro de anel heteroátomo, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes. Grupos heteroarila exemplificativos incluem, porém, sem limitação, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]tiazol, purina, triazina, tieno[3,2-b]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, 1,5-naftiridina, 1H-pirazol[4,3-b]piridina e semelhantes.

[0676] Um anel de heteroarila com cinco membros é um grupo heteroarila que tem cinco átomos de formação de anel, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de anel são independentemente

selecionados dentre N, O, S e B. Heteroarilas de anel com cinco membros exemplificativas são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila e 1,2-di-hidro-1,2-azaborina.

[0677] Um anel de heteroarila com seis membros é um grupo heteroarila que tem seis átomos de formação de anel, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de anel são independentemente selecionados dentre N, O, S e B. Heteroarilas de anel com seis membros exemplificativas são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

[0678] Conforme usado no presente documento, "heterocicloalquila" se refere aos heterociclos monocíclicos ou policíclicos que têm pelo menos um anel não aromático (anel saturado ou parcialmente insaturado), em que um ou mais dos átomos de carbono de formação de anel da heterocicloalquila são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre N, O, S e B, e em que os átomos de carbono de formação de anel e heteroátomos do grupo heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais dentre oxo ou sulfido (por exemplo, C(O), S(O), C(S), ou $S(O)_2$, etc.). Grupos heterocicloalquila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, que têm 2 anéis fundidos). Grupos heterocicloalquila com 3 a 10, 4 a 10, 3 a 7, 4 a 7 e 5 a 6 membros monocíclicos e policíclicos estão incluídos em heterocicloalquila. Grupos heterocicloalquila também podem incluir anéis espirociclos e com ponte (por exemplo, um anel de biheterocicloalquila com ponte com 5 a 10 membros que tem um ou mais dos átomos de carbono de formação de anel substituídos por um heteroátomo independentemente selecionado dentre N, O, S e B). O grupo heterocicloalquila pode ser ligado através de um átomo de car-

bono de formação de anel ou um heteroátomo de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém de 0 a 3 ligações duplas. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém de 0 a 2 ligações duplas.

[0679] Porções químicas que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, que têm uma ligação em comum com) com o anel heterocíclico não aromático, por exemplo, derivados benzo ou tienila de piperidina, morfolina, azepina, etc, também estão incluídas na definição de heterocicloalquila. Um grupo heterocicloalquila que contém um anel aromático fundido pode ser ligado através de qualquer átomo de formação de anel que inclui um átomo de formação de anel do anel aromático fundido. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila contém de 3 a 10 átomos de formação de anel, de 4 a 10 átomos de formação de anel, de 3 a 7 átomos de formação de anel, ou de 5 a 6 átomos de formação de anel. Em algumas modalidades, o grupo heterocicloalquila tem de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos ou 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila é uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros monocíclica que tem 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O, S e B e tem um ou mais membros de anel oxidados.

[0680] Grupos heterocicloalquila exemplificativos incluem pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranila, tetra-hidropirano, oxetanila, azetidinila, morfolino, tiomorfolino, piperazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, piperidinila, pirrolidinila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, tiazolidinila, imidazolidinila, azepanila, benzazapeno, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, azabiciclo[3.1.0]hexanila, diazabiciclo[3.1.0]hexanila, oxabiciclo[2.1.1]hexanila, azabiciclo[2.2.1]heptanila, diazabiciclo[2.2.1]heptanila, azabiciclo[3.1.1]heptanila, diazabiciclo[3.1.1]heptanila, azabiciclo[3.2.1]octanila, diazabiciclo[3.2.1]octanila, oxabiciclo[2.2.2]octanila,

azabiciclo[2.2.2]octanila, aza-adamantanila, diaza-adamantanila, oxa-adamantanila, azaspiro[3.3]heptanila, diazaspiro[3.3]heptanila, oxa-azaspiro[3.3]heptanila, azaspiro[3.4]octanila, diazaspiro[3.4]octanila, oxa-azaspiro[3.4]octanila, azaspiro[2.5]octanila, diazaspiro[2.5]octanila, azaspiro[4.4]nonanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-azaspiro[4.4]nonanila, azaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.5]decanila, diazaspiro[4.4]nonanila, oxa-diazaspiro[4.4]nonanila e semelhantes.

[0681] Conforme usado no presente documento, "C_{o-p} cicloalquil-C_{n-m} alquila-" se refere a um grupo de fórmula cicloalquila-alquileno-, em que a cicloalquila tem de o a p átomos de carbono e o grupo de ligação alquileno tem de n a m átomos de carbono.

[0682] Conforme usado no presente documento "C_{o-p} arila-C_{n-m} alquila-" se refere a um grupo de fórmula arila-alquileno-, em que a arila tem de o a p átomos de carbono e o grupo de ligação alquileno tem de n a m átomos de carbono.

[0683] Conforme usado no presente documento, "heteroarila-C_{n-m} alquila-" se refere a um grupo de fórmula heteroarila-alquileno-, em que o grupo de ligação alquileno tem de n a m átomos de carbono.

[0684] Conforme usado no presente documento "heterocicloalquil-C_{n-m} alquila-" se refere a um grupo de fórmula heterocicloalquila-alquileno-, em que o grupo de ligação alquileno tem de n a m átomos de carbono.

[0685] Em determinados lugares, as definições ou modalidades se referem aos anéis específicos (por exemplo, um anel de azetidina, um anel de piridina, etc.). A menos que seja indicado de outra forma, esses anéis podem ser ligados a qualquer membro de anel desde que a valência do átomo não seja excedida. Por exemplo, um anel de azetidina pode ser ligado em qualquer posição do anel, enquanto um anel de piridin-3-ila é ligado na posição 3.

[0686] Conforme usado no presente documento, o termo "oxo" se

refere a um átomo de oxigênio (isto é, =O) como um substituinte divalente, que forma um grupo carbonila quando ligado a um carbono (por exemplo, C=O ou C(O)), ou ligado a um heteroátomo de nitrogênio ou enxofre que forma um grupo nitroso, sulfinila ou sulfonila.

[0687] Conforme usado no presente documento, o termo "independentemente selecionado dentre" significa que cada ocorrência de uma variável ou substituinte é independentemente selecionada em cada ocorrência da lista aplicável.

[0688] Os compostos descritos no presente documento podem ser assimétricos (por exemplo, que têm um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereoisômeros, são desejados a menos que seja indicado de outra forma. Compostos da presente descrição 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 de partida opticamente inativos são conhecidos na técnica, tal como através de resolução de misturas racêmicas ou através de síntese estereosseletiva. Diversos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e semelhantes, também podem estar presentes nos compostos descritos no presente documento, e todos esses isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente descrição são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou as como formas isoméricas separadas. Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (R). Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (S). As Fórmulas (por exemplo, Fórmula (I), (II), etc.) fornecidas no presente documento incluem estereoisômeros dos compostos.

[0689] Fórmulas (I) a (XIII) no presente documento incluem estereoisômeros dos compostos. Em algumas modalidades, o átomo de

carbono ao qual R^8 e Y^1 estão ligados está na configuração (R). Em algumas modalidades, o átomo de carbono ao qual R^8 e Y^1 estão ligados está na configuração (S).

[0690] A resolução de misturas racêmicas de compostos pode ser conduzida por qualquer um dentre os diversos métodos conhecidos na técnica. Um método exemplificativo inclui recristalização fracionária que usa um ácido de resolução quiral que é um ácido orgânico de formação de sal opticamente ativo. Agentes de resolução adequados para métodos de recristalização fracionária são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido lático ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos, tais como ácido β-canforsulfônico. Outros agentes de resolução adequados para métodos de cristalização fracionária incluem formas estereoisomericamente puras de α-metilbenzilamina (por exemplo, formas S e R, ou formas diastereoisomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclo-hexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexano e semelhantes.

[0691] A resolução de misturas racêmicas também pode ser conduzida através de eluição em uma coluna embalada com um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por uma pessoa versada na técnica.

[0692] Compostos fornecidos no presente documento também incluem formas tautoméricas. Formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação única por uma ligação dupla adjacente juntamente com a migração concomitante de um próton. Formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isoméricos que têm a mesma fórmula empírica e carga total. Tautômeros prototrópicos exemplificativos incluem cetona – pares de enol, amida - pa-

res de ácido imídico, lactama – pares de lactima, enamina – pares de imina e formas anulares em que um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H- 1,2,4-triazol, 1H- e 2H- isoindol, 2-hidroxipiridina e 2-piridona, e 1H- e 2H-pirazol. Formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente travadas em uma forma por substituição apropriada.

[0693] Todos os compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser encontrados juntamente com outras substâncias, tais como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos) ou podem ser isolados.

[0694] Em algumas modalidades, a preparação de compostos pode envolver a adição de ácidos ou bases para afetar, por exemplo, catálise de uma reação desejada ou formação de formas salinas, tais como sais de adição de ácido.

[0695] Ácidos exemplificativos podem ser ácidos inorgânicos ou orgânicos e incluem, porém, sem limitação, ácidos fortes e fracos. Alguns ácidos exemplificativos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido trifluoroacético e ácido nítrico. Alguns ácidos fracos incluem, porém, sem limitação ácido acético, ácido propiônico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico e ácido decanoico.

[0696] Bases exemplificativas incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e bicarbonato de sódio. Algumas bases fortes exemplificativas incluem, porém, sem limitação, hidróxido, alcóxidos, amidas de metal, hidretos de metal, dialquilamidas e arilaminas de metal, em que; alcóxidos incluem sais de lítio, sódio e potássio de óxidos

de metila, etila e t-butila; amidas de metal incluem amida de sódio, amida de potássio e amida de lítio; hidretos de metal incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio e hidreto de lítio; e dialquilamidas de metal incluem sais de lítio, sódio e potássio de amidas substituídas de metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, terc-butila, trimetilsilila e ciclo-hexila.

[0697] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento, ou sais dos mesmos, são substancialmente isolados. O termo "substancialmente isolado" significa que o composto está pelo menos parcial ou substancialmente separado do ambiente no qual foi formado ou detectado. A separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida nos compostos fornecidos no presente documento. A separação substancial pode incluir composições que contêm pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos compostos fornecidos no presente documento, ou sal dos mesmos. Métodos para isolar compostos e seus sais são rotineiros na técnica.

[0698] O termo "composto", conforme usado no presente documento, deve incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros e isótopos das estruturas representadas. Compostos no presente documento identificados pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica particular devem incluir outras formas tautoméricas a menos que seja especificado de outra forma.

[0699] A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada no presente documento de modo a se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de bom 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, proporcionais a uma razão de benefício/risco razoável.

[0700] O presente pedido também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. A presente descrição também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. Conforme usado no presente documento, "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere aos derivados dos compostos revelados, em que o composto parente é modificado convertendo-se uma porção química de ácido ou base existente em sua forma salina. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas sem limitação, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos, e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente descrição incluem os sais não tóxicos convencionais do composto parente formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente descrição podem ser sintetizados a partir do composto parente que contém uma porção química básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. De modo geral, tais sais podem ser preparados reagindo-se as formas de ácido ou base livres desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; de modo geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, iso-propanol ou butanol) ou acetonitrila (ACN) são preferenciais. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418 e Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), em que cada um está incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

SÍNTESE

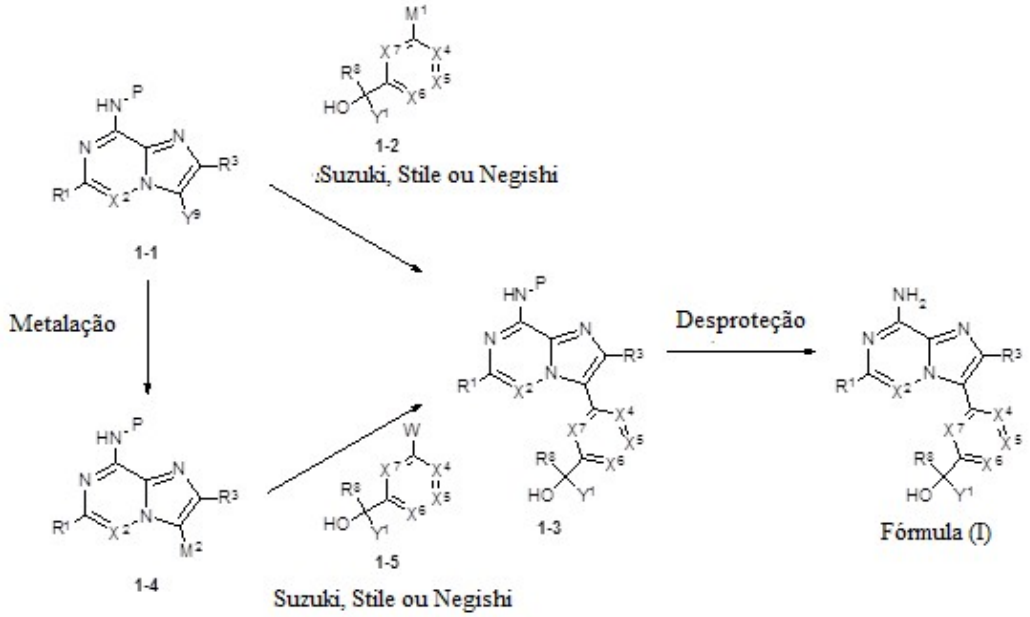
[0701] Conforme será observado por aqueles versados na técnica, os compostos fornecidos no presente documento, que incluem sais e estereoisômeros dos mesmos, podem ser preparados com o uso de técnicas de síntese orgânica conhecidas e podem ser sintetizados de acordo com qualquer uma dentre as diversas rotas sintéticas possíveis.

[0702] Compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de biciclos opcionalmente protegidos (por exemplo, P = acetila ou p-metoxibenzila) **1-1** em que Y^9 é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs), conforme mostrado no **Esquema I**. Biciclo **1-1** pode ser acoplado com **1-2**, em que M^1 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com o diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **1-3**. Após acoplamento, grupos de proteção opcionalmente escolhidos podem ser removidos sob condições adequadas para sua remoção que também são compatíveis com a funcionalidade presente em **1-3** (por exemplo, exposição ao HCl aquoso ou ácido trifluoroacético) para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

[0703] Alternativamente, o grupo Y^9 pode ser convertido em um metal substituído apropriado **1-4** (por exemplo, M^2 é $B(OH)_2$, Bpin,

BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) e então acoplado a **1-5**, em que W é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)) para gerar o composto **1-3**. Após acoplamento, grupos de proteção opcionalmente escolhidos podem ser removidos sob condições adequadas para sua remoção que também são compatíveis com a funcionalidade presente em **1-3** (por exemplo, exposição ao HCl aquoso ou ácido trifluoroacético) para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

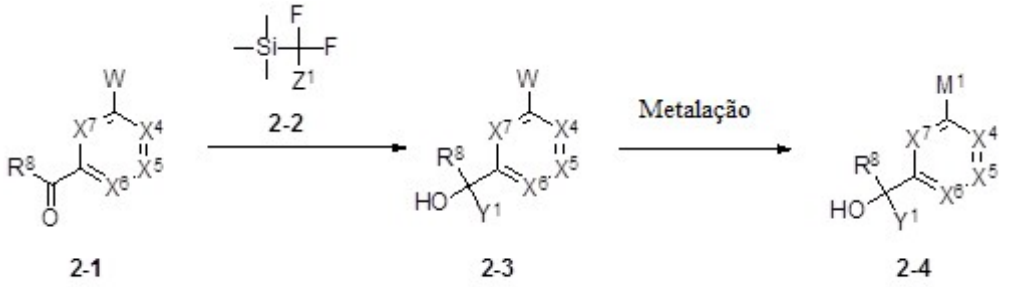
ESQUEMA I.



[0704] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no

Esquema II. Por exemplo, cetona **2-1** pode ser convertida em álcool terciário **2-3** (Y^1 = por exemplo, CF_3, CF_2H) com silano **2-2,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **2-3** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **2-4** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **2-4** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

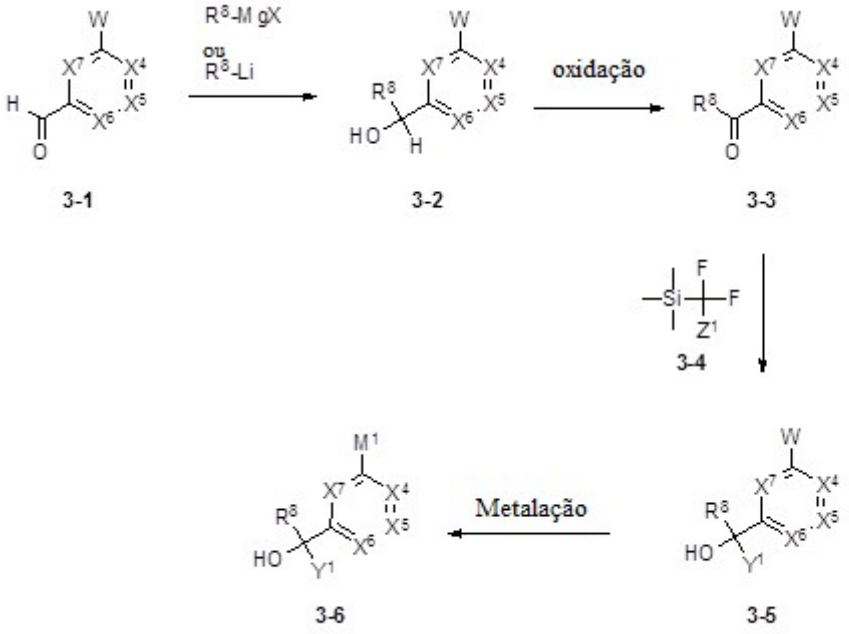
ESQUEMA II.



[0705] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema III**. Por exemplo, aldeído **3-1** pode ser reagido com um nucleófilo (por exemplo, um reagente de Grignard ou reagente de alquillítio) para fornecer álcool secundário **3-2**. O álcool secundário **3-2** pode ser oxidado em cetona **3-3**. Cetona **3-3** pode ser convertida em álcool terciário **3-5** (Y^1 = por exemplo, CF_3 ou CF_2H) com silano **3-4,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O Y^2 halo (por

exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **3-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **3-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **3-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

ESQUEMA III.

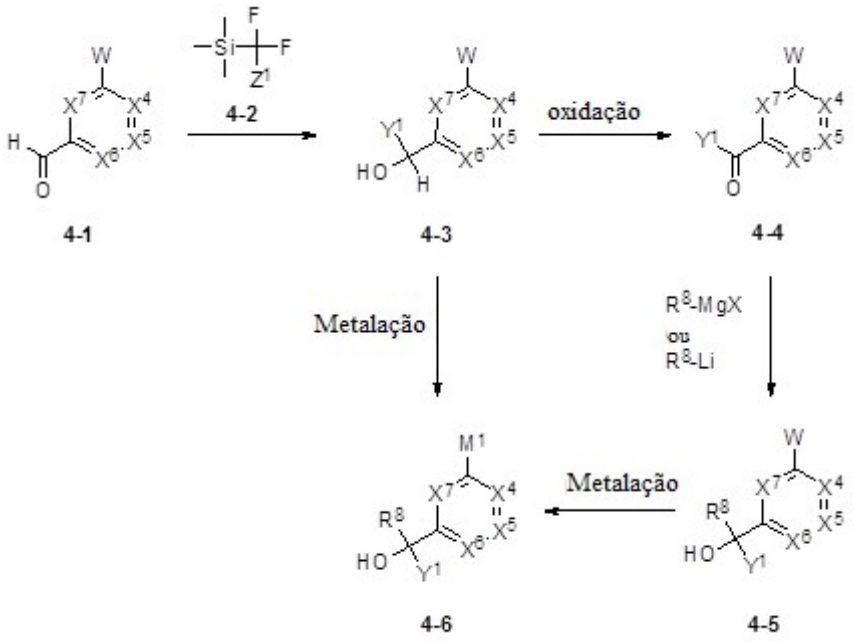


[0706] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema IV**. Por exemplo, aldeído **4-1** pode ser convertido em álcool secundário **4-3** (Y^1 = por exemplo, CF_3 ou CF_2H) com silano **4-2,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O álcool secundário **4-3** pode ser oxidado em cetona **4-4**. Cetona **4-4** pode ser reagida com um nucleófilo (por exemplo, um reagente de Grignard

ou reagente de alquil-lítio) para fornecer álcool terciário **4-5**. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **4-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **4-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **4-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

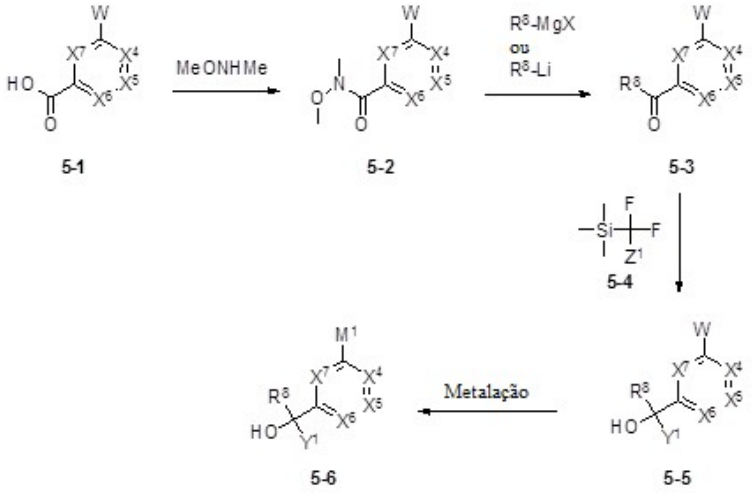
[0707] Alternativamente, o W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **4-3** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **4-6**, em que R^8 é H (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **4-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

ESQUEMA IV.



[0708] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema V**. Por exemplo, ácido **5-1** pode ser convertido em Weinreb amida **5-2**. Weinreb amida **5-2** pode ser reagida com um nucleófilo (por exemplo, um reagente de Grignard ou reagente de alquil-lítio) para fornecer cetona **5-3**. Cetona **5-3** pode ser convertida em álcool terciário **5-5** (Y^1 = por exemplo, CF_3 ou CF_2H) com silano **5-4,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **5-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **5-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **5-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

ESQUEMA V.



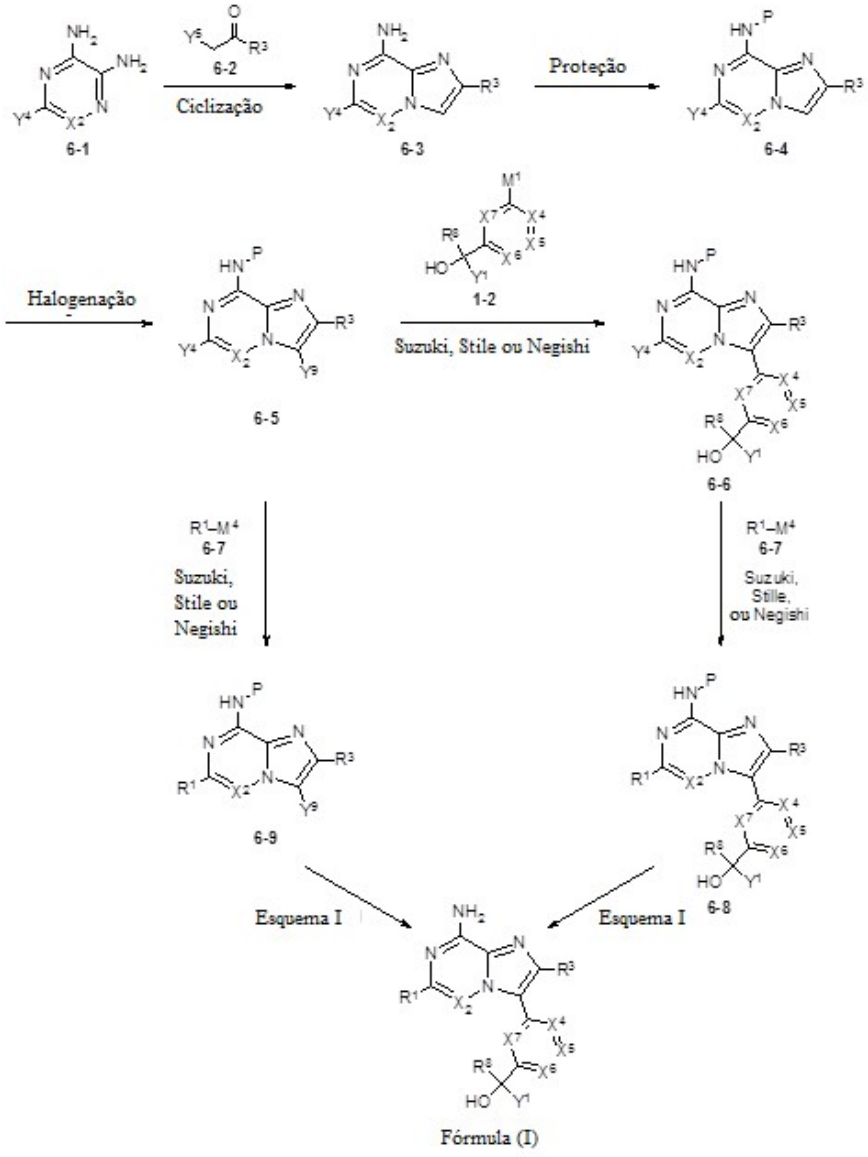
[0709] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema VI**. Por exemplo, amina heteroaromática **6-1**, em que Y^4 é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I), pode ser reagida com derivado de alfa-halocarbonila **6-2**, em que Y^5 é um halogênio (por exemplo, Cl ou Br), para gerar heterociclo **6-3**. O grupo amino de **6-3** pode ser opcionalmente protegido com um grupo de proteção adequado P, (por exemplo, acetila), sob condições-padrão (por exemplo, na presença de cloreto de acetila ou anidrido acético, uma base (por exemplo, trietilamina) e, opcionalmente, um catalisador (por exemplo, 4-dimetilaminopiridina)) para gerar a amina protegida **6-4**. Composto **6-4** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida ou N-iodossuccinimida, para gerar haleto **6-5**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Haleto **6-5** pode ser seletivamente acoplado com **1-2**, em que M^1 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de

um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **6-6**. Composto **6-6** pode ser acoplado com **6-7**, em que M^4 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato ou fluoreto de césio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **6-8**. O grupo de proteção opcionalmente escolhido pode ser removido de acordo com o **Esquema I** para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

[0710] Alternativamente, o haleto **6-5** pode ser seletivamente acoplado com **6-7**, em que M^4 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato ou fluoreto de césio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou con-

dições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **6-9**, que pode ser acoplado adicionalmente de acordo com o **Esquema I** para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

ESQUEMA VI.



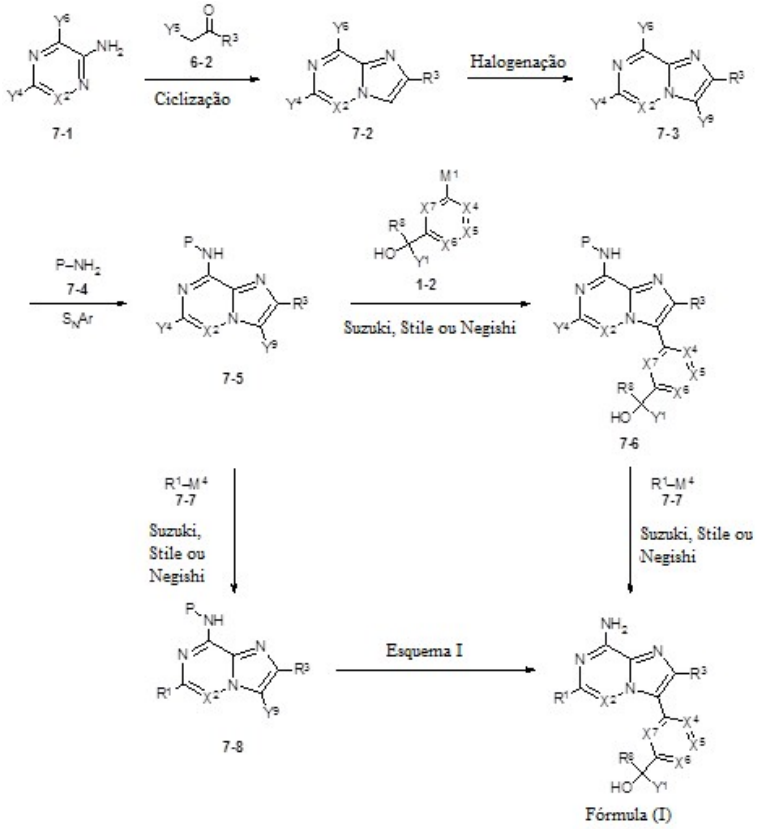
[0711] Compostos de Fórmula (I) também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema VII**. Por exemplo, amina hetereoaromática **7-1**, em que Y^4 e Y^6 são grupos halo, pode ser reagida com derivados de alfa-halocarbonila **6-2**, em que Y^5 é um halogênio (por

exemplo, Cl ou Br), para gerar o heterociclo **7-2**. Halogenação de heterociclo **7-2** com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida ou N-iodossuccinimida pode gerar haleto **7-3**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Substituição aromática nucleofílica do haleto de **7-3** por amina **7-4** (por exemplo, NH_3 ou p-metoxibenzilamina) pode fornecer haleto **7-5**. Haleto **7-5** pode ser seletivamente acoplado com **1-2**, em que M^1 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II)), para gerar o composto **7-6**. Composto **7-6** pode ser acoplado com **7-7**, em que M^4 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato ou fluoreto de césio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II)), seguido pela remoção do grupo de proteção de acordo com o **Esquema I** pode fornecer os

compostos resultantes de Fórmula (I).

[0712] Alternativamente, o acoplamento seletivo de haleto **7-5** com **7-7**, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato ou fluoreto de césio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II)), pode fornecer o composto **7-8**, que pode ser reagido adicionalmente de acordo com o **Esquema I** para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

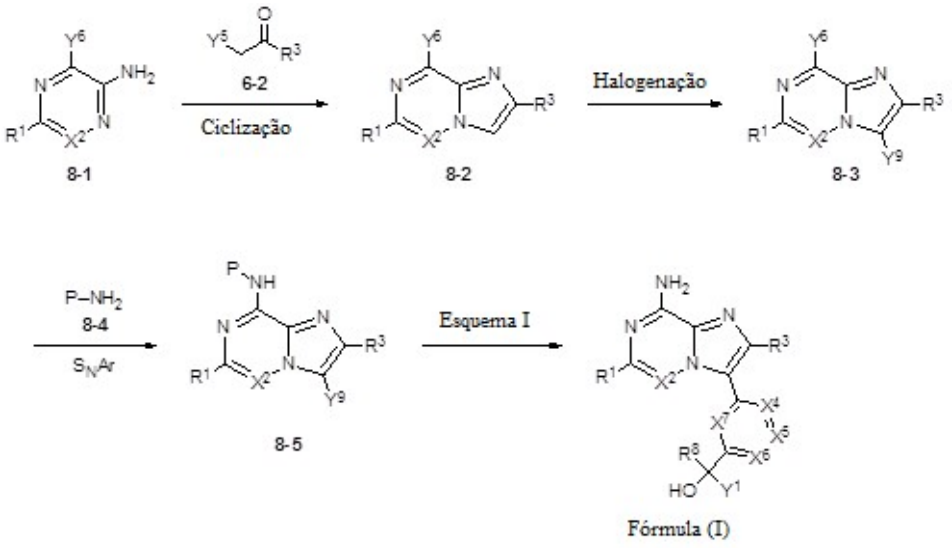
ESQUEMA VII.



[0713] Compostos de Fórmula (I) também podem ser preparados

conforme mostrado no **Esquema VIII**. Por exemplo, amina hetereoaromática **8-1**, em que Y^6 é um grupo halogênio, pode ser reagida com derivados de alfa-halocarbonila **6-2**, em que Y^5 é um halogênio (por exemplo, Cl ou Br), para gerar heterociclo **8-2**. Halogenação de heterociclo **8-2** com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida ou N-iodossuccinimida pode gerar haleto **8-3**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Substituição aromática nucleofílica do haleto **8-3** por amina **8-4** (por exemplo, NH_3 ou p-metoxibenzilamina) pode fornecer haleto **8-5** com uma amina opcionalmente protegida. Haleto **8-5** pode ser reagido adicionalmente de acordo com o **Esquema I** para fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I).

ESQUEMA VIII.



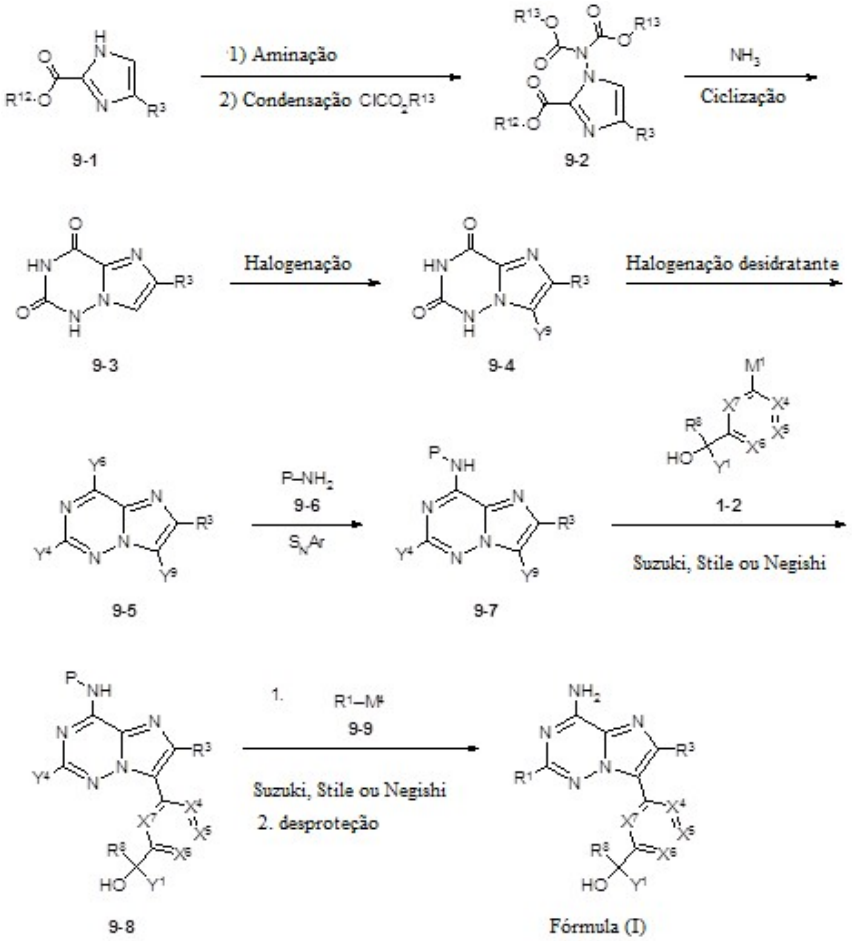
[0714] Compostos de Fórmula (I) também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema IX**. Preparação de intermediário **9-5** a partir de imidazol **9-1** pode ser alcançada através de métodos análogos àqueles descritos no Pedido de Patente Internacional nº WO 2016/183094, cuja descrição está incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade. Aminação de **9-1** (por exemplo, R^{12} pode ser alquila) sob condições-padrão (por exemplo, na pre-

sença de um agente de transferência de NH_2, tal como cloramina, O-(difenilfosfinil)hidroxilamina, ou O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina e uma base, tal como hidreto de sódio, hexametildisilazano de lítio ou terc-butóxido de potássio) e, então, condensação com um cloroformato de alquila $ClCO_2R^{13}$, em que R^{13} pode ser um grupo alquila, sob condições-padrão (por exemplo, tratamento com uma base apropriada, tal como piridina ou bicarbonato de sódio) pode gerar o composto **9-2**. Ciclização de **9-2** na presença de uma fonte de amônia adequada (por exemplo, NH_3 ou NH_4OH) pode fornecer biciclo **9-3**. O biciclo **9-3** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida ou N-iodossuccinimida, para gerar um haleto **9-4**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Halogenação desidratante (por exemplo, tratando-se com um reagente, tal como $POCl_3$ ou $POBr_3$) pode fornecer o composto **9-5**, em que Y^4 e Y^6 são, cada um, halogênios (por exemplo, Cl ou Br). Substituição aromática nucleofílica do haleto de **9-5** por amina **9-6** (por exemplo, NH_3 ou p-metoxibenzilamina) pode fornecer o intermediário **9-7** com uma amina opcionalmente protegida.

[0715] Intermediário **9-7** pode ser seletivamente acoplado com **1-2**, em que M^1 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II)), para gerar o composto **9-8**. Acoplamento de composto **9-8** com **9-9**, em que M^4 é um ácido borônico, éster de boronato,

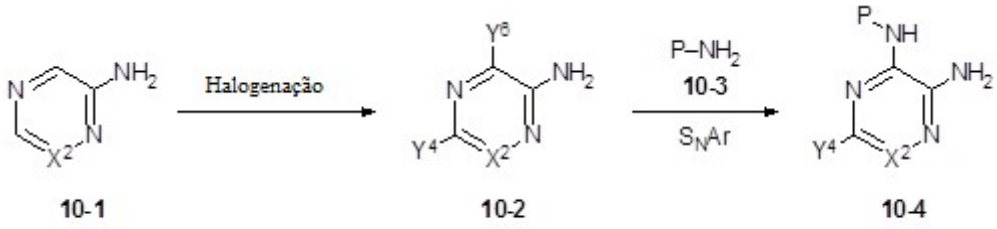
trifluoroborato de potássio ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano ou bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) e uma base (por exemplo, uma base de carbonato ou fluoreto de césio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II)), seguido pela remoção do grupo de proteção opcional de acordo com o **Esquema I** pode fornecer os compostos resultantes de Fórmula (I), em que X^2 é N.

ESQUEMA IX.



[0716] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema X**. Bis-halogenação de amina heteroaromática **10-1** com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, Br_2 ou N-iodossuccinimida, pode gerar haleto **10-2**, em que Y^4 e Y^6 são, cada um, halogênios (por exemplo, Cl, Br ou I). Substituição aromática nucleofílica do haleto **10-2** por amina **10-3** (por exemplo, NH_3 ou p-metoxibenzilamina) pode fornecer o composto **10-4** com uma amina opcionalmente protegida. Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **10-2** e **10-4** com o uso dos métodos descritos no **Esquema VII** e no **Esquema VI**, respectivamente.

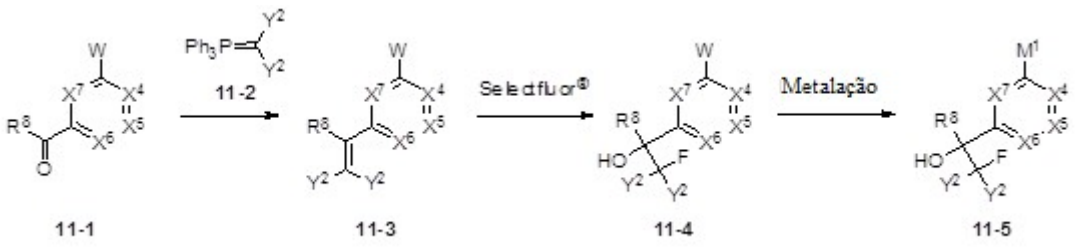
ESQUEMA X.



[0717] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XI**. Por exemplo, cetona **11-1** pode ser convertida em alqueno **11-3** sob condições de olefinação padrão, tais como reações com ilidas **11-2** (por exemplo, metilenotrifenilfosforano). Alqueno **11-3** pode ser convertido no álcool fluorado **11-4** com um reagente, tal como Selectfluor® e água. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **11-4** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **11-5** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou

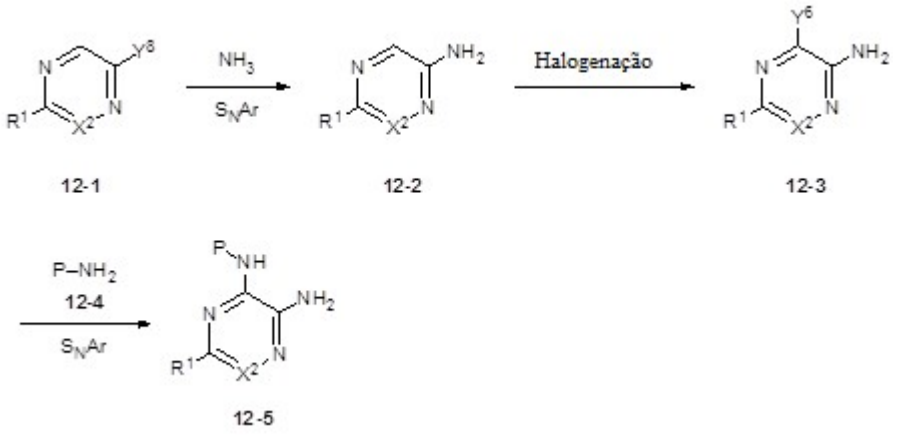
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **11-5** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

ESQUEMA XI.



[0718] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XII**. Substituição aromática nucleofílica de haleto **12-1**, em que Y^8 é um halogênio (por exemplo, Cl ou Br), por amônia pode fornecer a amina heteroaromática **12-2**. Halogenação de amina heteroaromática **12-2** com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, Br_2 ou N-iodossuccinimida, opcionalmente na presença de uma base, tal como bicarbonato de sódio ou carbonato de sódio, pode gerar o composto **12-3**, em que Y^6 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Substituição aromática nucleofílica do composto **12-3** por amina **12-4** (por exemplo, NH_3 ou p-metoxibenzilamina) pode fornecer o composto **12-5** com uma amina opcionalmente protegida. Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **12-3** e **12-5** com o uso dos métodos descritos no **Esquema VII** e no **Esquema VI**, respectivamente.

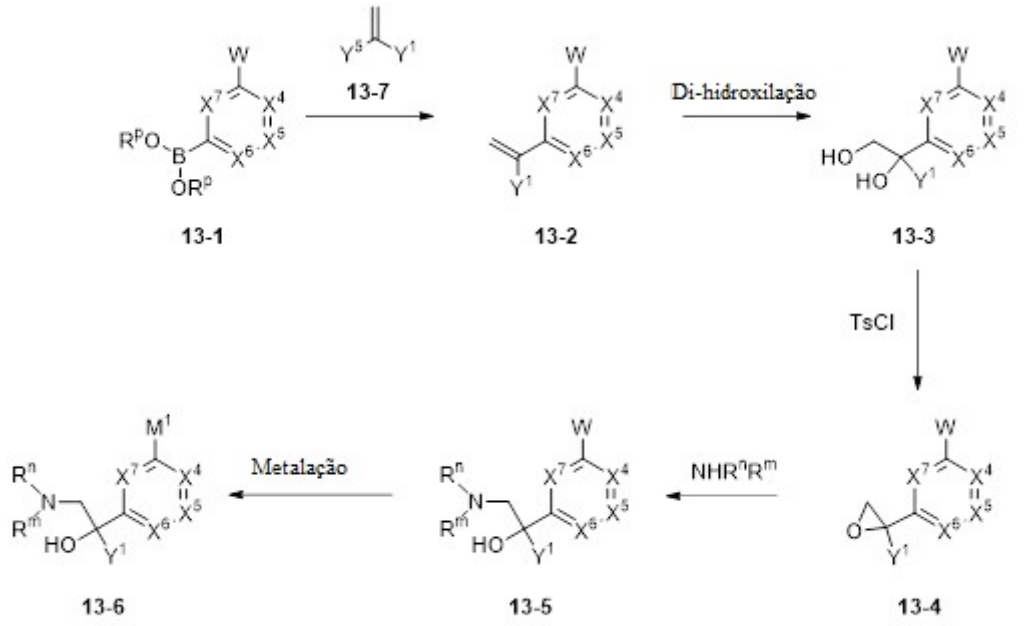
ESQUEMA XII.



[0719] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XIII**. Por exemplo, reagente de boro **13-1** (por exemplo, R^p pode ser alquila) pode ser acoplado com haloalqueno **13-7** (em que Y^5 é um halogênio e Y^1 pode ser CF_3) para gerar alqueno **13-2**. Di-hidroxilação de alqueno **13-2** com o uso de reagentes adequados para di-hidroxilação (por exemplo, tetróxido de ósmio e um reoxidante, tal como N-metilmorfolina-N-óxido, ou mistura de AD α ou mistura de AD β), pode fornecer intermediário que contém diol **13-3**. Diol **13-3** pode ser convertido em epóxido **13-4** com o uso de cloreto de tosila e uma base adequada (por exemplo, trietilamina). Epóxido **13-4** pode ser tratado com uma variedade de aminas (por exemplo, R^m e R^n podem ser R^b ou R^c) para gerar amino álcoois **13-5**. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **13-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **13-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de inter-

mediários **13-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

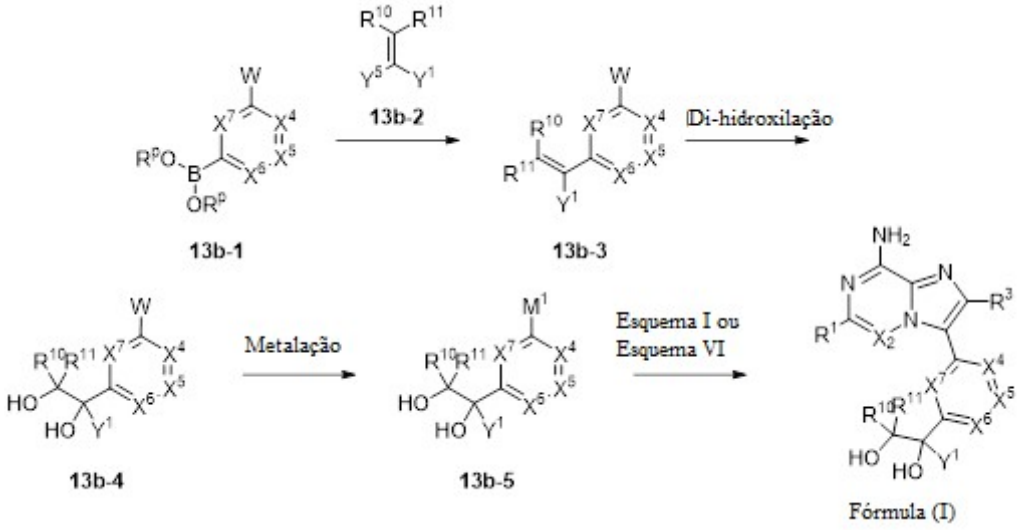
ESQUEMA XIII.



[0720] Compostos que contêm diol de **Fórmula (I)** podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema 13b**. Por exemplo, reagente de boro **13b-1** (por exemplo, R^p pode ser alquila) pode ser acoplado com haloalqueno **13b-2** (em que Y^5 é um halogênio e Y^1 pode ser CF_3) para gerar alqueno **13b-3** (por exemplo, em que R^{10} e R^{11} podem ser, cada um, R^9). Di-hidroxilação com um agente oxidante apropriado (por exemplo, tetróxido de ósmio e um reoxidante, tal como N-metilmorfolina-N-óxido, ou mistura de AD α ou mistura de AD β) pode fornecer diol **13b-4**. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de diol **13b-4** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **13b-5** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)] paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem

ser sintetizados a partir de intermediários **13b-5** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I** ou **Esquema VI**.

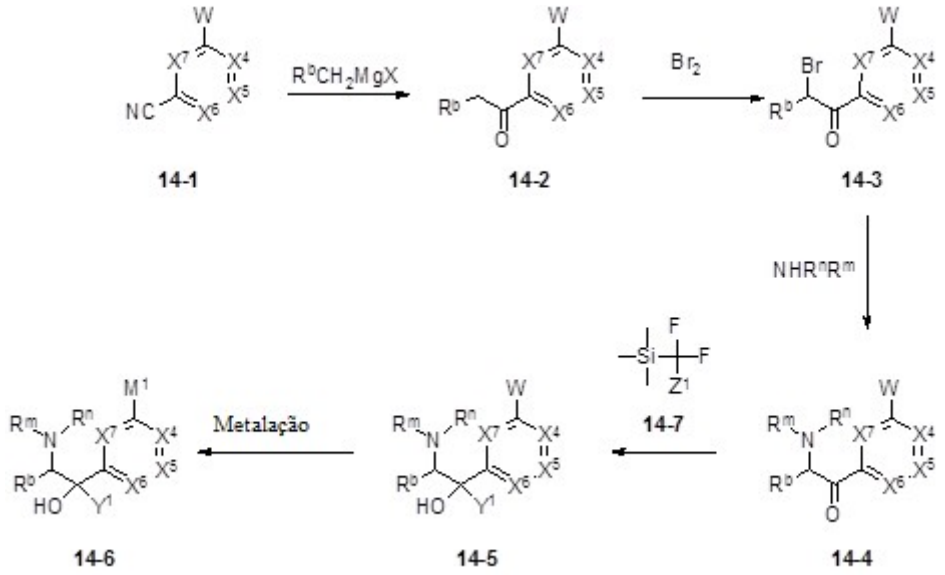
ESQUEMA XIIIB.



[0721] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XIV**. Por exemplo, nitrila **14-1** pode ser convertida em cetona **14-2** (por exemplo, em que R^b pode ser R^9) com adição de um reagente de Grignard. Cetona **14-2** pode ser bromada (por exemplo, Br_2) para gerar bromocetona **14-3**. O bromo de **14-3** pode ser deslocado com uma variedade de aminas para gerar **14-4**. Cetona **14-4** (por exemplo, em que R^m e R^n podem, cada um, ser R^k) pode ser convertida em álcool terciário **14-5** (Y^1 = por exemplo, CF_3 ou CF_2H) com silano **14-7,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **14-5** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **14-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorome-

tano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **14-6** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

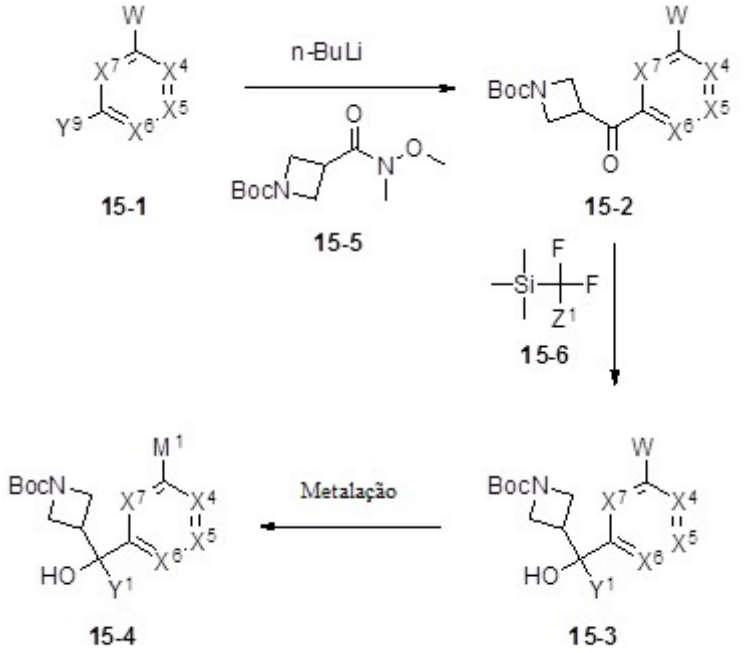
ESQUEMA XIV.



[0722] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XV**. Por exemplo, bis-haleto de arila **15-1**, em que Y^9 é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) e W é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) pode ser seletivamente litiado e tratado com Weinreb amida **15-5** para gerar a cetona **15-2**. Cetona **15-2** pode ser convertida em álcool terciário **15-3** (Y^1 = por exemplo, CF_3 ou CF_2H) com silano **15-6,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **15-3** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **15-4** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **15-4** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

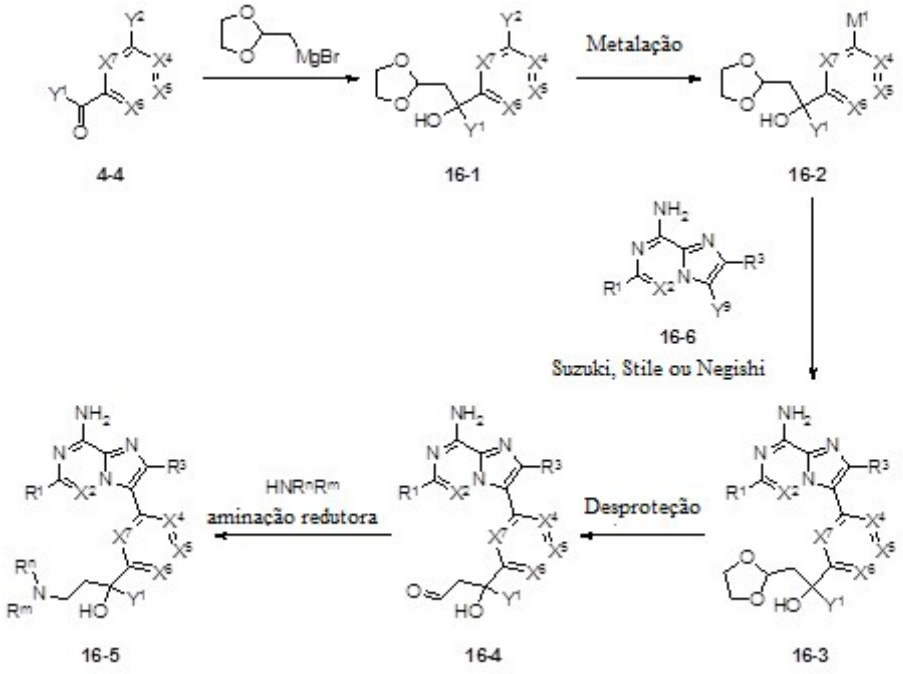
ESQUEMA XV.



[0723] Compostos de Fórmula (I) podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XVI**. Por exemplo, a cetona **4-4** pode ser reagida com um nucleófilo (por exemplo, um reagente de Grignard ou reagente de alquil-lítio) para fornecer álcool terciário **16-1**. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **16-1** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **16-2** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Biciclo **16-6** (em que Y^9 é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs)) pode ser acoplado com **16-2** (em que M^1 é um

ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn), sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com o diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **16-3**. Desproteção de acetal **16-3** sob condições ácidas (por exemplo, HCl aquoso) pode gerar o aldeído **16-4**. Aldeído **16-4** pode passar por aminação redutora com uma variedade de aminas (por exemplo, R^m e R^n podem, cada um, ser R^k) sob condições-padrão (por exemplo, metilamina) para gerar os compostos **16-5**.

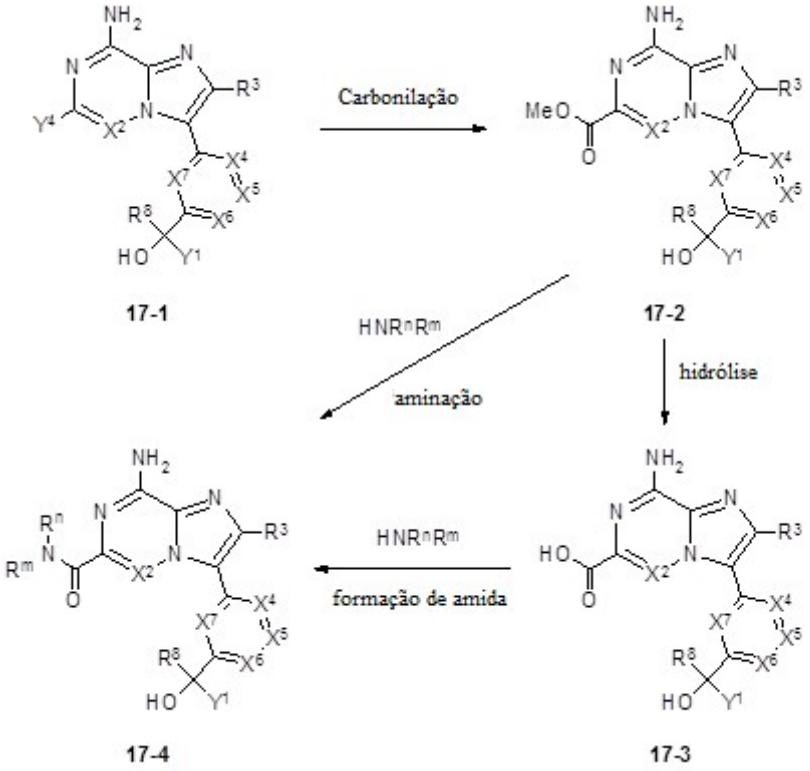
ESQUEMA XVI.



[0724] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XVII**. Por exemplo, haleto Y^4 em **17-1**

pode ser convertido em éster **17-2** por meio de condições de carbonilação (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, monóxido de carbono e um álcool, tal como metanol). Éster **17-2** pode ser convertido em amidas **17-4** (por exemplo, em que R^m e R^n podem ser, cada um, R^a) com o uso de condições de aminação (por exemplo, $AlMe_3$) com aminas apropriadas. Alternativamente, éster **17-2** pode ser hidrolisado em ácido **17-3** sob condições-padrão, (por exemplo, LiOH) e o acoplamento de ácido **17-3** com aminas (por exemplo, metilamina) com o uso de condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, HATU ou HOAt) pode fornecer amidas **17-4**.

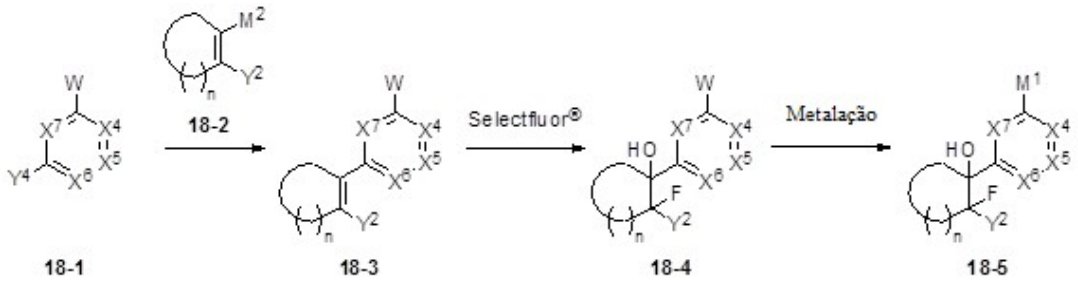
ESQUEMA XVII.



[0725] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XVIII**. Por exemplo, haleto **18-1** (por exemplo, Y^4 é Cl, Br ou I) pode ser acoplado com alqueno cíclico **18-2**, em que M^2 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio, ou um metal

apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$ ou Zn, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com o diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **18-3**. Alqueno cíclico **18-3** pode ser convertido no álcool fluorado **18-4** com um reagente, tal como Selectfluor® e água. O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **18-4** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **18-5** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados a partir de intermediários **18-5** com o uso dos métodos descritos no **Esquema I**.

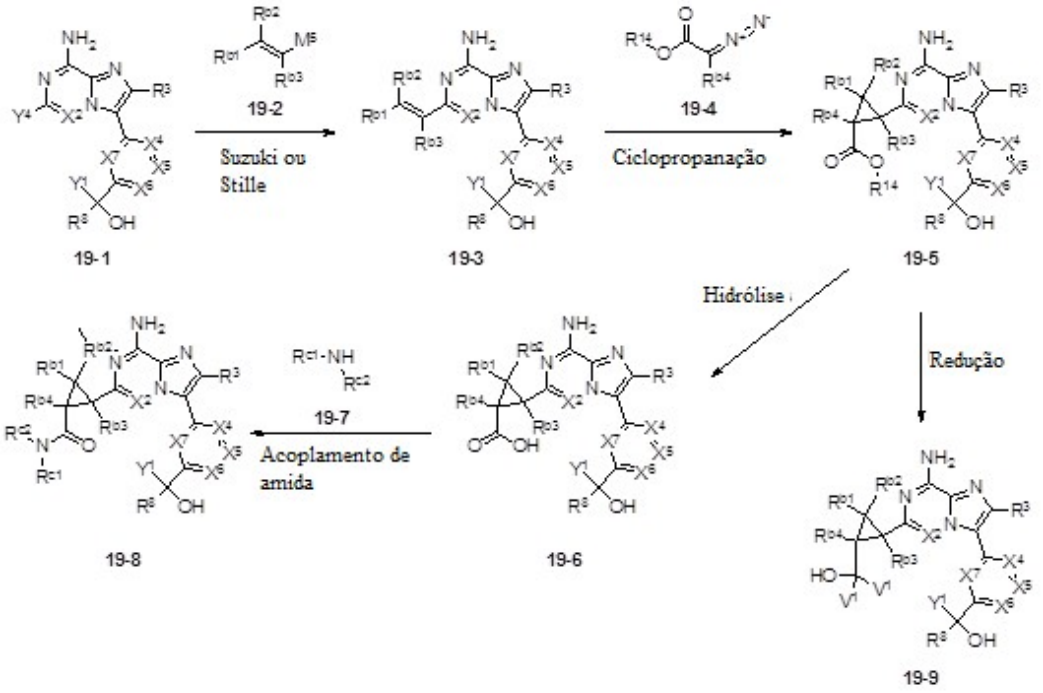
ESQUEMA XVIII.



[0726] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XIX**. Composto **19-1**, em que Y^4 é

um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I), pode ser acoplado com **19-2**, em que M^5 é um ácido borônico, éster de boronato, trifluoroborato de potássio ou um metal apropriadamente substituído, tal como $Sn(Bu)_3$, sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) para gerar composto **19-3**, em que R^{b1}, R^{b2} e R^{b3} podem ser independentemente H ou R^b. Ciclopropanação na presença de composto diazo **19-4**, em que R^{14} é um grupo alquila (por exemplo, etila ou terc-butila) e R^{b4} pode ser H ou R^b, e opcionalmente um catalisador apropriado (por exemplo, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(S\text{-}DOSP)_4$, $Cu(OTf)_2$, ou meso-tetrafenilporfina de cobalto(II)) pode gerar o composto **19-5**. Éster **19-5** pode ser hidrolisado em ácido **19-6** sob condições-padrão (por exemplo, NaOH aquoso), e o acoplamento de ácido **19-6** com aminas **19-7**, em que R^{c1} e R^{c2} podem ser independentemente R^c, com o uso de condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, HATU ou HOAt na presença de uma base de amina, tal como N,N-di-isopropiletilamina) pode fornecer amidas **19-8**. Alternativamente, a redução de éster **19-5** com um reagente adequado (por exemplo, $LiAlH_4$ ou $LiAlD_4$) pode fornecer álcoois **19-9**, em que V^1 pode ser H ou D.

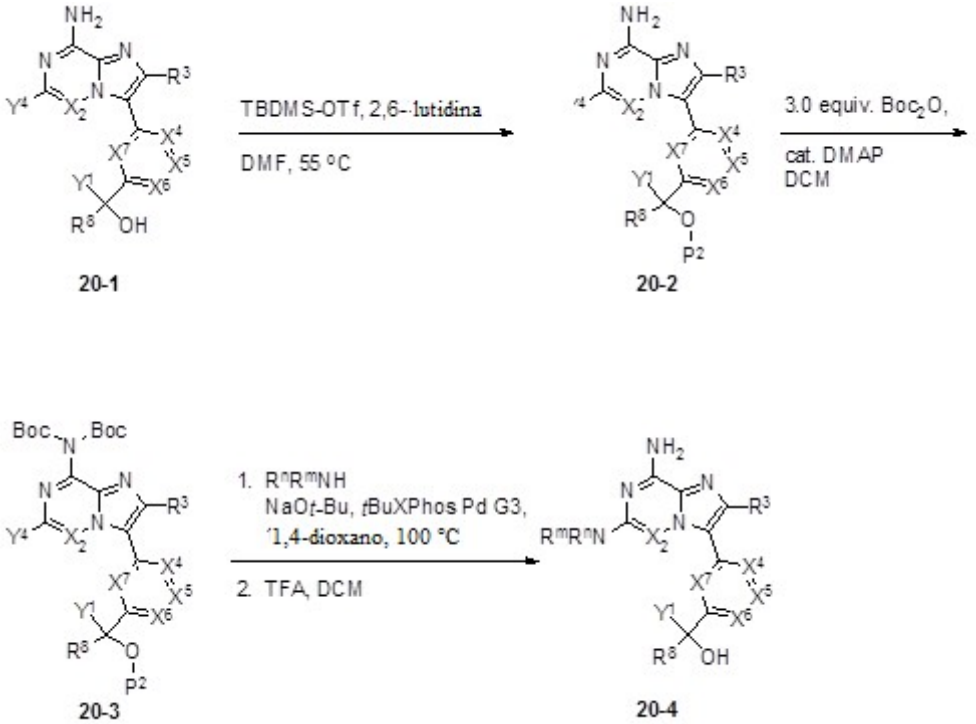
ESQUEMA XIX.



[0727] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XX**. A porção química de álcool da estrutura geral **20-1** pode ser protegida com um grupo de proteção adequado (P^2), tal como um grupo de proteção sililа (por exemplo terc-butildimetilsililа) para fornecer o álcool protegido **20-2**. O nitrogênio do núcleo de imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina pode ser protegido com um grupo de proteção adequado, tal como um grupo mono ou di-Boc para fornecer **20-3**. A ligação C-N de **20-4** (por exemplo, em que R^m e R^n podem ser, cada um, R^a) poderia ser construída com o uso de condições de acoplamento cruzado catalisado por metal, tais como condições de acoplamento de Buchwald-Hartwig (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. Chem. Rev. **2016**, 116, 12564.; Messaoudi, S., et al. ACS Catal. **2015**, 5 (2), 1386.). Por exemplo, **20-3** poderia ser acoplado com uma amina, anilina, heteroanilina ou amida na presença de uma base (Cs_2CO_3, NaOt-Bu, etc.) e um catalisador, tal como paládio em combinação com um ligante de Buchwald ou o uso de um sistema pré-catalisador de Buchwald. Depois do acoplamento C-N, os grupos de proteção podem ser removidos com o uso de condições-padrão seja

sequencialmente ou em um pote, tal como TFA/DCM ou HCl a 4 N em 1,4-dioxano para remoção de um álcool protegido com silila e heteroanilina protegida com Boc.

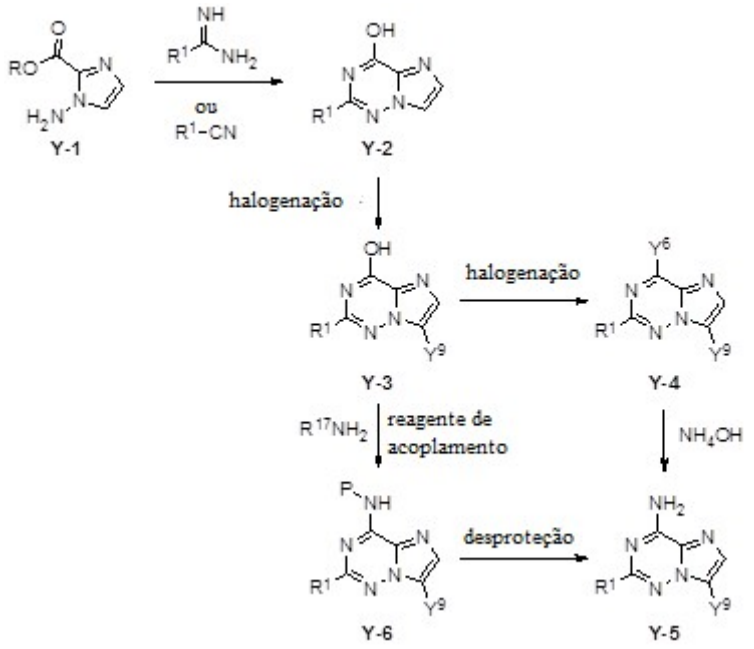
ESQUEMA XX.



[0728] Intermediários **1-1** (**Esquema I**) úteis para preparar compostos de Fórmula (I), tal como em que X^2 é N e de substituição variada em R^1, podem ser preparados por meio do método mostrado no **Esquema Y**. Condensação de **Y-1** com uma amidina em temperatura elevada (por exemplo, 80 a 95 °C) em um solvente adequado (por exemplo, EtOH) fornece intermediário bicíclico **Y-2**. Alternativamente, **Y-1** pode ser tratado com uma nitrila e ácido (por exemplo, HCl) em um solvente adequado (por exemplo, dioxano) em temperatura elevada (por exemplo, 100 a 110 °C) para fornecer **Y-2**. Em alguns casos de ciclização o uso de nitrilas exige que a mistura de reação seja básica na segunda etapa de modo a facilitar a ciclização. Intermediário **Y-2** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, Br_2 ou N-iodossuccinimida para fornecer o haleto **Y-3**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo,

Cl, Br ou I). Halogenação desidratante (por exemplo, tratando-se com um reagente, tal como $POCl_3$ ou $POBr_3$) pode fornecer composto **Y-4**, em que Y^6 é um halogênio (por exemplo, Cl ou Br). Substituição aromática nucleofílica do haleto de **Y-4** por amônia (por exemplo, com o uso de solução de NH_4OH aquosa) pode fornecer intermediários **Y-5**, úteis para preparar compostos de **Fórmula (I)**. Alternativamente, intermediário **Y-3** pode ser condensado com uma amina $R^{17}NH_2$ (por exemplo, p-metoxibenzilamina) com um reagente de acoplamento (por exemplo, BOP) para gerar o intermediário **Y-6**. Desproteção de **Y-6** (por exemplo, com o uso de TFA) pode gerar **Y-5**.

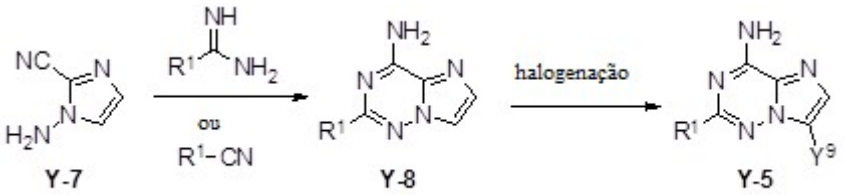
ESQUEMA Y.



[0729] Alternativamente, intermediários **1-1** (**Esquema I**) úteis para preparar compostos de Fórmula (I), tal como em que X^2 é N e de substituição variada em R^1, podem ser preparados por meio do método mostrado no **Esquema Y-B**. Condensação de **Y-7** com uma amidina em temperatura elevada (por exemplo, 80 a 95 °C) em um solvente adequado (por exemplo, EtOH) fornece intermediário bicíclico **Y-8**. Alternativamente, **Y-7** pode ser tratado com uma nitrila e ácido (por exemplo, HCl) em um solvente adequado (por exemplo, dioxano) em

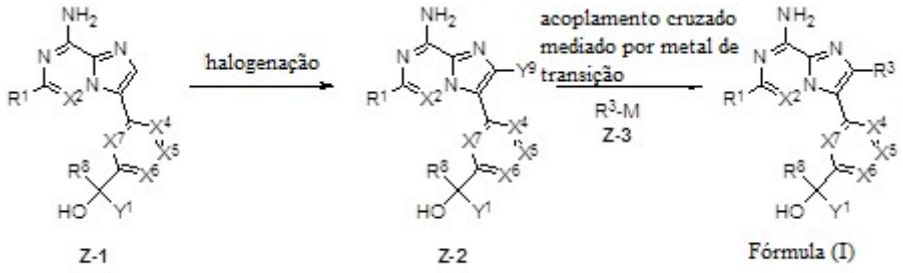
temperatura elevada (por exemplo, 100 a 110 °C) para fornecer **Y-8**. Em alguns casos de ciclização o uso de nitrilas exige que a mistura de reação seja básica na segunda etapa de modo a facilitar a ciclização. Intermediário **Y-8** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, Br_2 ou N-iodossuccinimida para fornecer os intermediários **Y-5**, úteis para preparar os compostos de Fórmula (I).

ESQUEMA Y-B.



[0730] Substituintes em R^3 podem ser introduzidos depois do procedimento mostrado no **Esquema Z**. Intermediário **Z-1** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, Br_2 ou N-iodossuccinimida para fornecer o haleto **Z-2**, em que Y^9 é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). O grupo halo Y^9 de **Z-2** pode ser acoplado ao R^3-M (**Z-3**) (por exemplo, M é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn ou Al) sob condições-padrão para Suzuki, Stille, Negishi e semelhantes, na presença de um catalisador de paládio, e quando apropriado, uma base, para fornecer os compostos de Fórmula (I).

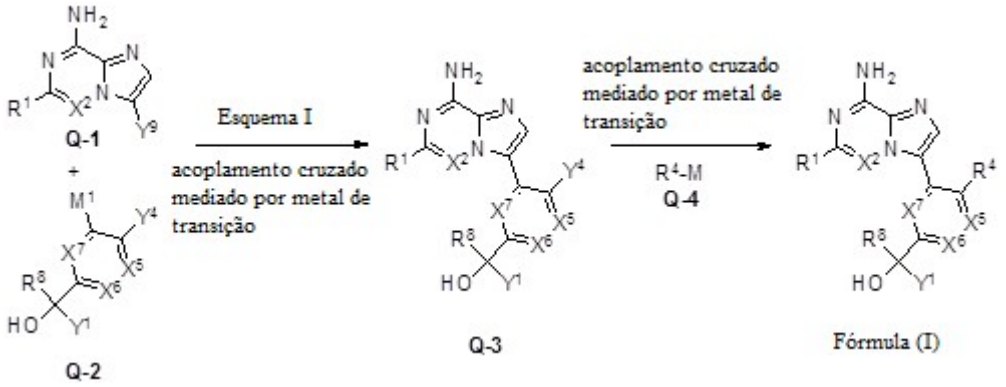
ESQUEMA Z.



[0731] Substituintes em R^4 podem ser introduzidos depois do procedimento apresentado no **Esquema Q**. Intermediário **Q-1** pode ser

seletivamente acoplado com **Q-2** que carrega um substituinte de halogênio Y^4 (por exemplo, Cl) para fornecer o intermediário **Q-3**. O grupo halo Y^4 de **Q-3** pode ser acoplado ao R^4-M (**Q-4**) (por exemplo, M é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn ou Al) sob condições-padrão para Suzuki, Stille, Negishi e semelhantes, na presença de um catalisador de paládio, e quando apropriado, uma base, para fornecer os compostos de Fórmula (I), em que X^4 é CR^4.

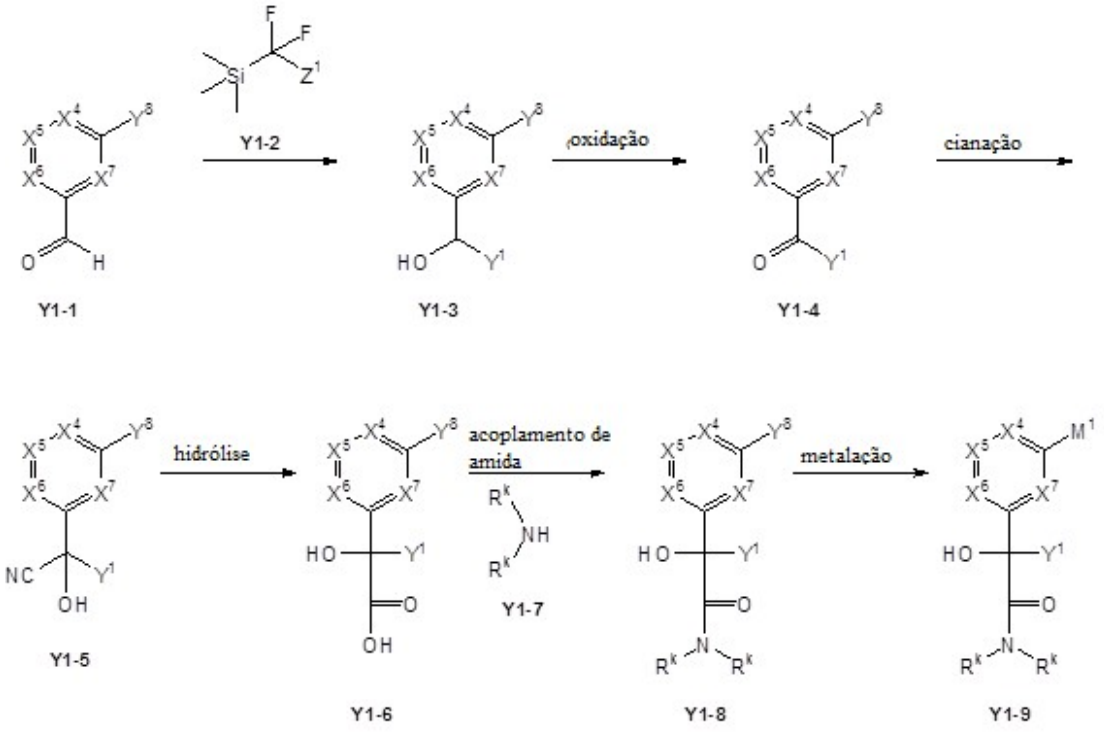
ESQUEMA Q.



[0732] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema Y1**. Materiais de partida adequados **Y1-1**, em que Y^8 é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs), podem ser convertidos com silano **Y1-2,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU) para gerar álcool secundário **Y1-3** (por exemplo, Y^1 é CF_3 ou CHF_2). Oxidação de álcool secundário **Y1-3** sob condições-padrão (por exemplo, oxidação de Swern ou oxidação de Dess-Martin) pode gerar cetona **Y1-4**. Cetona **Y1-4** pode ser convertida em ciano-hidrina **Y1-5** sob condições-padrão (por exemplo, na presença de KCN, TMSCN e 18-coroa-6). Ciano-hidrina **Y1-5** pode ser convertida em ácido carboxílico **Y1-6** sob condições de hidrólise ácida padrão (por exemplo, HCl ou HBr em água (Org. Syn. Coll. Vol. 1 **1941**, 289 e 131)) ou condições de hidrólise básica padrão (por exemplo, NaOH em água (Org. Syn. Coll. Vol. 1

1941, 321)). Ácido carboxílico **Y1-6** pode ser acoplado com amina **Y1-7** sob condições de formação de amida padrão (por exemplo, conversão de ácido **Y1-6** no cloreto de ácido (por exemplo, com cloreto de oxalila) e que condensa com amina **Y1-7**) para gerar amida **Y1-8**. Alternativamente, ciano-hidrina **Y1-5** pode ser convertida diretamente em amida primária **Y1-8** (quando R^k é H) com gás de HCl e HCl concentrado (J. Med. Chem. **2003**, 46, 2494-2501). O grupo Y^8 de **Y1-8** pode ser convertido em um metal apropriadamente substituído **Y1-9** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro-bis(trifenilfosfino)paládio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizado a partir de intermediários **Y3-6** com o uso dos métodos descritos nos esquemas no presente documento (por exemplo, **Esquema I**).

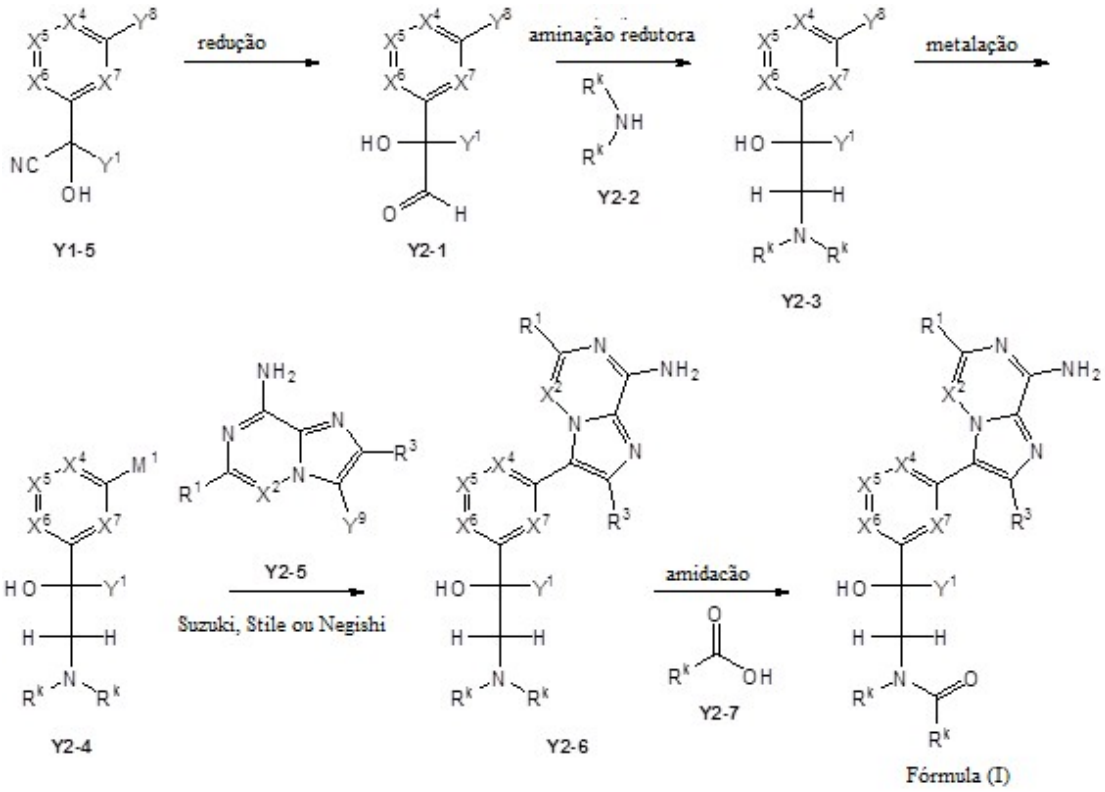
ESQUEMA Y1.



[0733] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema Y2**. Ciano-hidrina **Y1-5** (do Esquema Y1) pode ser convertida em aldeído **Y2-1** mediante redução (por exemplo, na presença de um agente redutor, tal como DIBAL-H (para uma revisão, consultar Synthesis **1975**, 10, 617-630)). Aldeído **Y2-1** pode ser convertido em amina **Y2-3** sob condições de aminação redutora padrão com amina **Y2-2** e um agente redutor apropriado (por exemplo, boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio). Alternativamente, ciano-hidrina **Y1-5** pode ser reduzida diretamente em amina **Y2-3**, em que R^k é hidrogênio sob condições-padrão (por exemplo, $LiAlH_4$ em Et_2O). O grupo Y^8 de **Y2-3** pode ser convertido em um metal apropriadamente substituído **Y2-4** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro-bis(trifenilfosfino)paládio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio) e, então, acoplado ao **Y2-5**, em que Y^9 é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) complexo com diclorometano, e uma base (por exemplo, uma base de carbonato, tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)), ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)) para gerar **Y2-6**. Amina

Y2-6 pode ser acoplada com ácido carboxílico **Y2-7** sob condições de formação de amida padrão (por exemplo, na presença de um reagente de acoplamento, tal como HATU, e amina, tal como di-isopropiletilamina) para gerar compostos de **Fórmula (I)**.

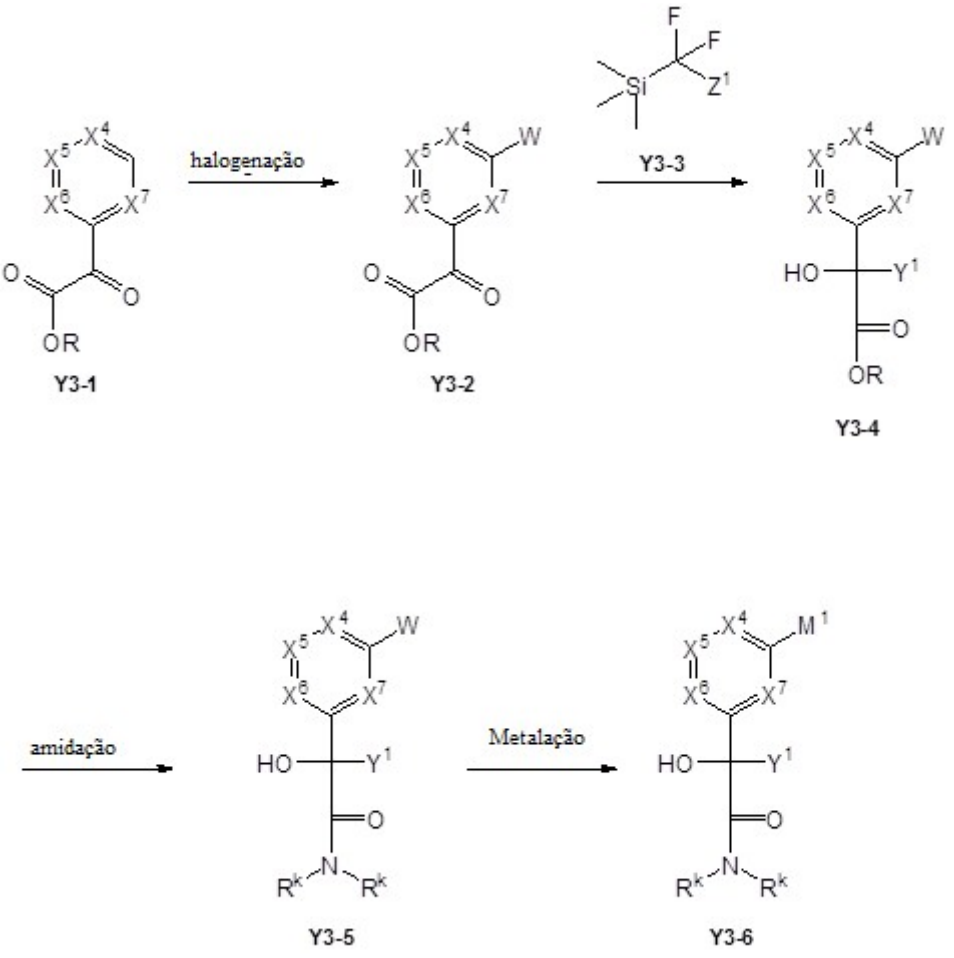
ESQUEMA Y2.



[0734] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema Y3**. Ceto-éster **Y3-1** pode ser halogenado com reagentes adequados, tais como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, ou N-iodossuccinimida para gerar **Y3-2**, em que W é um grupo halo (por exemplo, Cl, Br ou I). Cetona **Y3-2** pode ser convertida em álcool terciário **Y3-4** com silano **Y3-3,** em que Z^1 é um halogênio (por exemplo, F ou Br ou H) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de TBAF ou PPh_3 e DMPU). Em alguns casos, Z^1 pode ser H, em que um grupo CHF_2 (Y^1) pode ser formado. Éster **Y3-4** pode ser convertido em amida primária (**Y3-5**, R^k é hidrogênio) sob condições-padrão (por exemplo, amônia em metanol e, opcionalmente, uma base, tal como

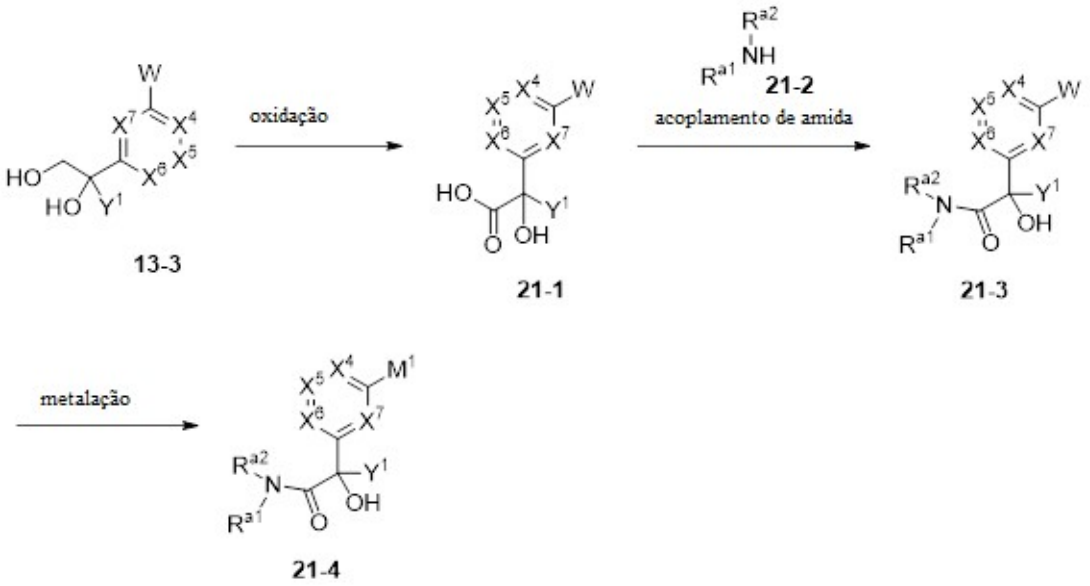
carbonato de césio) ou amidas secundárias e terciárias (**Y3-5**) sob condições-padrão (por exemplo, $AlMe_3$ e uma amina apropriada NHR^kR^k, em que cada R^k pode ser R^a). O grupo W de **Y3-5** pode ser convertido em um metal apropriadamente substituído **Y3-6** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro; uma base, tal como acetato de potássio; um catalisador de paládio, tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0); e, opcionalmente, um ligante, tal como 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizado a partir de intermediários **Y3-6** com o uso dos métodos descritos nos esquemas no presente documento (por exemplo, **Esquema I**).

ESQUEMA Y3.



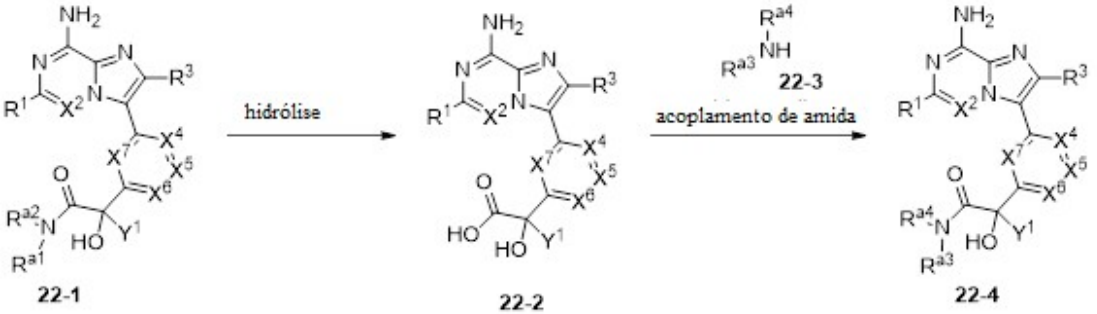
[0735] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXI**. Diol **13-3**, em que W é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) pode ser oxidado sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de metal de transição, tal como platina em carbono na presença de uma fonte de oxigênio, tal como ar) para gerar ácido α-hidroxicarboxílico **21-1**. Acoplamento de ácido **21-1** com amina **21-2,** em que R^{a1} e R^{a2} podem ser independentemente R^a com o uso de condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, formação do cloreto de ácido com um reagente apropriado, tal como cloreto de oxalila, e arrefecimento in situ subsequente com amina **21-2**) pode fornecer amida **21-3**. O grupo W de **21-3** pode ser convertido em um metal apropriadamente substituído **21-4** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$ ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro; uma base, tal como acetato de potássio; um catalisador de paládio, tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0); e, opcionalmente, um ligante, tal como 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizado a partir de intermediários **21-4** com o uso dos métodos descritos nos esquemas no presente documento (por exemplo, **Esquema I**).

ESQUEMA XXI.



[0736] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXII**. Hidrólise de amida **22-1**, em que R^{a1} e R^{a2} podem ser independentemente R^a sob condições-padrão (por exemplo, aquecimento na presença de HCl aquoso) pode gerar ácido **22-2**. Acoplamento de ácido **22-2** com amina **22-3**, em que R^{a3} e R^{a4} podem ser independentemente R^a com o uso de condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, formação do cloreto de ácido com um reagente apropriado, tal como cloreto de oxalila, e arrefecimento in situ subsequente com amina **22-3**) pode fornecer amida **22-4.**

ESQUEMA XXII.



[0737] Compostos de **Fórmula (I)** também podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXIII**. Cetona **23-1**, em que W é ha-

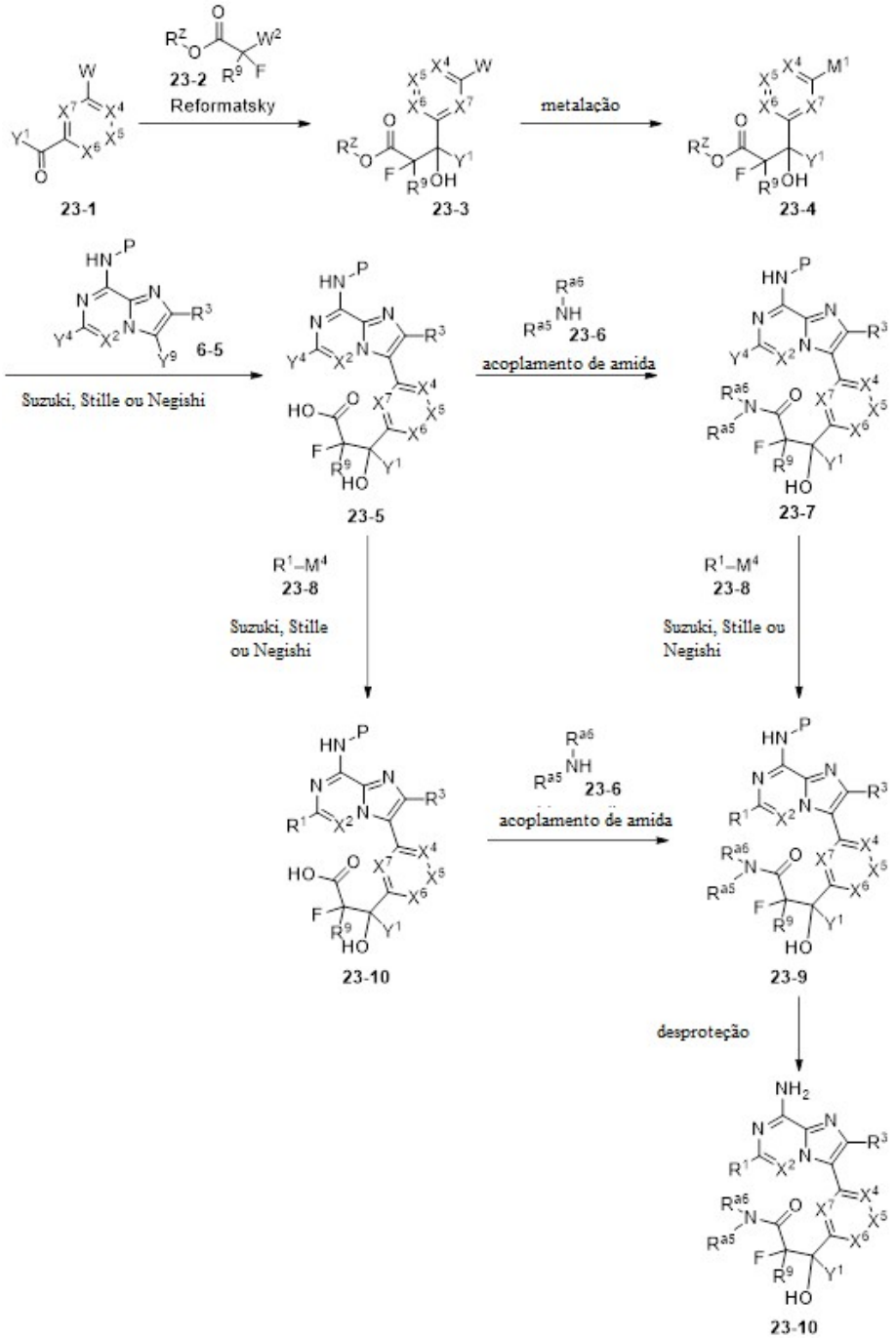
logênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) pode ser convertida em álcool **23-3** por meio de condições Reformatsky padrão (por exemplo, na presença de um metal, tal como zinco ou índio, e um α–haloéster **23-2**, em que W^2 é halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) e R^z é um grupo C_{1-6} alquila). O W halo (por exemplo, Cl, Br ou I) ou grupo pseudo-halo (por exemplo, OTf ou OMs) de álcool **23-3** pode ser convertido em um metal substituído apropriado **23-4** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano, e uma base, tal como acetato de potássio). Biciclo (por exemplo, P = acetila, terc-butoxicarbonila ou p-metoxibenzila) opcionalmente protegido **6-5** pode ser acoplado com metal **23-4** sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **23-5**. Em alguns casos, a hidrólise subsequente do éster ($-CO_2R^z$) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio ou um ácido, tal como HCl ou ácido trifluoracético) pode ser necessária para gerar o ácido **23-5**. Acoplamento de ácido **23-5** com aminas **23-6**, em que R^{a5} e R^{a6} podem ser independentemente R^a com o uso de condições de acoplamento de amida padrão

(por exemplo, na presença de um reagente de acoplamento de peptídeo, tal como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urânio, e uma base de amina, tal como N,N-di-isopropiletilamina), pode fornecer a amida **23-7**. Composto **23-7** pode ser acoplado com metal **23-8** sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **23-9**.

[0738] Alternativamente, composto **23-5** pode ser acoplado com metal **23-8** sob condições Suzuki padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)-paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano e uma base (por exemplo, uma base de carbonato)) ou condições Stille padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)) ou condições Negishi padrão (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), para gerar o composto **23-10**. Acoplamento de ácido **23-10** com amina **23-6** com o uso de condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, na presença de um reagente de acoplamento de peptídeo, tal como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio, e uma base de amina, tal como N,N-di-isopropiletilamina) pode fornecer a amida **23-9**.

[0739] Após acoplamento, grupos de proteção opcionalmente escolhidos podem ser removidos sob condições adequadas para sua remoção que também são compatíveis com a funcionalidade presente em **23-9** (por exemplo, exposição ao HCl aquoso ou ácido trifluoroacético) para fornecer o composto resultante **23-10**.

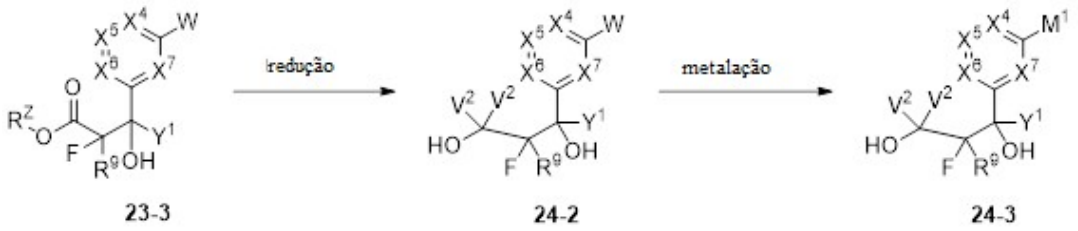
ESQUEMA XXIII.



[0740] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no

presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXIV**. Éster **23-3**, em que W é um halogênio (por exemplo, Cl, Br ou I) ou pseudo-halogênio (por exemplo, OTf ou OMs) pode ser reduzido com um reagente adequado (por exemplo, $NaBH_4$ ou $NaBD_4$) para fornecer álcool **24-2,** em que V^2 pode ser H ou D. O grupo W de **24-2** pode ser convertido em um metal apropriadamente substituído **24-3** (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, ou Zn) sob condições-padrão (por exemplo, na presença de um reagente de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro; uma base, tal como acetato de potássio; e um catalisador de paládio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paládio ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano). Compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizado a partir de intermediários **24-3** com o uso dos métodos descritos nos esquemas no presente documento (por exemplo, **Esquema I**).

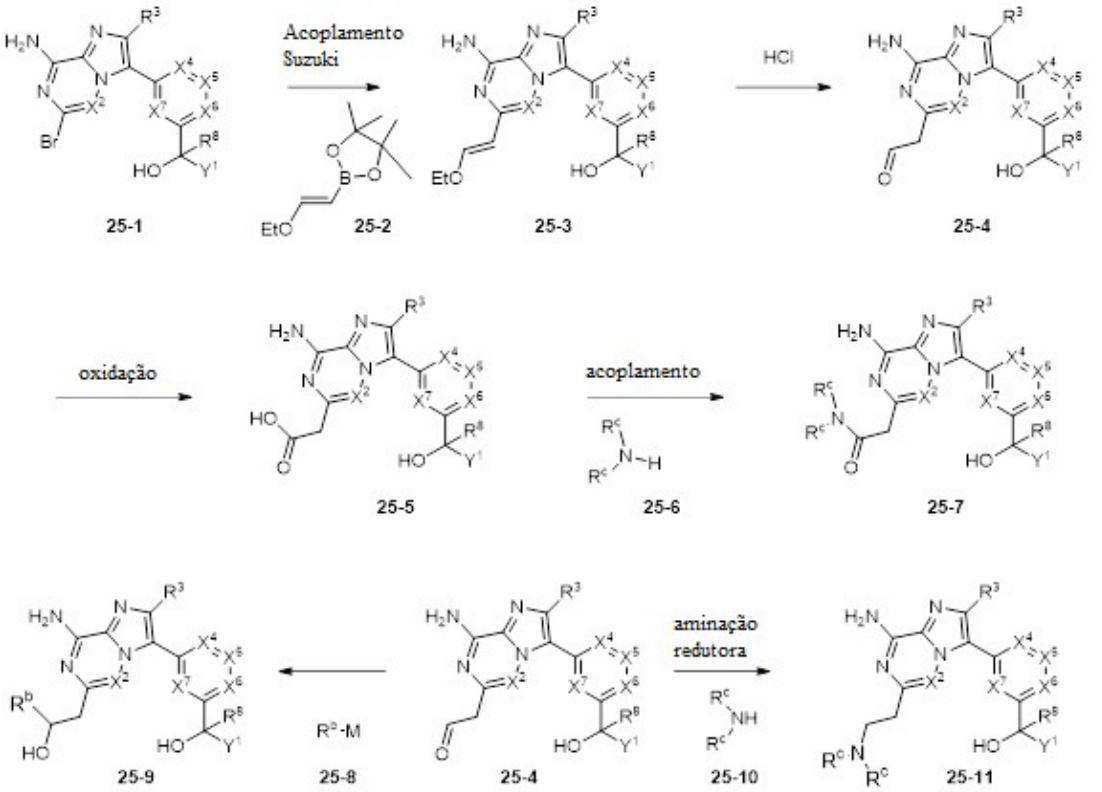
ESQUEMA XXIV.



[0741] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXV**. Por exemplo, brometo 25-1 pode ser convertido em éter vinílico 25-3 sob condições-padrão para acoplamento Suzuki ou Negishi (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, e um organoborano ou organozinco, tal como 25-2). Éter vinílico 25-3 pode ser convertido em aldeído 25-4 sob tratamento ácido (por exemplo, na presença de HCl em THF). Aldeído 25-4 pode ser convertido em ácido carboxílico 25-5 sob condição de oxidação Pinnick padrão (por exem-

plo, na presença de $NaClO_2$ e 2-metil-2-buteno). Ácido 25-5 pode ser convertido em amida 25-7 com o uso de condições de síntese de amida padrão (por exemplo, acoplamento de 25-5 com amina 25-6 com o uso de reagente de acoplamento, tal como HATU). Aldeído 25-4 também pode ser convertido em álcool 25-9 com a utilização de adição nucleofílica (por exemplo, na presença de organomagnésio ou organolítio, tal como reagente de Grignard). Aldeído 25-4 também pode ser convertido em amina 25-11 sob condições-padrão para aminação redutora (por exemplo, na presença de amina, tal como 25-10, e reagente redutor, tal como $NaBH(OAc)_3$).

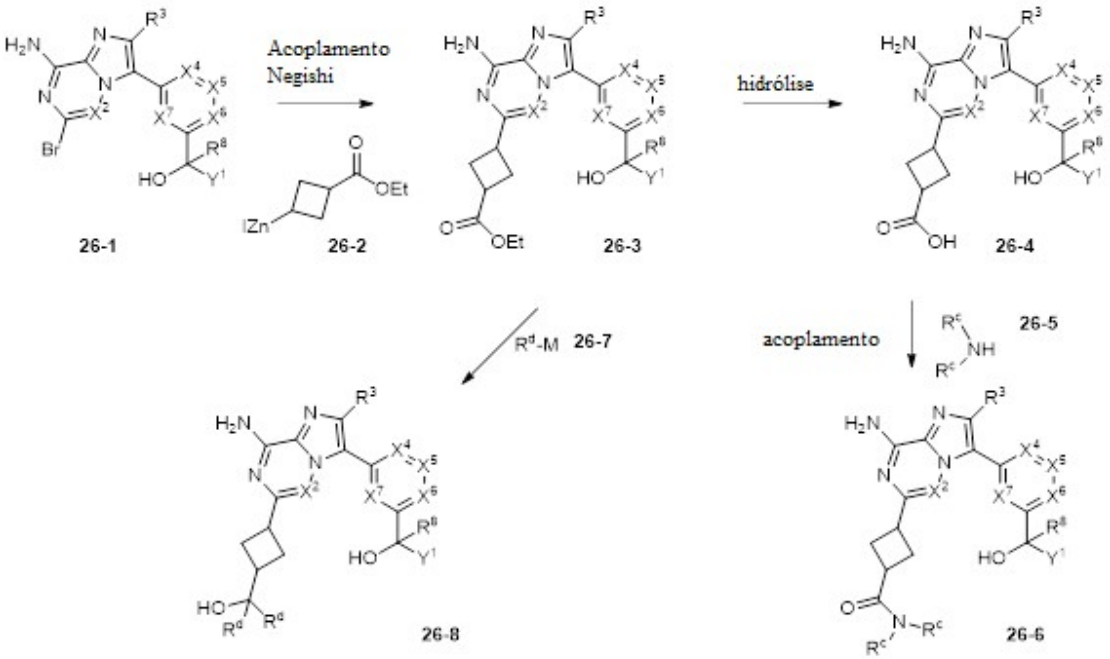
ESQUEMA XXV.



[0742] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXVI**. Por exemplo, brometo **26-1** pode ser convertido em éster **26-3** sob condições de acoplamento Negishi (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como dicloreto de [1,3-

bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paládio(II), e um organozinco, tal como **26-2**). Éster **26-3** pode ser convertido em ácido carboxílico **26-4** sob condições de hidrólise (por exemplo, na presença de água e base, tal como LiOH). Ácido **26-4** pode ser convertido em amida **26-6** com o uso de condições de síntese de amida padrão (por exemplo, acoplamento de **26-5** com amina **26-6** com o uso de reagente de acoplamento, tal como HATU). Éster **26-3** também pode ser convertido em álcool **26-8** com a utilização de adição nucleofílica (por exemplo, na presença de organomagnésio ou organolítio, tal como reagente de Grignard).

ESQUEMA XXVI.

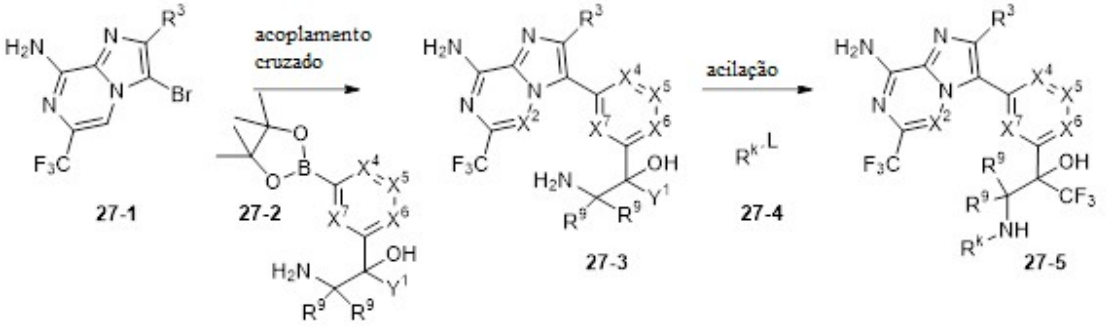


[0743] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no Esquema XXVII. Por exemplo, brometo **27-1** pode ser convertido em amina **27-3** sob condições-padrão para acoplamento Suzuki ou Negishi (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-

[0744] bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, e um organoborano ou organozinco, tal como **27-2**). Amina **27-3** pode ser convertida

em amida **27-5** com o uso de condições de acilação padrão (por exemplo, acoplamento de amina **27-3** com um ácido carboxílico com o uso de reagente de acoplamento, tal como HATU).

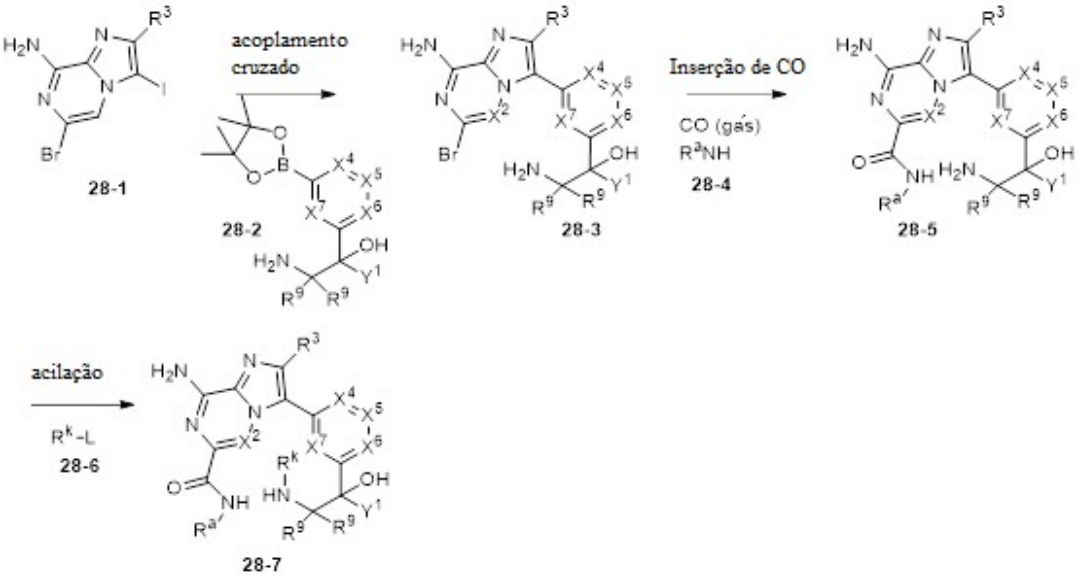
ESQUEMA XXVII.



[0745] Intermediários para produzir os compostos fornecidos no presente documento podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXVIII**. Por exemplo, iodeto **28-1** pode ser convertido em brometo de amino **28-3** sob condições-padrão para acoplamento Suzuki ou Negishi (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-

[0746] bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, e um organoborano ou organozinco, tal como **28-2**). Brometo de amino pode ser convertido em amida de amino **28-5** sob condições de carbonilação (por exemplo, na presença de um catalisador de paládio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio, monóxido de carbono e amina **28-4**). Amida de amino **28-5** pode ser convertida em bis-amida **28-7** com o uso de condições de síntese de amida padrão (por exemplo, acoplamento de **28-5** com ácido carboxílico **28-6** com o uso de reagente de acoplamento, tal como HATU). Amida de amino **28-5** pode ser convertida em amida **28-7** com o uso de condições de acilação padrão (por exemplo, acoplamento de amina **4-5** com um ácido carboxílico com o uso de reagente de acoplamento, tal como HATU).

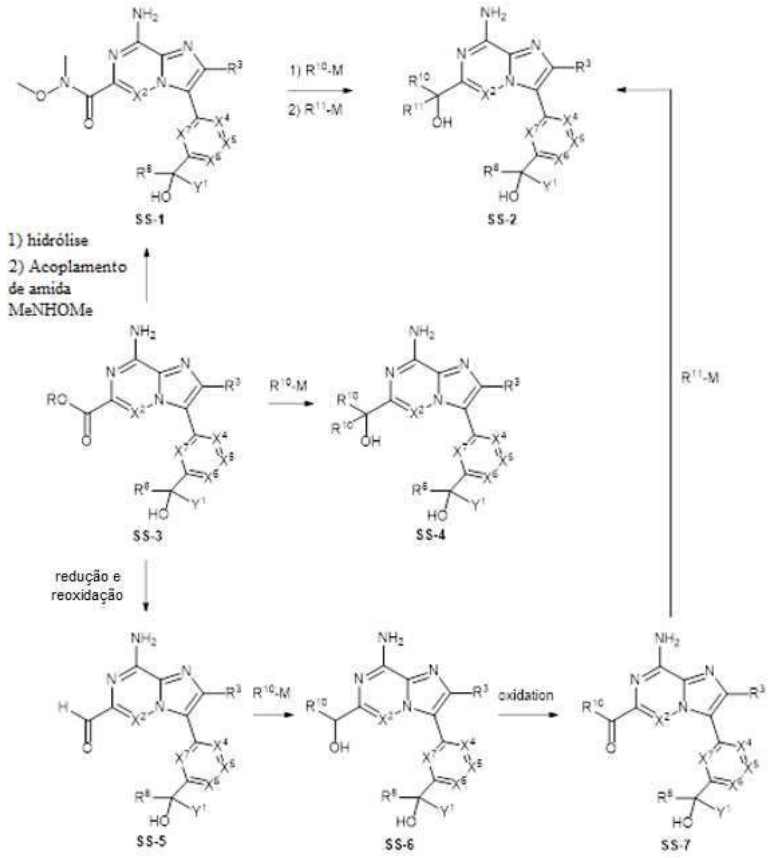
ESQUEMA XXVIII.



[0747] Compostos de **Fórmula (I)**, em que R^1 é uma alquila de hidroxila-substituída, podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXIX**. Éster **SS-3** pode ser hidrolisado sob condições-padrão para hidrólise (por exemplo, LiOH ou NaOH em água com um cossolvente, tal como THF ou MeOH) para fornecer um ácido carboxílico, que pode ser acoplado com hidroxilamina de N,O-dimetila sob condições de acoplamento de amida padrão (por exemplo, HATU e N,N-diisopropiletilamina) para fornecer amida Weinreb **SS-1**. Amida Weinreb **SS-1** pode ser reagida com dois nucleófilos diferentes sequencialmente (por exemplo, R^{10}-M e R^{11}-M são reagentes de Grignard ou reagentes de alquil-lítio) para fornecer **SS-2**. Alternativamente, reação de **SS-3** com um excesso de um reagente nucleofílico (R^{10}-M) pode fornecer **SS-4**, em que ambos os grupos R (R^{10}) são iguais. Outro método para preparar **SS-2**, em que R^{10} e R^{11} são diferentes é mostrado no **Esquema XXIX**. Éster **SS-3** pode ser convertido em um aldeído através de redução no álcool com o uso de um agente redutor adequado (por exemplo, $LiAlH_4$), seguido por oxidação (por exemplo, com periodinano Dess-Martin) no aldeído **SS-5**. Aldeído **SS-5** pode ser tratado com um nucleófilo adequado, R^{10}-M para fornecer álcool secundário, **SS-6**. Ál-

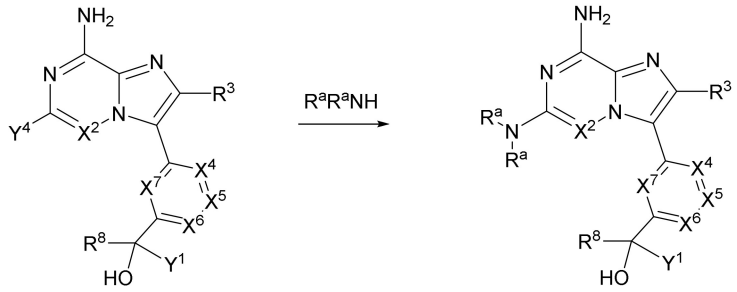
cool **SS-6** pode ser oxidado na cetona **SS-7** (por exemplo, com periodinano Dess-Martin), que pode ser tratado com um segundo nucleófilo, R^{11}-M, para fornecer **SS-2**. Em algumas modalidades, R^{10} e/ou R^{11} são independentemente R^a.

ESQUEMA XXIX.



[0748] Compostos de **Fórmula (I)**, em que R^1 é um heterociclo ligado a N, podem ser preparados conforme mostrado no **Esquema XXX**. Intermediário **SS-II-1**, em que Y^4 é um grupo de saída adequado, tal como halogênio (por exemplo, Cl ou Br) pode ser reagido com uma amina (R^aR^aNH, em que cada R^a é independentemente selecionado) sob condições de S_NAr (por exemplo, aquecimento na presença de base, tal como Cs_2CO_3), para fornecer o composto **SS-II-2**.

ESQUEMA XXX.



SS-II-1 **SS-II-2**

[0749] As reações para preparar compostos descritos no presente documento podem ser conduzidas em solventes adequados que podem ser prontamente selecionados por uma pessoa versada na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários, ou produtos nas temperaturas nas quais as reações são conduzidas, (por exemplo, temperaturas que podem estar na faixa da temperatura de congelamento de solvente até a temperatura de ebulição de solvente). Uma dada reação pode ser conduzida em um solvente ou em uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados pelo especialista.

[0750] As expressões, "temperatura de meio ambiente" ou "temperatura ambiente" ou "rt", conforme usado no presente documento, são entendidas na técnica, e se referem, de modo geral, a uma temperatura, por exemplo, uma temperatura de reação, que é aproximadamente a temperatura do espaço no qual a reação é conduzida, por exemplo, uma temperatura de cerca de 20 ºC a cerca de 30 ºC.

[0751] Preparação de compostos descritos no presente documento pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade por proteção e desproteção, e a seleção de grupos de proteção apropriados, pode ser prontamente determinada por uma pessoa versada na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque (1999).

[0752] Reações podem ser monitoradas de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorada através de meios espectroscópicos, tal como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^{1}H ou ^{13}C), espectroscopia infravermelha, espectrofotometria (por exemplo, UV visível), espectrometria de massa, ou através de métodos cromatográficos, tais como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), espectroscopia de massa de cromatografia líquida (LCMS), ou cromatografia de camada fina (TLC). Compostos podem ser purificados por aqueles versados na técnica através de uma variedade de métodos, que incluem cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e cromatografia de sílica de fase normal.

MÉTODOS DE USO

[0753] Os compostos, sais ou estereoisômeros dos mesmos descritos no presente documento inibem a atividade de PI3Kγ quinase. Consequentemente, os compostos, sais ou estereoisômeros descritos no presente documento podem ser usados nos métodos para inibir PI3Kγ quinase colocando-se a quinase em contato com qualquer um ou mais dos compostos, sais ou composições descritos no presente documento. Em algumas modalidades, os compostos ou sais podem ser usados em métodos para inibir a atividade de PI3Kγ em um indivíduo/paciente que necessita da inibição administrando-se uma quantidade eficaz de um composto ou sal descrito no presente documento. Em algumas modalidades, modulação é inibição. Em algumas modalidades, o contato é in vivo. Em algumas modalidades, o contato é ex vivo. De maneira vantajosa, os compostos, conforme descrito no presente documento, demonstram melhor eficácia e segurança favorável e perfis de toxicidade em estudos em animais.

[0754] Em algumas modalidades, a PI3Kγ inclui uma mutação. Uma mutação pode ser uma substituição de um aminoácido por outro, ou uma deleção de um ou mais aminoácidos. Em tais modalidades, a mutação pode estar presente no domínio de quinase da PI3Kγ.

[0755] Em algumas modalidades, o composto ou sal inibe adicionalmente PI3Kδ.

[0756] Os compostos ou sais descritos no presente documento podem ser seletivos. O termo "seletivo" significa que o composto se liga à ou inibe a PI3Kγ com maior afinidade ou potência, respectivamente, em comparação com pelo menos uma outra quinase. Em algumas modalidades, os compostos da descrição são inibidores seletivos de PI3Kγ sobre PI3Kδ, PI3Kα e PI3Kβ. Em algumas modalidades, os compostos da descrição são inibidores seletivos de PI3Kγ sobre PI3Kα e PI3Kβ. Em algumas modalidades, seletividade pode ser de pelo menos cerca de 2 vezes, 3 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou 20 vezes sobre PI3Kδ conforme medido pelos ensaios descritos no presente documento. Em algumas modalidades, seletividade pode ser testada na concentração de 2 μM de ATP de cada enzima. Em algumas modalidades, a seletividade de compostos da descrição pode ser determinada através de ensaios celulares associados à atividade de PI3K quinase particular.

[0757] Outro aspecto da presente descrição pertence aos métodos para tratar uma doença ou distúrbio associada à PI3Kγ quinase em um indivíduo (por exemplo, paciente) administrando-se ao indivíduo que necessita de tal tratamento uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente descrição ou uma composição farmacêutica dos mesmos. Uma doença ou distúrbio associada à PI3Kγ pode incluir qualquer doença, distúrbio ou afecção que esteja direta ou indiretamente ligada à expressão ou atividade da PI3Kγ, que inclui superexposição e/ou níveis de atividade anormais.

[0758] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio autoimune, câncer, doença cardiovascular ou doença neurodegenerativa.

[0759] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer pulmonar (por exemplo, câncer pulmonar de célula não pequena), melanoma, câncer pancreático, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer do cólon, câncer endometrial, câncer de bexiga, câncer de pele, câncer do útero, câncer renal, câncer gástrico ou sarcoma. Em algumas modalidades, o sarcoma é tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de parte mole, angiossarcoma, cistossarcoma filodes, dermatofibrossarcoma protuberante, tumor desmoide, tumor de célula redonda pequena desmoplástica, sarcoma epitelioide, condrossarcoma extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, linfossarcoma, tumor de bainha nervosa periférico maligno (MPNST), neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial ou sarcoma pleomórfico não diferenciado.

[0760] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma ou adrenocarcinoma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mesotelioma. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é adrenocarcinoma.

[0761] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é leucemia mieloide aguda (por exemplo, leucemia monocítica aguda), linfoma linfocítico pequeno, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mieloide crônica (CML), mieloma múltiplo, leucemia linfoblástica aguda de célula T (T-ALL), linfoma de célula T cutâneo, leucemia linfocítica granular grande, neoplasma de célula t madura (periférica) (PTCL),

linfoma de célula grande anaplástica (ALCL), ou linfoma linfoblástico. Em algumas modalidades, o neoplasma de célula t madura (periférica) (PTCL) é leucemia prolinfocítica de célula T, leucemia linfocítica granular de célula T, leucemia de célula NK agressiva, micose fungoide/síndrome de Sezary, linfoma de célula grande anaplástica (tipo célula T), linfoma de célula T tipo enteropatia, leucemia/linfoma de célula T adulta ou linfoma de célula T angioimunoblástica. Em algumas modalidades, o linfoma de célula grande anaplástica (ALCL) é ALCL sistemático ou ALCL cutâneo primário.

[0762] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma de não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, tricoleucemia, linfoma de célula do manto, linfoma linfocítico pequeno, linfoma folicular, xenoderoma pigmentosa, queratoctantoma, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de célula B grande mediastinal (tímica), granulomatose linfomatoide, linfoma de zona marginal esplênica, linfoma de efusão primária, linfoma de célula B grande intravascular, leucemia de célula plasmática, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), ou linfoma de célula B grande difusa.

[0763] MDSC (células supressoras derivadas de mieloide) são um grupo heterogêneo de células imunes da linhagem mieloide (uma família de células que se origina das células tronco da medula óssea). MDSCs se expandem fortemente em situações patológicas, tais como infecções crônicas e câncer, como resultado de uma hematopoiese alterada. MDSCs são descriminadas de outros tipos de célula mieloide em que têm fortes atividades imunossupressoras em vez de proprie-

dades imunoestimuladoras. Similar às outras células mieloides, MDSCs interagem com outros tipos de célula imune que incluem células T, células dendríticas, macrófagos e células assassinas naturais para regular suas funções. Em algumas modalidades, os compostos, etc., descritos no presente documento podem ser usados em métodos relacionados ao tecido com câncer (por exemplo, tumores) com alta infiltração de MDSCs, que incluem tumores sólidos com alto nível basal de macrófago e/ou infiltração de MDSC.

[0764] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma de não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, tricoleucemia, linfoma de célula do manto, linfoma linfocítico pequeno, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de célula B grande mediastinal (tímica), granulomatose linfomatoide, linfoma de zona marginal esplênica, linfoma de efusão primária, linfoma de célula B grande intravascular, leucemia de célula plasmática, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), ou linfoma de célula B grande difusa.

[0765] Em algumas modalidades, o linfoma de não Hodgkin (NHL) é NHL reincidente, NHL refratário, NHL folicular recorrente, NHL indolente (iNHL) ou NHL agressivo (aNHL).

[0766] Em algumas modalidades, o linfoma de célula B grande difusa é linfoma de célula B grande difusa semelhante à célula B ativada (ABC), ou linfoma de célula B grande difusa de célula B central germinal (GCB).

[0767] Em algumas modalidades, o linfoma de Burkitt é linfoma de Burkitt endêmico, linfoma de Burkitt esporádico ou linfoma semelhante

a Burkitt.

[0768] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistemático, asma, alergia (por exemplo, rinite alérgica), pancreatite, psoríase, anafilaxia, glomerulonefrite, doença intestinal inflamatória (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa), trombose, meningite, encefalite, retinopatia diabética, hipertrofia prostática benigna, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, osteoartrite, restenose ou ateroesclerose.

[0769] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é hipertrofia cardíaca, disfunção de miócito cardíaco, síndrome coronária aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite crônica, pressão sanguínea elevada, isquemia, reperfusão de isquemia, vasoconstrição, anemia (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, ou anemia de glóbulos vermelhos puros), infecção bacteriana, infecção viral, rejeição ao enxerto, doença renal, fibrose de choque anafilático, atrofia de músculo esquelético, hipertrofia de músculo esquelético, angiogênese, sepse, doença de enxerto contra hospedeiro, transplante alogênico ou xenogênico, glomerulosclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), fibrose pulmonar idiopática, anemia hemolítica autoimune, vasculite, lúpus nefrite, pênfigo ou nefropatia membranosa.

[0770] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é hipertrofia cardíaca, disfunção de miócito cardíaco, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), pressão sanguínea elevada, isquemia, reperfusão de isquemia, vasoconstrição, anemia (por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, ou anemia de glóbulos vermelhos puros), infecção bacteriana, infecção viral, rejeição ao enxerto, doença renal, fibrose de choque anafilático, atrofia de músculo esquelético, hipertrofia de músculo esquelético, angiogênese, sepse, rejeição ao enxerto, glomerulosclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopá-

tica (ITP), anemia hemolítica autoimune, vasculite, lúpus eritematoso sistemático, lúpus nefrite, pênfigo ou nefropatia membranosa.

[0771] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é mal de Alzheimer, trauma de sistema nervoso central ou derrame.

[0772] Em algumas modalidades, a púrpura trombocitopênica idiopática (ITP) é ITP reincidente ou ITP refratária.

[0773] Em algumas modalidades, a vasculite é doença de Behçet, síndrome de Cogan, arterite de célula gigante, polimialgia reumática (PMR), arterite de Takayasu, doença de Buerger (tromboangiíte obliterante), vasculite de sistema nervoso central, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculite de crioglobulinemia misturada (essencial ou induzida pelo vírus da hepatite C (HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculite de hipersensibilidade, poliangeite microscópica, granulomatose de Wegener, ou vasculite sistemática associada ao anticorpo de citoplasma antineutrófilo (ANCA) (AASV).

[0774] A presente descrição fornece adicionalmente um composto descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em qualquer um dos métodos descritos no presente documento.

[0775] A presente descrição fornece adicionalmente o uso de um composto descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para uso em qualquer um dos métodos descritos no presente documento.

[0776] Conforme usado no presente documento, o termo "contato" se refere à ligação de porções químicas indicadas em um sistema in vitro ou em um sistema in vivo. Por exemplo, "contato" de uma PI3K com um composto da descrição inclui a administração de um composto da presente descrição a um indivíduo ou paciente, tal como um ser

humano, que tem um PI3K, assim como, por exemplo, a introdução de um composto da descrição em uma amostra que contém uma preparação celular ou purificada que contém a PI3K.

[0777] Acredita-se que os compostos da presente descrição, conforme fornecidos no presente documento (por exemplo, compostos de Fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos), ou qualquer uma das modalidades dos mesmos, podem ter perfil farmacológico satisfatório e propriedades biofarmacêuticas promissoras, tais como perfil toxicológico, propriedades de metabolismo e farmacocinética, solubilidade e permeabilidade. Será entendido que a determinação de propriedades biofarmacêuticas apropriadas está inserida no conhecimento de uma pessoa versada na técnica, por exemplo, a determinação de citotoxicidade em células ou inibição de determinados alvos ou canais para determinar o potencial de toxicidade.

[0778] Conforme usados no presente documento, o termo "indivíduo" ou "paciente" é usado de maneira permutável, se referem a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cachorros, gatos, suínos, gado, ovelhas, cavalos ou primatas, e com máxima preferência seres humanos.

[0779] Conforme usada no presente documento, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que obtém a resposta biológica ou medicinal que é vista em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

[0780] Conforme usado no presente documento, o termo "tratar" ou "tratamento" pode se referir a uma ou mais dentre (1) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, afecção ou distúrbio em um individual que sente ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença, afecção ou distúrbio (isto é, deter desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia); e (2) amenização da doença; por

exemplo, amenização de uma doença, afecção ou distúrbio em um indivíduo que sente ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença, afecção ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia) tal como diminuir a gravidade da doença.

[0781] Em algumas modalidades, os compostos da invenção são úteis na prevenção ou redução do risco de desenvolvimento de qualquer uma das doenças citadas no presente documento; por exemplo, prevenção ou redução do risco de desenvolvimento de uma doença, afecção ou distúrbio em um indivíduo que pode ser predisposto à doença, afecção ou distúrbio, porém, não sente ou exibe ainda a patologia ou sintomatologia da doença.

TERAPIAS DE COMBINAÇÃO

I. TERAPIAS DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO

[0782] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Kγ fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de ponto de verificação imunológico para o tratamento de câncer, conforme descrito no presente documento. Em uma modalidade, a combinação com um ou mais inibidores de ponto de verificação imunológico, conforme descrito no presente documento, pode ser usada para o tratamento de melanoma. Compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de ponto de verificação imunológico. Inibidores de ponto de verificação imunológico exemplificativos incluem inibidores contra moléculas de ponto de verificação imunológico, tais como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginase, HPK1, CD137 (também conhecido como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 e PD-L2. Em algumas modalidades, a molécula de ponto de verificação imunológico é uma molécula de ponto de verificação estimuladora selecionada dentre CD27, CD28, CD40, ICOS,

OX40, GITR e CD137. Em algumas modalidades, a molécula de ponto de verificação imunológico é uma molécula de ponto de verificação inibidora selecionada dentre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT e VISTA. Em algumas modalidades, os compostos da descrição fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais agentes selecionados dentre inibidores de KIR, inibidores de TIGIT, inibidores de LAIR1, inibidores de CD160, inibidores de 2B4 e inibidores de TGFR beta.

[0783] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Kγ fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais agonistas de moléculas de ponto de verificação imunológico, por exemplo, OX40, CD27, OX40, GITR e CD137 (também conhecido como 4-1BB).

[0784] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é anticorpo anti-PD1, anticorpo anti-PD-L1 ou anticorpo anti-CTLA-4.

[0785] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumabe, pembrolizumabe (também conhecido como MK-3475), durvalumabe (Imfinzi®), pidilizumabe, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 ou AMP-224. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumabe ou pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é MGA012. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é SHR-1210. Outro agente (ou agentes) anti-câncer inclui terapêutica de anticorpo, tal como 4-1BB (por exemplo, urelumabe, utomilumabe).

[0786] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de

ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-L1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (também conhecido como RG7446) ou MSB0010718C. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é MPDL3280A ou MEDI4736.

[0787] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1 e PD-L1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. Em algumas modalidades, o anti-PD-1/PD-L1 é MCLA-136.

[0788] Em algumas modalidades, o inibidor é MCLA-145.

[0789] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CTLA-4, por exemplo, um anticorpo anti-CTLA-4. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CTLA-4 é ipilimumabe, tremelimumabe, AGEN1884 ou CP-675,206.

[0790] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de LAG3, por exemplo, um anticorpo anti-LAG3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-LAG3 é BMS-986016, LAG525 ou INCAGN2385.

[0791] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de TIM3, por exemplo, um anticorpo anti-TIM3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TIM3 é INCAGN2390, MBG453 ou TSR-022.

[0792] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de GITR, por exemplo, um anticorpo anti-GITR. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-GITR é TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 ou MEDI1873.

[0793] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de

ponto de verificação imunológico é um agonista de OX40, por exemplo, anticorpo de agonista de OX40 ou proteína de fusão de OX40L. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-OX40 é MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 ou BMS-986178. Em algumas modalidades, a proteína de fusão de OX40L é MEDI6383.

[0794] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD20 é obinutuzumabe ou rituximabe.

[0795] Os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com anticorpos biespecíficos. Em algumas modalidades, um dos domínios do anticorpo biespecífico alveja o receptor PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 ou TGFβ.

[0796] Em algumas modalidades, os inibidores de PI3Kγ fornecidos no presente documento podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de enzima metabólica. Em algumas modalidades, o inibidor de enzima metabólica é um inibidor de IDO1, TDO ou arginase. Exemplos de inibidores de IDO1 incluem epacadostate, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 e LY338196.

[0797] Conforme fornecido ao longo do documento, os compostos, inibidores, agentes adicionais, etc., podem ser combinados com o presente composto em uma forma de dosagem única ou contínua, ou podem ser administradas simultânea ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

II. TERAPIAS DE CÂNCER

[0798] Crescimento e sobrevivência de célula de câncer podem ser impactados por múltiplas vias de sinalização. Assim, é útil combinar diferentes inibidores de enzima/proteína/receptor, que exibem diferentes preferências nos alvos que modulam as atividades das, para

tratar tais afecções. Alvejar mais de uma via de sinalização (ou mais de uma molécula biológica envolvida em uma dada via de sinalização) pode reduzir a probabilidade de resistência ao fármaco em uma população celular, e/ou reduzir a toxicidade de tratamento.

[0799] Os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de enzima/proteína/receptor diferentes ou uma ou mais terapias para o tratamento de doenças, tal como câncer. Exemplos de doenças e indicações tratáveis com terapias de combinação incluem aquelas conforme descritas no presente documento. Exemplos de cânceres incluem tumores sólidos e tumores líquidos, tais como cânceres sanguíneos.

[0800] Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como, por exemplo, quimioterapêuticas, agentes anti-inflamatórios, esteroides, imunossupressores, agentes de imuno-oncologia, inibidores de enzima metabólica, inibidores de receptor de quimiocina, e inibidores de fosfatase, assim como terapias alvejadas, tais como inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF e FAK quinase, tais como, por exemplo, aqueles descritos no documento nº WO 2006/056399. Outros agentes, tais como anticorpos terapêuticos podem ser usados em combinação com os compostos da presente descrição para tratamento de doenças, distúrbios ou afecções associadas a PI3K. O um ou mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultânea ou sequencialmente.

[0801] Por exemplo, os compostos conforme revelados no presente documento, podem ser combinados com um ou mais inibidores das seguintes quinases para o tratamento de câncer e outras doenças ou distúrbios descritos no presente documento: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinase, fosforilase quinase, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R,

PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK e B-Raf. Exemplos sem limitação de inibidores que podem ser combinados com os compostos da presente descrição para tratamento de câncer e outras doenças e distúrbios, descritos no presente documento, incluem um inibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ou FGFR4, por exemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), um inibidor de JAK (JAK1 e/ou JAK2, por exemplo, ruxolitinibe, baricitinibe ou INCB39110), um inibidor de IDO (por exemplo, epacadostate, NLG919 ou BMS-986205), um inibidor de LSD1 (por exemplo, INCB59872 e INCB60003), um inibidor de TDO, um inibidor de PI3K-delta (por exemplo, INCB50797 e INCB50465), um inibidor de Pim, um inibidor de CSF1R, tirosina quinases de receptor de TAM (Tyro-3, Axl, e Mer), um inibidor histona deacetilase (HDAC), tal como um inibidor de HDAC8, um inibidor de angiogênese, um inibidor de receptor de interleucina, inibidores de membros da família bromo e extra terminal (por exemplo, inibidores de domínio bromo ou inibidores de BET, tal como INCB54329 e INCB57643) e um antagonista de receptor de adenosina ou combinações dos mesmos.

[0802] Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito no presente documento é administrado com um inibidor de PI3Kδ. Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito no presente documento é administrado com um inibidor de JAK. Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito no presente documento é administrado com um inibidor de JAK1 ou JAK2 (por exemplo, baricitinibe ou ruxolitinibe). Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito no presente documento é administrado com um inibidor de JAK1. Em algumas modalidades, o composto ou sal descrito no presente docu-

mento é administrado com um inibidor de JAK1, que é seletivo sobre JAK2.

[0803] Anticorpos exemplificativos para uso em terapia de combinação incluem, porém, sem limitação Trastuzumabe (por exemplo anti-HER2), Ranibizumabe (por exemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumabe (nome comercial Avastin, por exemplo anti-VEGF, Panitumumabe (por exemplo, anti-EGFR), Cetuximabe (por exemplo, anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) e anticorpos direcionados ao c-MET.

[0804] Um ou mais dos seguintes agentes podem ser usados em combinação com os compostos da presente descrição e são apresentados como uma lista sem limitação: um agente citostático, cisplatina, doxorrubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecano, camptostar, topotecam, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracila, metoxtrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinibe), TARCEVA™ (erlotinibe), anticorpos para EGFR, íntron, ara-C, adriamicina, citoxano, gencitabina, mostarda de uracila, clormetina, ifosfamida, melfalano, clorambucila, pipobromano, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN™ (oxaliplatina), pentostatina, vimblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, tenipósido 17.alfa.-etinilostradiol, dietilstilbestrol, testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triancinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxiureia, ansacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levami-

sol, navelbeno, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, HERCEPTIN™ (trastuzumabe), BEXXAR™ (tositumomabe), VELCADE™ (bortezomibe), ZEVALIN™ (tiuxetano de ibritumomabe), TRISENOX™ (trióxido arsênico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfímero, ERBITUX™ (cetuximabe), tiotepa, altretamina, melfalano, trastuzumabe, lerozol, fulvestrante, exemestano, ifosfomida, rituximabe, C225 (cetuximabe), Campath, (alentuzumabe), clofarabina, cladribina, afidicolona, rituxan, sunitinibe, dasatinibe, tezacitabina, Sm11, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP e MDL-101,731.

[0805] Os compostos da presente descrição podem ser adicionalmente usados em combinação com outros métodos para tratar cânceres, por exemplo, através de quimioterapia, terapia de irradiação, terapia de tumor alvejado, terapia com adjuvante, imunoterapia ou cirurgia. Exemplos de imunoterapia incluem tratamento com citocina (por exemplo, interferons, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia com CRS-207, vacina contra câncer, anticorpo monoclonal, transferência de célula T adotiva, agonistas de receptor Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica e moléculas pequenas de imunomodulação, que incluem talidomida ou inibidor de JAK1/2 e semelhantes. Os compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais fármacos anti-câncer, tais como quimioterápicos. Quimioterápicos exemplificativos incluem qualquer um dentre: abarelix, aldesleucina, alentuzumabe, alitretinoina, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, azacitidina, bevacizumabe, bexaroteno, baricitinibe, bleomicina, bortezombi, bortezomibe, bussulfano intravenoso, bussulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatina, carmustina, cetuximabe, clorambucila, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel,

doxorrubicina, propionato de dromostanolona, eculizumabe, epirubicina, erlotinibe, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanila, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestranto, gefitinibe, gencitabina, ozogamicina de gentuzumabe, acetato de goserelina, acetato de histrelina, tiuxetano de ibritumomabe, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinibe, interferon alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinibe, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalem, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomabe, olaparibo xaliplatina, paclitaxel, pamidronato, panitumumabe, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexede dissódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazina, quinacrina, rasburicase, rituximabe, ruxolitinibe, rucaparibe, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, teniposide, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, mostarda de uracila, valrubicina, vimblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostate, niraparibe, veliparibe, talazoparibe e zoledronato.

[0806] Exemplos adicionais de quimioterápicos incluem inibidores de proteossoma (por exemplo, bortezomibe), talidomida, revlimid e agentes de danos ao DNA, tais como melfalan, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina e semelhantes.

[0807] Esteroides exemplificativos incluem corticoesteroides, tais como dexametasona ou prednisona.

[0808] Inibidores de Bcr-Abl exemplificativos incluem mesilato de imatinibe (GLEEVAC™), nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe, e sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Bcr-Abl exemplificativos adequados incluem os compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, dos gêneros e espécies revelados nos documentos de Patente nº U.S. 5.521.184, WO 04/005281 e U.S.

60/578.491.

[0809] Inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem midostaurina, lestaurtinibe, linifanibe, sunitinibe, sunitinibe, maleato, sorafenibe, quizartinibe, crenolanibe, pacritinibe, tandutinibe, PLX3397 e ASP2215, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme revelado nos documentos nº WO 03/037347, WO 03/099771 e WO 04/046120.

[0810] Inibidores de RAF adequados exemplificativos incluem dabrafenibe, sorafenibe e vemurafenibe, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de RAF adequados exemplificativos incluem compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme revelado nos documentos nº WO 00/09495 e WO 05/028444.

[0811] Inibidores de FAK adequados exemplificativos incluem VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 e GSK2256098, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros inibidores de FAK adequados exemplificativos incluem compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme revelado nos documentos nº WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 e WO 01/014402.

[0812] Em algumas modalidades, os compostos da descrição podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores de quinase diferentes que incluem imatinibe, particularmente para tratar pacientes resistentes ao imatinibe ou outros inibidores de quinase.

[0813] Em algumas modalidades, os compostos da descrição podem ser usados em combinação com um quimioterápico no tratamento de câncer, e podem melhorar a resposta de tratamento em comparação com a resposta ao agente quimioterapêutico sozinho, sem agravamento de seus efeitos tóxicos. Em algumas modalidades, os compostos da descrição podem ser usados em combinação com um qui-

mioterápico fornecido no presente documento. Por exemplo, agentes farmacêuticos adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo, podem incluir, sem limitação, melfalan, melfalan mais prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona e Velcade (bortezomibe). Agentes adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase. Em algumas modalidades, o agente é um agente alquilante, um inibidor de proteassoma, um corticosteroide, ou um agente imunomodulador. Exemplos de um agente alquilante incluem ciclofosfamida (CY), melfalan (MEL) e bendamustina. Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma é carfilzomibe. Em algumas modalidades, o corticosteroide é dexametasona (DEX). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é lenalidomida (LEN) ou pomalidomida (POM). Efeitos aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis da combinação de um inibidor de PI3K da presente descrição com um agente adicional.

[0814] Em algumas modalidades, os compostos da descrição podem ser usados em combinação com um inibidor de JAK ou PI3Kδ.

[0815] Os agentes podem ser combinados com o presente composto em uma forma de dosagem única ou contínua, ou os agentes podem ser administrados simultânea ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

[0816] Os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com um ou mais outros inibidores ou uma ou mais terapias para o tratamento de infecções. Exemplos de infecções incluem infecções virais, infecções bacterianas, infecções fúngicas ou infecções parasitas.

[0817] Em algumas modalidades, um corticosteroide, tal como dexametasona, é administrado a um paciente em combinação com os compostos da descrição, em que a dexametasona é administrada de maneira intermitente em oposição à maneira contínua.

[0818] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas conforme descritas no presente documento, um composto, conforme citado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais do mesmo, podem ser combinados com outro agente imunogênico, tais como células cancerosas, antígenos de tumor purificados (que incluem proteínas recombinantes, peptídeos e moléculas de carboidrato), células e células transfectadas com genes que codificam citocinas estimulantes imunológicas. Exemplos sem limitação de vacinas contra tumor que podem ser usadas incluem peptídeos de antígenos de melanoma, tal como peptídeos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MARTI e/ou tirosinase, ou células tumorais transfectadas para expressar a citocina GM-CSF.

[0819] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas conforme descritas no presente documento, um composto, conforme citado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais do mesmo, podem ser usados em combinação com um protocolo de vacinação para o tratamento de câncer. Em algumas modalidades, as células tumorais são transduzidas para expressar GM-CSF. Em algumas modalidades, vacinas contra tumor incluem as proteínas de vírus implicados em cânceres humanos, tais como Papilomavírus Humano (HPV), Vírus da Hepatite (HBV e HCV) e Herpes Sarcoma Vírus de Kaposi (KHSV). Em algumas modalidades, os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com antígeno de tumor específico, tal como proteínas de choque térmico isoladas do próprio tecido tumoral. Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) ou qualquer umas das fórmulas conforme descritas no presente documento, um composto, conforme citado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais do mesmo, podem ser combinados com imunização de células dendríticas para ativar respostas antitumorais potentes.

[0820] Os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com peptídeos macrocíclicos biespecíficos que alvejam células efetoras que expressam receptor de Fe alfa ou Fe gama em células tumorais. Os compostos da presente descrição também podem ser combinados com peptídeos macrocíclicos que ativam reatividade imunológica de hospedeiro.

[0821] Em algumas modalidades adicionais, combinações dos compostos da descrição com outros agentes terapêuticos podem ser administradas a um paciente antes, durante e/ou depois de um transplante de medula óssea ou transplante de célula tronco. Os compostos da presente descrição podem ser usados em combinação com transplante de medula óssea para o tratamento de uma variedade de tumores de origem hematopoiética.

[0822] Os compostos de Fórmula (I) ou qualquer uma das fórmulas conforme descritas no presente documento, um composto, conforme citado em qualquer uma das reivindicações e descrito no presente documento, ou sais do mesmo, podem ser usados em combinação com vacinas, para estimular a resposta imunológica em patógenos, toxinas e autoantígenos. Exemplos de patógenos para os quais essa abordagem terapêutica pode ser particularmente útil, incluem patógenos para os quais não há, atualmente, nenhuma vacina eficaz, ou patógenos para os quais vacinas convencionais são menos do que completamente eficazes. Esses incluem, porém, sem limitação, HIV, Hepatite (A, B e C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

[0823] Vírus que causam infecções tratáveis através dos métodos da presente descrição incluem, porém, sem limitação papilomavírus humano, influenza, vírus da hepatite A, B, C ou D, adenovírus, poxvírus, vírus herpes simplex, citomegalovírus humano, vírus de síndrome respiratória aguda grave, vírus da ebola, vírus do sarampo, vírus da

herpes (por exemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, e CMV, vírus Epstein Barr), flavivírus, ecovírus, rinovírus, vírus coxsackie, cornovírus, vírus sincicial respiratório, vírus da caxumba, rotavírus, vírus do sarampo, vírus da rubéola, parvovírus, vírus vaccinia, vírus HTLV, vírus da dengue, papilomavírus, vírus do molusco, poliovírus, vírus da raiva, vírus JC e vírus da encefalite arboviral.

[0824] Bactérias patogênicas que causam infecções tratáveis através dos métodos da descrição incluem, porém, sem limitação, clamídia, bactérias rickettsias, micobactérias, estafilococos, estreptococos, pneumonococos, meningococos e conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétano, botulismo, antrax, praga, leptospirose e bactérias de doença de Lyme.

[0825] Fungos patogênicos que causam infecções tratáveis através dos métodos da descrição incluem, porém, sem limitação, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum. Parasitas patogênicos que causam infecções tratáveis através dos métodos da descrição incluem, porém, sem limitação, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi e Nippostrongylus brasiliensis.

[0826] Métodos para a administração segura e eficaz da maior parte desses agentes quimioterapêuticos são conhecidos por aqueles versados na técnica. Adicionalmente, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de diversos dos agentes quimioterapêuticos é descrita em "Physicians' Desk Reference"

(PDR, por exemplo, edição de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuja descrição está incorporada no presente documento a título de referência como se estivesse apresentada em sua totalidade.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM

[0827] Quando empregados como farmacêuticos, os compostos da descrição podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Essas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica, e podem ser administrados através de uma variedade de rotas, dependendo se o tratamento local ou sistemático for desejado e mediante a área a ser tratada. Administração pode ser tópica (que inclui transdérmica, epidérmica, oftálmica e em membranas da mucosa que incluem entrega intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, através de inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, que incluem através de nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parenteral. Administração parenteral inclui injeção ou infusão intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular; ou intracraniana, por exemplo, administração intratecal ou intraventricular. Administração parenteral pode estar na forma de uma única dose de bolo, ou pode ser, por exemplo, através de uma bomba de perfusão contínua. Composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir adesivos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, aspersões, líquidos e pós. Carreadores farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e semelhantes, podem ser necessários ou desejáveis.

[0828] Esta descrição também inclui composições farmacêuticas que contém, como o ingrediente ativo, o composto da descrição ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis (excipientes). Em

algumas modalidades, a composição é adequada para administração tópica. Na produção das composições da descrição, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído através de um excipiente ou envolvido em um tal carreador na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem ser em forma de comprimidos não revestidos, pílulas, pós, drágeas, sachês, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas que contêm, por exemplo, até 10% em peso de um composto ativo, cápsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós empacotados estéreis.

[0829] Ao preparar uma formulação, o composto ativo pode ser moído para fornecer o tamanho de partícula apropriado antes de se combinar com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, o mesmo pode ser moído até um tamanho de partícula menor que 200 mesh. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado moendo-se para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

[0830] Os compostos da descrição podem ser moídos com o uso de procedimentos de moagem conhecidos, tais como moagem úmida para obter um tamanho de partícula apropriado para formação de comprimido e para outros tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticuladas) dos compostos da descrição podem ser preparadas através de processos conhecidos na técnica, por exemplo, consultar o Pedido Internacional nº WO 2002/000196.

[0831] Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma arábica, fosfato

de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes, tal como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agente de umedecimento; agentes de emulsão e suspensão; agentes de preservação, tal como metil e propil-hidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; e agentes saborizantes. As composições da descrição podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, prolongada ou atrasada do ingrediente ativo após a administração ao paciente empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

[0832] As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, em que cada dosagem contém de cerca de 5 a cerca de 1000 mg (1 g), mais normalmente cerca de 100 a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitárias" se refere a unidades distintas fisicamente adequadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

[0833] Em algumas modalidades, as composições da descrição contêm de cerca de 5 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa com habilidade comum na técnica verificará que isso incorpora composições que contêm cerca de 5 a cerca de 10, cerca de 10 a cerca de 15, cerca de 15 a cerca de 20, cerca de 20 a cerca de 25, cerca de 25 a cerca de 30, cerca de 30 a cerca de 35, cerca de 35 a cerca de 40, cerca de 40 a cerca de 45, ou cerca de 45 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo.

[0834] Em algumas modalidades, as composições da descrição contêm de cerca de 50 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa com habilidade comum na técnica verificará que isso incorpora

composições que contêm cerca de 50 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca de 150, cerca de 150 a cerca de 200, cerca de 200 a cerca de 250, cerca de 250 a cerca de 300, cerca de 350 a cerca de 400, ou cerca de 450 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo.

[0835] Em algumas modalidades, as composições da descrição contêm de cerca de 500 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo. Uma pessoa com habilidade comum na técnica verificará que isso incorpora composições que contêm cerca de 500 a cerca de 550, cerca de 550 a cerca de 600, cerca de 600 a cerca de 650, cerca de 650 a cerca de 700, cerca de 700 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 800, cerca de 800 a cerca de 850, cerca de 850 a cerca de 900, cerca de 900 a cerca de 950, ou cerca de 950 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo.

[0836] Dosagens similares podem ser usadas dos compostos descritos no presente documento nos métodos e usos da descrição.

[0837] O composto ativo pode ser eficaz sobre uma ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. No entanto, será entendido, que a quantidade do composto realmente administrado será, normalmente, determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a afecção a ser tratada, a rota de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente, e semelhantes.

[0838] Para preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente descrição. Ao se referir àquelas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso de maneira igual pela composição, de modo que a composição possa ser prontamente

subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tal como comprimidos, pílulas e cápsulas. Essa pré-formulação sólida é, então, subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima que contém, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente descrição.

[0839] Os comprimidos ou pílulas da presente descrição podem ser revestidos ou compostos de outra forma para fornecer uma forma de dosagem que fornece a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula podem compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, sendo que o último está na forma de um envelopem sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto no duodeno ou seja atrasado na liberação. Uma variedade de materiais podem ser usados para tais camadas entéricas ou revestimentos, sendo que tais materiais incluem diversos ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[0840] As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente descrição podem ser incorporadas para administração por via oral ou através de injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente saborizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões saborizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares.

[0841] Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes orgânicos ou aquosos farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas e sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, conforme descrito supra. Em algumas modalidades, as com-

posições são administradas pela via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Composições podem ser nebulizadas com o uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente a partir do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser ligado a uma máscara facial, dreno ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Composições de solução, suspensão ou em pó podem ser administradas, oral ou nasalmente, a partir de dispositivos que entregam a formulação de uma maneira apropriada.

[0842] Formulações tópicas podem conter um ou mais carreadores convencionais. Em algumas modalidades, pomadas podem conter água e um ou mais carreadores hidrofóbicos selecionados dentre, por exemplo, parafina líquida, éter alquílico de polioxietileno, propilenoglicol, Vaselina branca e semelhantes. Composições de carreador de cremes podem ser com base em água em combinação com glicerol e um ou mais outros componentes, por exemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina de PEG e álcool cetilestearílico. Géis podem ser formulados com o uso de álcool isopropílico e água, adequadamente em combinação com outros componentes, tais como, por exemplo, glicerol, hidroxietilcelulose e semelhantes. Em algumas modalidades, formulações tópicas contêm pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,25, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, ou pelo menos cerca de 5% em peso do composto da descrição. As formulações tópicas podem ser adequadamente embaladas em tubos, por exemplo, de 100 g que são opcionalmente associadas às instruções para o tratamento da indicação selecionada, por exemplo, psoríase ou outra afecção cutânea.

[0843] A quantidade de composto ou composição administrada para um paciente variará dependendo do que é administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do

paciente, da maneira de administração, e similares. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas para um paciente que já sofre de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente conter os sintomas da doença e suas complicações. As doses eficazes dependerão da afecção de doença que é tratada, assim como do julgamento do clínico que atende dependendo de fatores, tais como a gravidade da doença, a idade, peso e condição geral do paciente, e similares.

[0844] 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 filtrados estéreis. Soluções aquosas podem ser embaladas para uso assim, ou liofilizadas, sendo que a preparação liofilizada é combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto estará, tipicamente, entre 3 e 11, mais preferencialmente de 5 a 9 e com máxima preferência de 7 a 8. Será entendido que o uso de determinados dentre os excipientes, carreadores ou estabilizadores supracitados resultará na formação de sais farmacêuticos.

[0845] A dosagem terapêutica de um composto da presente descrição pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, o modo de administração do composto, a saúde e condição do paciente, e o julgamento do médico que prescreve. A proporção ou concentração de um composto da descrição em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de diversos fatores, que incluem dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a rota de administração. Por exemplo, os compostos da descrição podem ser fornecidos em uma solução tampão fisiológica aquosa que contém cerca de 0,1 a cerca de 10% em p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dosagem típicas são

de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg do peso corporal por dia. Em algumas modalidades, uma faixa de dosagem é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do peso corporal por dia. A dosagem provavelmente depende de tais variáveis como o tipo e grau de progressão da doença ou distúrbio, a situação de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a formulação do excipiente e sua rota de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas de curvas de resposta de dosederivadas de sistemas de teste de modelo animal ou in vitro.

[0846] As composições da descrição podem incluir, adicionalmente, um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como um composto quimioterapêutico, esteroide, anti-inflamatório ou imunossupressor, exemplos desses estão listados no presente documento.

COMPOSTOS MARCADOS E MÉTODOS DE ENSAIO

[0847] Outro aspecto da presente descrição se refere aos compostos marcados da descrição (marcado com rádio, marcado fluorescente, etc.) que seriam úteis não só em técnicas de imaginologia mas também em ensaios, tanto in vitro quanto in vivo, para localizar e quantificar PI3K em amostras de tecido, que incluem humano, e para identificar ligantes de PI3K através de ligação por inibição de um composto marcado. A substituição de um ou mais dentre os átomos dos compostos da presente descrição também pode ser útil para gerar ADME (Adsorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) diferenciada. Consequentemente, a presente descrição inclui ensaios de PI3K que contêm tais compostos marcados ou substituídos.

[0848] A presente descrição inclui compostos isotopicamente marcados da descrição. Um composto "isotopicamente" ou "marcado com rádio" é um composto da descrição em que um ou mais átomos são substituídos ou substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de

massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Radionuclídeos adequados que podem ser incorporados em compostos da presente descrição incluem, porém, sem limitação ^{2}H (também escrito como D para deutério), ^{3}H (também escrito como T para trítio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I e ^{131}I. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio em um composto da presente descrição podem ser substituídos por átomos de deutério (por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-6} alquila de Fórmula (I) podem ser opcionalmente substituídos por átomos de deutério, tal como $–CD_3$ que é substituído por $–CH_3$). Em algumas modalidades, grupos alquila das Fórmulas reveladas (por exemplo, Fórmula (I), (II), etc.), podem ser perdeuterada.

[0849] Um ou mais átomos constituintes dos compostos apresentados no presente documento podem ser substituídos ou substituídos por isótopos dos átomos em abundância natural ou não natural. Em algumas modalidades, o composto inclui pelo menos um átomo de deutério. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio em um composto apresentado no presente documento podem ser substituídos ou substituídos por deutério (por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo C_{1-6} alquila podem ser substituídos por átomos de deutério, tal como $–CD_3$ que é substituído por $–CH_3$). Em algumas modalidades, o composto inclui dois ou mais átomos de deutério. Em algumas modalidades, o composto inclui 1, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5 ou 1 a 6 átomos de deutério. Em algumas modalidades, todos os átomos de hidrogênio em um composto podem ser substituídos ou substituídos por átomos de deutério.

[0850] Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de hidrogênio, ligados aos átomos de carbono de qualquer dos substituintes de alquila, alquenila, alquinila, arila, fenila, cicloalquila, heterociclo-

alquila ou heteroarila, ou grupos de ligação -C_{1-6} alquila-, alquileno, alquenileno e alquinileno, conforme descrito no presente documento, são, cada um, opcionalmente substituídos por um átomo de deutério.

[0851] Métodos sintéticos para incluir isótopos em compostos orgânicos são conhecidos na técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (Nova Iorque, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey e Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compostos isotopicamente marcados podem ser usados em vários estudos, tais como espectroscopia de RMN, experimentos de metabolismo e/ou ensaios.

[0852] A substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério, pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas que resultam da maior estabilidade metabólica, por exemplo, vida útil in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzidas) e, logo, pode ser preferencial em algumas circunstâncias. (consultar, por exemplo, A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. **2015**, 58, 308-312). Em particular, a substituição em um ou mais sítios de metabolismo pode fornecer uma ou mais das vantagens terapêuticas.

[0853] O radionuclídeo que é incorporado nos compostos marcados com rádio instantâneos dependerá da aplicação específica daquele composto marcado com rádio. Por exemplo, para marcação de PI3K in vitro e ensaios de competição, compostos que incorporam ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I ou ^{35}S podem ser úteis. Para aplicações de imaginologia de rádio ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br ou ^{77}Br podem ser úteis.

[0854] Entende-se que um composto "marcado com rádio" ou "composto marcado" é um composto que incorporou pelo menos um

radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado dentre o grupo que consiste em ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S e ^{82}Br.

[0855] A presente descrição pode incluir adicionalmente métodos sintéticos para incorporar rádioisótopos em compostos da descrição. Métodos sintéticos para incorporar rádioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na técnica, e uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá prontamente os métodos aplicáveis para os compostos da descrição.

[0856] Um composto marcado da descrição pode ser usado em um ensaio de exame para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto recentemente sintetizado ou identificado (isto é, composto de teste) que é marcado pode ser avaliado por sua habilidade em se ligar a uma PI3K monitorando-se sua variação de concentração ao entrar em contato com a PI3K, através do rastreio da marcação. Por exemplo, um composto de teste (marcado) pode ser avaliado por sua habilidade em reduzir a ligação de outro composto que é conhecido por se ligar a uma PI3K (isto é, composto padrão). Consequentemente, a habilidade de um composto de teste em competir com o composto padrão pela ligação à PI3K se correlaciona diretamente com sua afinidade de ligação. Por outro lado, em alguns outros ensaios de exame, o composto padrão é marcado e os compostos de teste são não marcados. Consequentemente, a concentração do composto padrão marcado é monitorada de modo a avaliar a competição entre o composto padrão e o composto de teste, e a afinidade de ligação relativa do composto de teste é, assim, determinada.

KITS

[0857] A presente descrição também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados à PI3K, tal como câncer, que incluem um ou mais recipientes que contêm uma composição farmacêutica que compreende

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da descrição. Tais kits podem incluir adicionalmente, caso desejado, um ou mais dentre vários componentes de kit farmacêutico convencional, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., conforme estará prontamente aparente para aqueles versados na técnica. Instruções, seja como encartes ou como marcações, que indicam quantidades dos componentes a serem administrados, orientações para administração e/ou orientações para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

[0858] A invenção será descrita em mais detalhes através de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para fins ilustrativos, e não devem limitar a invenção de nenhuma forma. Aqueles versados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros não cruciais que podem ser alterados ou modificados para proporcionar essencialmente os mesmos resultados. Os compostos dos Exemplos demonstraram ser inibidores de PI3Kγ de acordo com pelo menos um ensaio descrito no presente documento.

EXEMPLOS

[0859] Purificações de LC-MS preparatórias de alguns dos compostos preparados foram realizadas em sistemas de fracionamento direcionado de massa Waters. A configuração de equipamento básico, protocolos e software de controle para a operação desses sistemas foram descritos em detalhes na literatura (consultar, por exemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); e "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R.

Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Os compostos separados foram tipicamente submetidos à espectrometria de massa de cromatografia líquida (LCMS) analítica para análise de pureza sob as seguintes condições: Instrumento: Agilent série 1100, LC/MSD, Coluna: Waters Sunfire™ C_{18} de 5 µm, 2,1 x 50 mm, Tampões: fase móvel A: 0,025% de TFA em água e fase móvel B: acetonitrila; gradiente de 2% a 80% de B em 3 minutos com taxa de fluxo de 2,0 ml/minuto.

[0860] Alguns dos compostos preparados também foram separados em uma escala preparatória através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP-HPLC) com detector de MS ou cromatografia rápida (sílica-gel), conforme indicado nos Exemplos. Condições de coluna de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP-HPLC) preparatórias típicas são como a seguir:

[0861] pH = 2 purificações: Coluna Waters Sunfire™ C_{18} de 5 µm, 30 x 100 mm ou Waters XBridge™ C_{18} de 5 µm, 30 x 100 mm, que elui com fase móvel A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em água e fase móvel B: acetonitrila; a taxa de fluxo foi de 60 ml/minuto, em que o gradiente de separação foi otimizado para cada composto com o uso do protocolo de otimização de método de composto específico, conforme descrito na literatura (consultar, por exemplo "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)).

[0862] pH = 6,5 purificações: Coluna Waters XBridge™ C_{18} de 5 µm, 30 x 100 mm, que elui com fase móvel A: 100 mM de acetato de amônia (NH_4OAc) em água e fase móvel B: acetonitrila; a taxa de fluxo foi de 60 ml/minuto, em que o gradiente de separação foi otimizado para cada composto com o uso do protocolo de otimização de método de composto específico, conforme descrito na literatura (consultar, por

exemplo "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)).

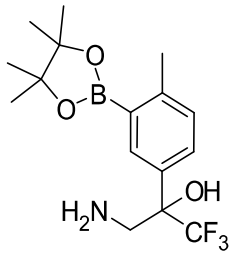
[0863] pH = 10 purificações: Coluna Waters XBridge™ C_{18} de 5 µm, 30 x 100 mm, que elui com fase móvel A: 0,1% de NH_4OH em água e fase móvel B: acetonitrila; a taxa de fluxo foi de 60 ml/minuto, em que o gradiente de separação foi otimizado para cada composto com o uso do protocolo de otimização de método de composto específico, conforme descrito na literatura (consultar, por exemplo "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)).

RAZÃO ESTEREOQUÍMICA

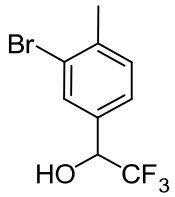
[0864] A di-hidroxilação assimétrica de Sharpless de olefinas foi estudada extensivamente, e sua base como um modelo para enantiosseletividade é bem estabelecida (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. J. Org. Chem., **1992**, 57, 2768-2771; e Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Brevemente, a aplicação de mistura de AD-α (que contém $(DHQ)_2$-PHAL) na di-hidroxilação de prop-1-en-2-ilbenzeno fornece (S)-2-fenilpropano-1,2-diol. A aplicação de mistura de AD-β (que contém $(DHQD)_2$-PHAL) na di-hidroxilação de prop-1-en-2-ilbenzeno fornece (R)-2-fenilpropano-1,2-diol (Sharpless e Kolb, supra). Moreno-Dorado et al., estendeu o método ao caso de trifluorometila (por exemplo, (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno fornece (S)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol quando tratado com a mistura de AD-α e fornece (R)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol quando tratado com a mistura de AD-β) e o resultado estereoquímico foi verificado por conversão subsequente para compostos bem conhecidos cujas

rotações específicas estiveram de acordo com os valores da literatura (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: Asymmetry, **2003**, 14, 503-510). Embora não se deseje estar vinculado a nenhuma uma teoria, nas di-hidroxilações realizadas em arenos de vinila nos Exemplos, espera-se obter a configuração (S) com a mistura de AD-α e a configuração (R) com a mistura de AD-β.

INTERMEDIÁRIO 1. 3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



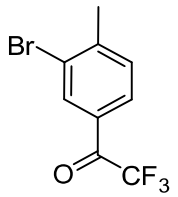
ETAPA 1. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL



[0865] Uma solução de 3-bromo-4-metilbenzaldeído (6,51 g, 32,7 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] em tetra-hidrofurano seco (65,4 ml) foi resfriado até 0 °C seguido pela adição de trimetil(trifluorometil)silano (6,28 ml, 42,5 mmol). A mistura amarela foi tratada com 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (0,654 ml, 0,654 mmol) a 0 °C e agitada por alguns minutos a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação resultante foi agitada por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada de volta a 0 °C e tratada com água (6,48 ml, 360 mmol) e 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (6,54 ml, 6,54 mmol). O banho de gelo foi removido e a

mistura de reação foi agitada em temperatura de meio ambiente por 30 min. A mistura de reação amarela foi diluída com salmoura (150 ml) e extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com cloreto de amônia saturado (100 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um óleo bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de éter terc-butílico de metila (MTBE) em hexanos (0% a 50%) gerou o produto desejado (8,42 g, 95,7%) como um óleo amarelo. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Encontrou: 250,9, 252,8.

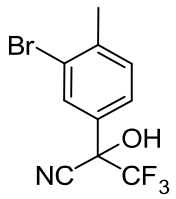
ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-ONA



[0866] Uma mistura de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) em diclorometano (125 ml) a 0 °C foi tratada com periodinano de Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) e agitada em temperatura ambiente (rt) por 2,5 h. A mistura de reação foi concentrada (através de evaporação giratória com o banho de água definido em 30 °C) até um sólido oleoso que foi diluído com éter dietílico (200 ml) que precipitou mais sólidos. Esta mistura foi filtrada sobre Celite® e o Celite® foi enxaguado com éter dietílico adicional (200 ml). O filtrado foi lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 200 ml) e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para gerar um sólido oleoso. O sólido oleoso foi dividido entre éter dietílico (150 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (2 x 75 ml) e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o produto desejado (7,93 g, 95,0%) como um óleo que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; En-

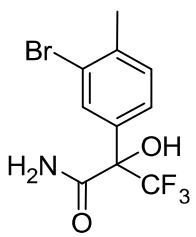
controu: 267,1, 268,9.

ETAPA 3. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANONITRILA



[0867] Uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (7,92 g, 29,7 mmol) em diclorometano (29,7 ml) foi tratada com cianeto de trimetilsilila (8,70 ml, 65,2 mmol), cianeto de potássio (0,29 g, 4,45 mmol) e 18-coroa-6 (0,29 g, 1,10 mmol) e agitadao por 1 h. A reação pode ser resfriada com um banho de gelo devido a uma exotermia após a adição de 18-coroa-6. A mistura de reação foi concentrada (através de evaporação giratória com o banho de água definido em 28 °C) para gerar um sólido com cor de ferrugem. O sólido foi dissolvido em THF (29,6 ml), resfriado até 0 °C, tratado com 1,8 M de HCl (10,9 ml, 19,6 mmol) e agitado em temperatura ambiente (rt) por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com água (75 ml) e extraída com éter dietílico (3 x 75 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. Reconcentração a partir de hexanos para gerar o produto desejado (8,70 g, 99,8%) como um sólido laranja que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Encontrou: 266,9, 269,0.

ETAPA 4. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA



[0868] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-

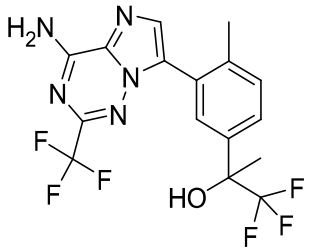
hidroxipropanonitrila (8,70 g, 29,6 mmol) em dioxano (59,2 ml) a 0 °C foi tratada com HCl concentrado (9,00 ml, 108 mmol) que foi pré-resfriado em um banho de gelo. Durante agitação a 0 °C, a mistura de reação foi borbulhada com gás de HCl por 45 min. O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada em rt por 61 h. A mistura de reação foi borbulhada com nitrogênio por 10 min para remover alguma parte do HCl, resfriada até 0 °C e diluída com salmoura (200 ml), água (50 ml) e acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi diluída com água (100 ml) para dissolver os sólidos restantes. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para gerar um óleo marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 60%) gerou o produto desejado como um sólido oleoso amarelo. A mistura racêmica foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 95% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, que carrega cerca de 100 mg em 2 ml de etanol) para gerar o segundo enantiômero de eluição desejado (4,50 g, 48,8%) como um óleo amarelo viscoso. O primeiro enantiômero que eluiu teve um tempo de retenção de 4,0 min. O segundo enantiômero que elui teve um tempo de retenção de 5,3 min. Segundo enantiômero de eluição: LCMS para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312,0, 314,0; Encontrou: 312,0, 314,0.

ETAPA 5. 3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL

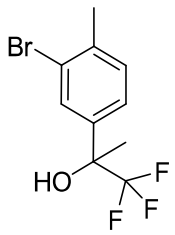
[0869] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (mistura racêmica, 350 mg, 1,17 mmol) em dioxano (6 ml) foi tratada com bis(pinacolato)diboro (350 mg, 1,37 mmol), e acetato de potássio (370 mg, 3,78 mmol) e desgaseificada com nitro-

gênio por 5 min. A mistura de reação foi tratada com cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,048 g, 0,069 mmol), desgaseificada por 5 min e agitada a 100 °C por 2,5 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (5 ml), filtrada sobre CELITE® e enxaguada com acetato de etila adicional (10 ml). O filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado em uma espuma marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (30% a 100%) gerou o produto desejado (300 mg, 0,87 mmol, 63%) como uma espuma amarela espessa. LCMS para $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 346,2; Encontrou: 346,2.

EXEMPLO 1. 2-(3-(4-AMINO-2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



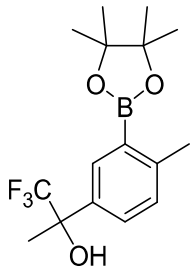
ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



[0870] Uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] em tetra-hidrofurano (22,5 ml) a 0 °C foi tratada com trimetil(trifluorometil)silano (1,00 ml, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] e agitada a 0 °C por 5 min. A mistura de reação foi tratada com 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (0,282 ml, 0,282 mmol) a 0 °C e agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, tratada com 1,0 M adicio-

nal de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (6,76 ml, 6,76 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) e lavada com salmoura (2 x 75 ml). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 30%) gerou o produto desejado (1,54 g, 96,7%) como um óleo amarelo. LCMS para $C_{10}H_9BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 265,0, 267,0; Encontrou: 264,9, 267,0.

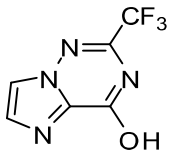
ETAPA 2. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



[0871] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,294 g, 1,16 mmol) e acetato de potássio (0,288 g, 2,94 mmol) em tetra-hidrofurano (4,95 ml) foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. A mistura de reação foi tratada com cloreto de paládio de trifenilfosfino (0,025 g, 0,036 mmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min e aquecida a 135 °C no micro-ondas por 20 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de um cartucho de 0,5 micrômetro que foi enxaguado com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para gerar um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de éter em hexanos (0% a 50%) gerou o produto desejado (272 mg, 92,5%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 331,2; Encontrou: 331,2.

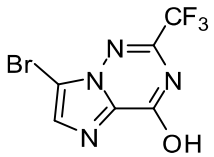
ETAPA 3. 2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-F][1,2,4]TRIAZIN-4-

OL



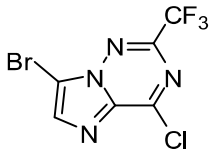
[0872] 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etila (3,22 g, 20,8 mmol) (Exemplo 2, etapa 1) e trifluoroacetamidina (9,36 ml, 125 mmol, Oakwood) em EtOH (86 ml) foram agitados em um banho de óleo mantido a 95 ºC por 96 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e o produto de sólido branco foi isolado através de filtração (1,42 g, 34%). LCMS para $C_6H_4F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 205,0; encontrou 205,1. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

ETAPA 4. 7-BROMO-2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-F][1,2,4]TRIAZIN-4-OL



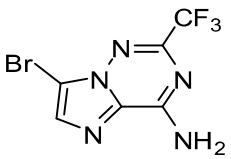
[0873] Uma solução de 2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,46 g, 7,19 mmol) em DMF (25 ml) foi tratada com N-bromossuccinimida (NBS, 1,41 g, 7,91 mmol) por 1 h. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), acidificada até pH = 2 com o uso de HCl a 1 N, e foi extraída com acetato de etila (EtOAc) duas vezes. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 100 ml) e salmoura (100 ml), secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer um sólido branco (1,92 g, 95%). LCMS para $C_6H_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 282,9, 284,9; encontrou 283,0, 285,0. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (s, 1H).

ETAPA 5. 7-BROMO-4-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-F][1,2,4]TRIAZINA



[0874] 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,92 g, 6,80 mmol) foi aquecido a 110 °C em $POCl_3$ (20,0 ml, 215 mmol) por 30 minutos. Mediante resfriamento até temperatura ambiente, $POCl_3$ foi removido em vácuo. O resíduo foi despejado em uma mistura de água com gelo. A mistura aquosa se tornou básica através da adição de solução de $NaHCO_3$ saturada (aquosa), e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa (2,0 g, 98%). LCMS para $C_6H_2BrClF_3N_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 300,9, 302,9; encontrou 301,0, 303,0.

ETAPA 6. 7-BROMO-2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-F][1,2,4]TRIAZIN-4-AMINA



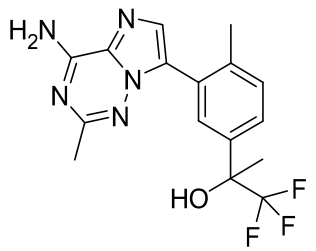
[0875] Uma suspensão de 7-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (2,0 g, 6,6 mmol) em hidróxido de amônia (23 ml, 330 mmol, 14,8 M de NH_4OH) foi aquecida até 80 °C em banho de óleo por 45 minutos. Mediante resfriamento até temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer um sólido esbranquiçado (1,7 g, 92%). LCMS para $C_6H_4BrF_3N_5$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 282,0, 284,0; encontrou 282,0, 284,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H).

ETAPA 7. 2-(3-(4-AMINO-2-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-

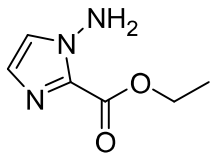
2-OL

[0876] Uma mistura de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,014 g, 0,050 mmol) e 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Exemplo 1, Etapa 2; 0,020 g, 0,060 mmol) em tetra-hidrofurano (0,735 ml) foi tratada com 1,0 M de carbonato de potássio em água (0,125 ml, 0,125 mmol), desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (6,12 mg, 7,50 µmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min e agitada a 80 °C por 14 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de um cartucho de 0,5 micrômetro que foi enxaguado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado para gerar um resíduo bruto que foi purificado por meio de LCMS preparatória (coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de hidróxido de amônia de 0,1% de acetonitrila/água, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (3,90 mg, 19,2%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS para $C_{16}H_{14}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 406,1; Encontrou: 406,1.

EXEMPLO 2. 2-(3-(4-AMINO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

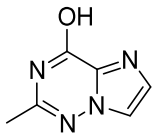


ETAPA 1. 1-AMINO-1H-IMIDAZOL-2-CARBOXILATO DE ETILA



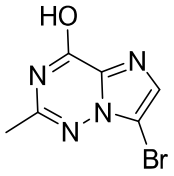
[0877] Uma solução de 1H-imidazol-2-carboxilato de etila (10,0 g, 71,4 mmol) [Combi-Blocks, SS-7811] em N,N-dimetilformamida (357 ml) foi tratada com terc-butóxido de potássio (74,9 ml, 74,9 mmol, 1,0 M em tetra-hidrofurano) gota a gota e agitada a 20 °C por 1 h. A mistura de reação foi, então, tratada com uma solução de O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina (13,7 g, 74,9 mmol) em N,N-dimetilformamida (120 ml) gota a gota por meio de um funil de adição e agitada a 20 °C por 3 h. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com acetonitrila. O filtrado foi evaporado para gerar o produto bruto como um sólido vermelho levemente oleoso que foi usado sem purificação adicional.

ETAPA 2. 2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-OL



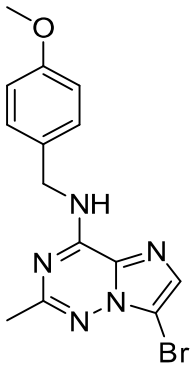
[0878] Uma solução de 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etila (11,1 g, 71,4 mmol) em acetonitrila (179 ml) em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos equipado com um condensador de refluxo foi resfriado a 0 °C e borbulhado com gás de HCl por 10 min. A mistura de reação foi, então, agitada a 80 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o sólido resultante foi triturado com éter dietílico para gerar amidina de intermediário bruto que foi usada imediatamente sem purificação adicional. Uma solução da amidina de intermediário bruto em dioxano (179 ml) foi tratada cuidadosamente com 1,0 M de bicarbonato de sódio em água (71,4 ml, 71,4 mmol) e agitada a 100 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o sólido resultante foi diluído com acetonitrila e filtrado para gerar o produto desejado (15,1 g) como um sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_6H_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 151,1; Encontrou: 151,0.

ETAPA 3. 7-BROMO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-OL



[0879] Uma suspensão de 2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (10,7 g, 71,4 mmol) em DMF (238 ml) foi tratada com N-bromossuccinimida (15,3 g, 86,0 mmol) e agitada a 80 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com DCM, filtrado, lavado com DCM adicional e seco para gerar o produto desejado (14,7 g) como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_6H_6BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 229,0, 231,0; Encontrou: 229,0, 230,9.

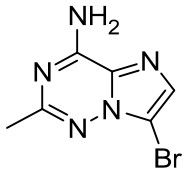
ETAPA 4. 7-BROMO-N-(4-METOXIBENZIL)-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-AMINA



[0880] Uma mistura heterogênea de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (9,30 g, 40,6 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (31,1 g, 70,2 mmol) em DCE (203 ml) foi tratada com 4-metoxibenzilamina (23,1 ml, 177 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 4,41 ml, 29,2 mmol) e agitada a 20 °C por 20,5 h. A mistura de reação foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (6,84 ml, 39,3 mmol) e agitada a 20 °C por 67 h. A mistura de reação foi filtrada e lavada com DCM. O filtrado foi concentrado para gerar um óleo laranja bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 30%) gerou o produto desejado (4,80 g, 33,9%) como um sólido

amarelo. LCMS para $C_{14}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 348,0, 350,0; Encontrou: 348,0, 350,0.

ETAPA 5. 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE 7-BROMO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-AMINA



TFA

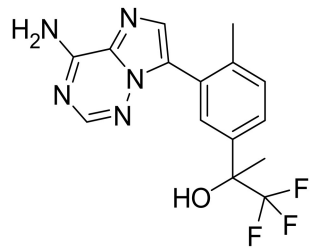
[0881] Uma solução de 7-bromo-N-(4-metoxibenzil)-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (8,52 g, 24,5 mmol) em TFA (12,4 ml, 161 mmol) foi agitada a 80 °C por 18 h. A mistura de reação foi tratada com TFA adicional (12,4 ml, 161 mmol) e agitada a 80 °C por 5 h. A mistura de reação foi concentrada e, então, diluída com tolueno e reconcentrada (3x) para gerar 13,7 g de um sólido verde bruto. O material bruto foi diluído com acetato de etila (82 ml) e agitado a 80 °C por 45 min. Este material não se dissolve completamente. A mistura foi resfriada até 20 °C, diluída com hexanos (82 ml) durante 5 min e agitada de um dia para o outro. Os sólidos foram filtrados e lavados com hexanos para gerar o produto desejado (8,43 g, >99%) como um sólido verde. LCMS para $C_6H_7BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 228,0, 230,0; Encontrou: 228,0, 230,0.

ETAPA 6. 2-(3-(4-AMINO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

[0882] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 2,2,2-trifluoroacetato de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como o material de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,68 – 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). LCMS para $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 352,1; Encontrou: 352,1.

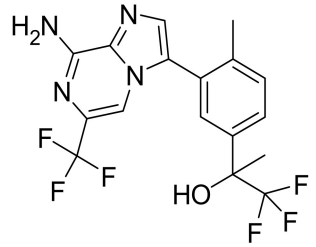
EXEMPLO 3. 2-(3-(4-AMINOIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-

METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

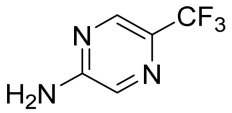


[0883] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1 com o uso de 7-bromoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina [Synthonix, A8092] como o material de partida na etapa 7. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS para $C_{15}H_{15}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 338,1; Encontrou: 338,1.

EXEMPLO 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA DE ISÔMEROS)



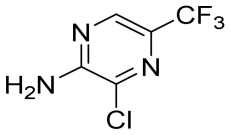
ETAPA 1. 5-(TRIFLUOROMETIL)PIRAZIN-2-AMINA



[0884] 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (5,0 g, 27 mmol) (Oakwood Products, 075803) foi agitada em hidróxido de amônia concentrado (190 ml, 2,7 mol) e aquecida até 80 °C por 3,5 h em um vaso de pressão vedado. Após resfriar até a temperatura ambiente (rt), a mistura aquosa foi extraída com DCM (4 x). Os extratos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para fornecer o composto do título como um sólido branco (4,0 g, 90%). RMN de ^{1}H

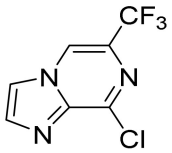
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,01 (br s, 2H). LCMS para $C_5H_5F_3N_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 164,0; encontrou 164,1.

ETAPA 2. 3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRAZIN-2-AMINA



[0885] 5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (4,56 g, 28,0 mmol) foi agitada em N-metil-2-pirrolidona (NMP, 135 ml, 1400 mmol) e N-clorossuccinimida (3,73 g, 28,0 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em rt por 6 h. A mistura de reação foi despejada em tiossulfato de sódio saturado (100 ml) e diluída com água (500 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 200 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (3x), secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. Purificação por meio de coluna de sílica-gel (0 a 35% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como um sólido branco (2,32 g, 42,0%). LCMS para $C_5H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 198,0; encontrou 198,0.

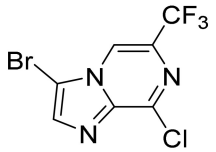
ETAPA 3. 8-CLORO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA



[0886] A uma solução de 3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (2,32 g, 11,7 mmol) em EtOH (84 ml) foi adicionado lentamente cloroacetaldeído (37,3 ml, 294 mmol, 50% em H_2O). A mistura de reação foi colocada em porções em sete frascos de micro-ondas de 20 ml e, então, cada um foi aquecido a 150 °C por 20 min em um reator de micro-ondas. As misturas de reação foram combinadas e concentradas, o resíduo foi diluído com DCM, e trietilamina foi adicionada para ajustar o pH ≥ 7. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (0 a 50% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como um óleo mar-

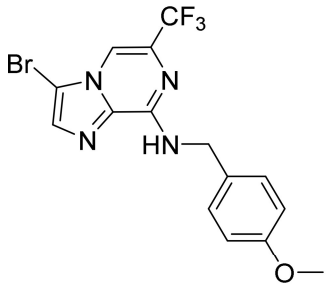
rom (1,93 g, 74,2%). LCMS para $C_7H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 222,0; encontrou 221,9.

ETAPA 4. 3-BROMO-8-CLORO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA



[0887] A uma solução de 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (0,37 g, 1,7 mmol) em DMF (11 ml) foi adicionado N-bromossuccinimida (0,30 g, 1,7 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até rt e despejada em 40% solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 ml). A mistura aquosa foi, então, extraída com DCM (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (75 ml), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (10 a 40% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como um sólido branco (0,41 g, 82%). LCMS para $C_7H_3BrClF_3N_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 299,9, 301,9; encontrou 299,9, 301,8.

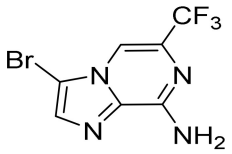
ETAPA 5. 3-BROMO-N-(4-METOXIBENZIL)-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



[0888] Uma mistura de 3-bromo-8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (0,35 g, 1,2 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol) e 4-metoxibenzilamina (0,17 ml, 1,3 mmol) em iPrOH (5,0 ml) foi aquecida a 110 °C por 15 min em um micro-ondas. A suspensão branca resultante foi filtrada e lavada com

água (3x). O sólido branco resultante foi seco em vácuo de um dia para o outro para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,53 g, >99%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,99. LCMS para $C_{15}H_{13}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 401,0, 403,0; encontrou 401,0, 403,0.

ETAPA 6. 3-BROMO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



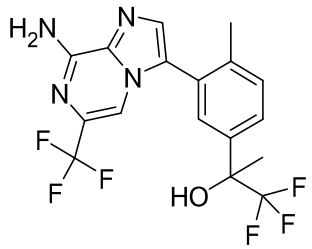
[0889] Uma solução de 3-bromo-N-(4-metoxibenzil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,53 g, 1,2 mmol) em TFA (2,9 ml) foi aquecida a 55 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e, então, diluída com água (3,0 ml). Com o frasco de reação em um banho a 0 °C, a mistura aquosa foi basificada com 1,0 M de NaOH (7,5 ml). O banho foi removido, e a mistura aquosa foi agitada por 5 min. O precipitado branco resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água (2 x 10 ml) e seco para fornecer o produto bruto como um sólido branco (0,440 g). Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (5 a 40% de EtOAc/DCM) forneceu o composto do título como um sólido branco (0,25 g, 77%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (br s, 2H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,77. LCMS para $C_7H_5BrF_3N_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 281,0, 283,0; encontrou 280,9, 282,9.

ETAPA 7. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

[0890] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1 com o uso de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como o material de partida

na etapa 7. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrou: 405,1.

EXEMPLOS 5 A 6. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

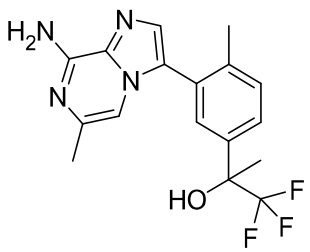


[0891] A mistura racêmica do Exemplo 4, (2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol), foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 10% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, carregamento de ~ 9 mg em 900 µl de etanol). O primeiro pico que eluiu (Exemplo 5) teve um tempo de retenção de 18,2 min. O segundo pico que eluiu (Exemplo 6) teve um tempo de retenção de 23,0 min.

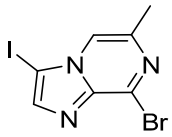
[0892] **Exemplo 5 (Enantiômero 1)**: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrou: 405,1.

[0893] **Exemplo 6 (Enantiômero 2)**: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrou: 405,1.

EXEMPLO 7. 2-(3-(8-AMINO-6-METILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

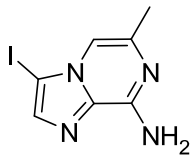


ETAPA 1. 8-BROMO-3-IODO-6-METILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA



[0894] Uma solução de 8-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (0,881 g, 4,15 mmol) [Frontier, B12886] em DMF (27,7 ml) foi tratada com N-iodossuccinimida (1,03 g, 4,57 mmol) e agitada a 60 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até rt e despejada em 50% de solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 ml). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 ml) e, então, com uma mistura de 1:1 de salmoura e solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (100 ml), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para fornecer o produto desejado (1,30 g, 93%) como um sólido marrom que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_7H_6BrIN_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 337,9, 339,9; encontrou 337,9, 339,9.

ETAPA 2. 3-IODO-6-METILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



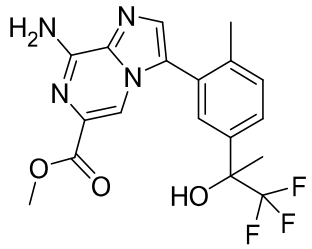
[0895] Uma suspensão de 8-bromo-3-iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (107 mg, 0,317 mmol) em 14,5 M de hidróxido de amônia em água (40 mmol) (NH_4OH concentrado) foi aquecida a 150 °C por 15 min em um micro-ondas. Após resfriar até 0 °C, a mistura de reação foi diluída com água fria e filtrada. O sólido coletado foi, então, lavado com água fria para fornecer o produto desejado (65,1 mg, 75%)

como um sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). LCMS para $C_7H_8IN_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 275,0; encontrou 275,0.

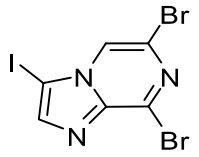
ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-METILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

[0896] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1 com o uso de 3-iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como o material de partida na etapa 7. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (br s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{18}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351,1; Encontrou: 351,2.

EXEMPLO 8. 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE METILA



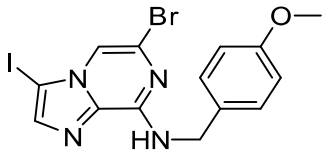
ETAPA 1. 6,8-DIBROMO-3-IODOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA



[0897] A uma solução de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (0,50 g, 1,8 mmol) [Combi-Blocks, OR-7964] em DMF (12 ml) foi adicionado N-iodossuccinimida (0,45 g, 2,0 mmol). A mistura de reação foi, então, aquecida a 60 °C por 15,5 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O sólido resultante foi absorvido em diclorometano (DCM). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água e solução sa-

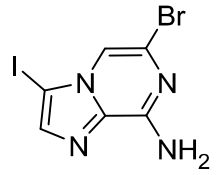
turada de $Na_2S_2O_3$ (aquoso). A camada orgânica foi, então, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-claro (0,64 g, 88%). LCMS para $C_6H_3Br_2IN_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 401,8, 403,8, 405,8; encontrou 401,8, 403,7, 405,6.

ETAPA 2. 6-BROMO-3-IODO-N-(4-METOXIBENZIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



[0898] Uma solução de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazina (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (1,24 ml, 7,13 mmol), e (4-metoxifenil)metanamina (0,512 ml, 3,92 mmol) em iPrOH (11,9 ml) foi aquecida em um micro-ondas a 110 °C por 1 h. Após resfriar até temperatura ambiente, a mistura de reação solidificada foi diluída com isopropanol (75 ml) e água (19 ml) e agitada por 10 min. Os sólidos foram coletados através de filtração para gerar o produto desejado (1,41 g, 86,1%) que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 458,9, 460,9; encontrou 459,0, 461,0.

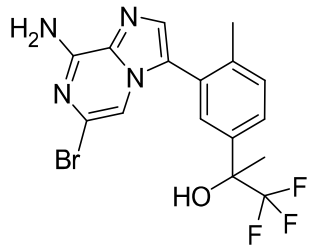
ETAPA 3. TRIFLUOROACETATO DE 6-BROMO-3-IODOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



[0899] Uma solução de 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2,72 g, 5,92 mmol) em ácido trifluoroacético (TFA, 14,8 ml) foi agitada a 55 °C por 5,5 h. A mistura de reação foi concentrada e reconcentrada após diluir com acetonitrila (2x). O sólido foi diluído com acetato de etila (12 ml) e agi-

tado em temperatura ambiente por 1 h. A pasta fluida foi diluída com hexanos (12 ml) gota a gota e agitada em temperatura ambiente por 75 min. Os sólidos foram coletados através de filtração para gerar o produto desejado (2,03 g, 75,7%) que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 338,9, 340,9; encontrou 338,8, 340,8.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



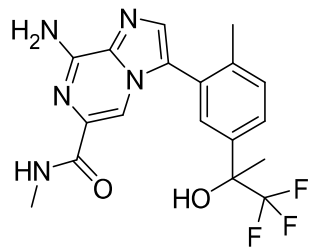
[0900] Uma mistura de trifluoroacetato de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Exemplo 1, Etapa 2; 0,623 g, 1,89 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,131 g, 0,113 mmol) em etanol (12,6 ml) foi tratada com 2,0 M de carbonato de sódio em água (1,89 ml, 3,77 mmol), desgaseificada com nitrogênio por 5 min e aquecida em um reator de micro-ondas a 130 °C por 2 h. A mistura de reação foi parcialmente concentrada para remover etanol e diluída com acetato de etila e água. Os sólidos foram removidos com filtração e a camada aquosa do filtrado foi separada e extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para gerar um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 2%) gerou o produto desejado (610 mg, 77,8%) como uma espuma branca. LCMS para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,0, 417,0; Encontrou: 415,0, 417,0.

ETAPA 5. 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-

HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE METILA

[0901] Uma solução de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Exemplo 8, Etapa 4; 0,250 g, 0,602 mmol) em metanol (16,1 ml) foi tratada com trietilamina (0,336 ml, 2,41 mmol), e desgaseificada com nitrogênio por 5 min. A mistura de reação foi tratada com $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (0,049 g, 0,060 mmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min, saturada com CO borbulhando-se o gás através da subsuperfície de reação por 3 min, e aquecida a 60 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e o óleo vermelho resultante foi diluído com acetato de etila, água e bicarbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi separada e re-extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 4%) gerou o produto desejado (158 mg, 66,5%) como um sólido oleoso ambarizado. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1; Encontrou: 395,1.

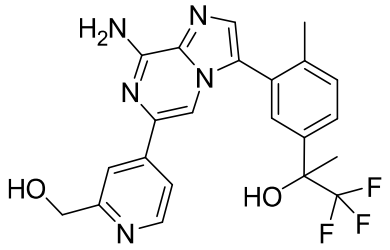
EXEMPLO 9. 8-AMINO-N-METIL-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



[0902] Uma solução de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila (Exemplo 8, 0,010 g, 0,025 mmol) em tetra-hidrofurano (0,423 ml) em um tubo vedável foi tratada com metanamina (0,127 ml, 0,254 mmol)

(2,0 M em THF) seguido por trimetilalumínio (0,063 ml, 0,127 mmol) (2M em tolueno) e aquecida a 80 °C de um dia para o outro no tubo vedado. Após resfriar até temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com metanol e agitada em temperatura ambiente por 90 min antes de passar através de um filtro de 0,45 µm. O filtrado foi concentrado para gerar um resíduo bruto que foi purificado por meio de LCMS preparatória (coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de hidróxido de amônia de 0,1% de acetonitrila/água, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (2,20 mg, 22,1%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 394,1; Encontrou: 394,1.

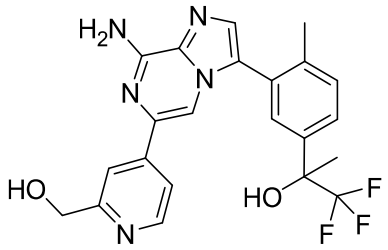
EXEMPLO 10. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA DE ISÔMEROS)



[0903] Uma solução de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borônico (10,6 mg, 0,069 mmol) [Combi-Blocks, FA-5835] e 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Exemplo 8, Etapa 4; 0,020 g, 0,035 mmol) em tetra-hidrofurano (0,694 ml) em um tubo vedável foi agitada por 5 min, tratada com 1,0 M de carbonato de potássio em água (0,104 ml, 0,104 mmol), desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (5,66 mg, 6,94 µmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min e aquecida a 80 °C por 15 h no tubo vedado. A mistura de reação foi diluída com aceta-

to de etila e filtrada através de um cartucho de 0,5 micrômetro que foi enxaguado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de LCMS preparatória (coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de hidróxido de amônia de 0,1% de acetonitrila/água, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (2,70 mg, 17,6%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Encontrou: 444,1.

EXEMPLOS 11 A 12. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-4-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

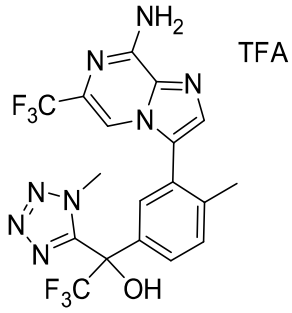


[0904] A mistura racêmica do Exemplo 10, 2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 20% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, carregamento de ~ 3,6 mg em 900 µl de etanol). O primeiro pico que eluiu (Exemplo 11) teve um tempo de retenção de 7,8 min. O segundo pico que eluiu (Exemplo 12) teve um tempo de retenção de 12,6 min.

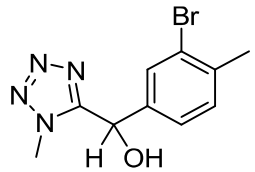
[0905] **Exemplo 11 (Enantiômero 1)**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Encontrou: 444,1.

[0906] **Exemplo 12 (Enantiômero 2)**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; Encontrou: 444,1.

EXEMPLO 13. TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)ETAN-1-OL



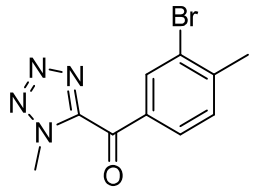
ETAPA 1. (3-BROMO-4-METILFENIL)(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)METANOL



[0907] Uma solução de 1-metil-1H-tetrazol (0,110 g, 1,31 mmol) [TCI, M2451] em tetra-hidrofurano (3,0 ml) a -78 °C foi tratada com 1,6 M de n-butil-lítio em hexanos (0,785 ml, 1,26 mmol) gota a gota e agitada por 10 min. A mistura de reação foi tratada com uma solução de 3-bromo-4-metilbenzaldeído (0,20 g, 1,01 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] em tetra-hidrofurano (1,0 ml) gota a gota e agitada a -78 °C por 15 min. A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e arrefecida bruscamente com cloreto de amônia saturado. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o

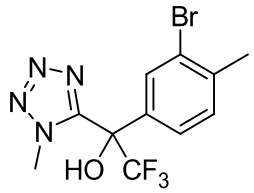
uso de metanol em diclorometano (0% a 5%) gerou o produto desejado (137 mg, 48,2%) como um sólido oleoso ambarizado. LCMS para $C_{10}H_{12}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 283,0, 285,0; Encontrou: 283,0, 285,0.

ETAPA 2. (3-BROMO-4-METILFENIL)(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)METANONA



[0908] Uma solução de (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol (0,117 g, 0,413 mmol) em diclorometano (1,65 ml) a 0 °C foi tratada com periodinano de Dess-Martin (0,263 g, 0,62 mmol) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com bicarbonato de sódio saturado, acetato de etila e água. A mistura foi filtrada para remover sólidos. A camada aquosa do filtrado foi separada e extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado (2x) e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para gerar o produto desejado (113 mg, 97,4%) como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_{10}H_{10}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 281,0, 283,0; Encontrou: 280,9, 282,9.

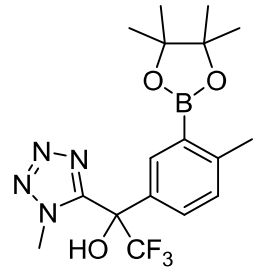
ETAPA 3. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)ETAN-1-OL



[0909] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 1, com o uso de (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona como o material de partida. LCMS para $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351,0, 353,0; Encontrou:

350,9, 352,9.

ETAPA 4. 2,2,2-TRIFLUORO-1-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-1-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)ETAN-1-OL

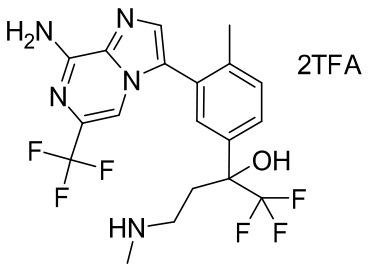


[0910] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 2, com o uso de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 399,2; Encontrou: 399,1.

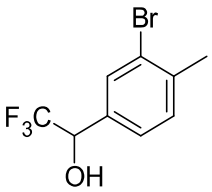
ETAPA 5. 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)ETAN-1-OL, TFA

[0911] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol e 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6) com os materiais de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS para $C_{18}H_{15}F_6N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 473,1; Encontrou: 473,1.

EXEMPLO 14. BIS(2,2,2-TRIFLUOROACETATO) DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-(METILAMINO)BUTAN-2-OL (MISTURA DE ISÔMEROS)

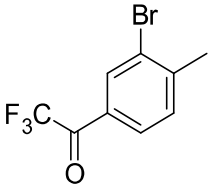


ETAPA 1. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL



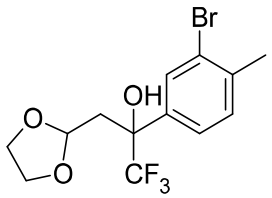
[0912] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 1, com o uso de 3-bromo-4-metilbenzaldeído [Aldrich, 750573] como o material de partida. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Encontrou: 250,9, 252,9.

ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-ONA



[0913] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 13, etapa 2, com o uso de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol como o material de partida. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Encontrou: 266,9, 268,9.

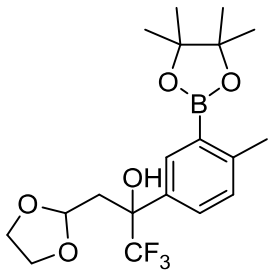
ETAPA 3. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



[0914] Uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-

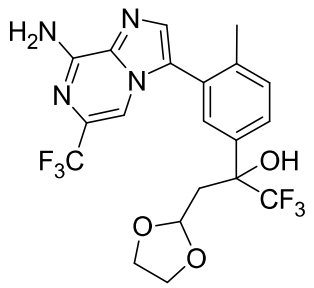
1-ona (0,520 g, 1,95 mmol) em tetra-hidrofurano (1,95 ml) em um frasco seco em forno foi tratada com brometo de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)magnésio (0,5 M em THF) (9,74 ml, 4,87 mmol) [Aldrich, 472611] gota a gota e agitada a 60 °C por 5 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e arrefecida bruscamente com cloreto de amônia saturado (20 ml) e com acetato de etila (50 ml). Uma pequena quantidade de água foi adicionada para dissolver todos os sólidos. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 40%) gerou o produto desejado (0,528 g, 76,3%) como um sólido branco. LCMS para $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 372,0, 374,0; Encontrou: 372,1, 374,1.

ETAPA 4. 3-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



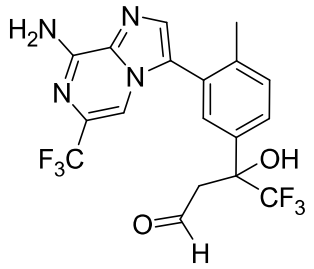
[0915] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 2, com o uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como o material de partida. LCMS para $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 420,2; Encontrou: 420,2.

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



[0916] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol e 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6) como os materiais de partida. LCMS para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477,1; Encontrou: 477,1.

ETAPA 6. 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXIBUTANAL

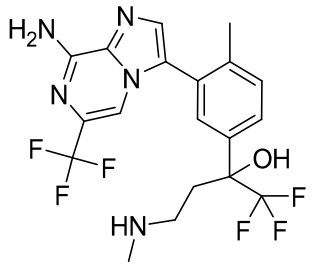


[0917] Uma solução de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,207 g, 0,435 mmol) em tetra-hidrofurano (2,90 ml) foi tratada com 6,0 M de cloreto de hidrogênio em água (1,45 ml, 8,69 mmol) gota a gota e agitada a 60 °C por 1 h. A mistura de reação foi adicionada gota a gota em solução de bicarbonato de sódio saturada resfriada com gelo (25 ml) e extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o produto desejado (207 mg, quantitativo) como uma espuma branca que foi usada sem purificação adicional. LCMS para $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,1; Encontrou: 433,1.

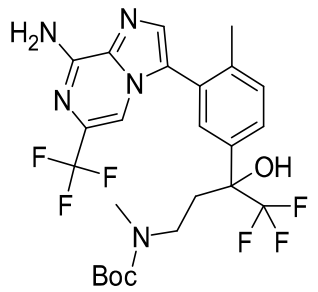
ETAPA 7. BIS(2,2,2-TRIFLUOROACETATO) DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-(METILAMINO)BUTAN-2-OL

[0918] Uma solução de 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal (22,5 mg, 0,052 mmol) em metanol (1,04 ml) foi tratada com metilamina (2 M em THF) (0,156 ml, 0,312 mmol) e agitada por 1 h. A mistura de reação foi tratada com cianoboro-hidreto de sódio (6,54 mg, 0,104 mmol) e agitada por 14 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo bruto foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (7,30 mg, 20,8%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 – 7,47 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,51 (m, 5H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Encontrou: 448,1.

EXEMPLOS 15 A 16. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-(METILAMINO)BUTAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)



ETAPA 1. (3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXIBUTIL)(METIL)CARBAMATO DE TERC-BUTILA



[0919] Uma solução de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Exemplo 14, 0,375 g, 0,838 mmol) em etanol (5,59 ml) foi tratada com di-terc-butildicarbonato (0,231 ml, 1,01 mmol) e agitada por 1 h. A mistura de reação foi concentrada em um resíduo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 70%) gerou o produto desejado (0,453 g, 98,7%) como uma espuma branca. LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; Encontrou: 548,2.

ETAPA 2. (3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXIBUTIL)(METIL)CARBAMATO DE TERC-BUTILA (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

[0920] A mistura racêmica de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butila foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 10% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, carregamento de ~ 90 mg em 1800 µl de etanol). O primeiro pico que eluiu teve um tempo de retenção de 6,0 min (Enantiômero 1). O segundo pico que eluiu teve um tempo de retenção de 12,4 min (Enantiômero 2).

[0921] **Pico 1 (Enantiômero 1)**: LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; Encontrou: 548,2.

[0922] **Pico 2 (Enantiômero 2)**: LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$:

m/z = 548,2; Encontrou: 548,2.

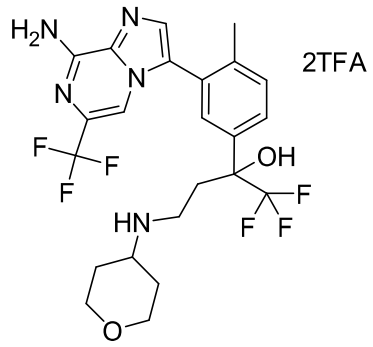
ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-(METILAMINO)BUTAN-2-OL (EXEMPLO 15; ENANTIÔMERO 1)

[0923] Uma solução de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butila (0,204 g, 0,373 mmol) (pico 1 da etapa 2) em diclorometano (2,48 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (2,50 ml, 32,4 mmol) e agitada por 30 min. A mistura de reação foi concentrada e reconcentrada a partir de diclorometano (2x) em um óleo viscoso. O óleo foi resfriado até 0 °C, tratado com bicarbonato de sódio saturado e extraído com diclorometano (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para gerar uma espuma incolor. Esta espuma foi dissolvida em uma quantidade mínima de acetonitrila e água, e liofilizada para gerar o produto desejado (147 mg, 88,0%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 – 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Encontrou: 448,1.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-(METILAMINO)BUTAN-2-OL (EXEMPLO 16; ENANTIÔMERO 2)

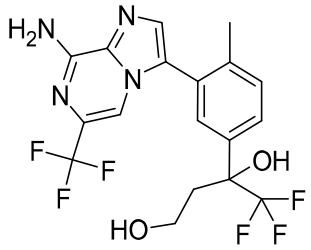
[0924] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento da etapa 3, com o uso de pico 2 da etapa 2 como o material de partida. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 – 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,1; Encontrou: 448,1.

EXEMPLO 17. BIS(2,2,2-TRIFLUOROACETATO) DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-4-((TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)AMINO)BUTAN-2-OL

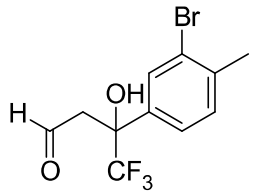


[0925] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 14, etapa 7, com o uso de tetra-hidro-2H-piran-4-amina [Combi-Blocks, AM-1004] como o material de partida. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (br s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,34 – 3,10 (m, 3H), 3,11 – 2,88 (m, 1H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,88 – 1,64 (m, 2H), 1,60 – 1,26 (m, 2H). LCMS para $C_{23}H_{26}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; Encontrou: 518,2.

EXEMPLO 18. 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUOROBUTANO-1,3-DIOL

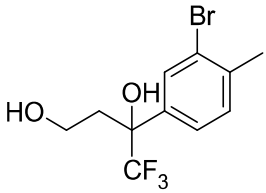


ETAPA 1. 3-(3-BROMO-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXIBUTANAL



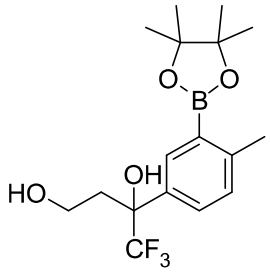
[0926] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 14, etapa 6, com o uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Exemplo 14, Etapa 3) como o material de partida. LCMS para $C_{11}H_{10}BrF_3O_2$ $(M)^+$: m/z = 310,0, 312,0; Encontrou: 310,0, 312,0.

ETAPA 2. 3-(3-BROMO-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUOROBUTANO-1,3-DIOL



[0927] Uma solução de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal bruto (0,280 g, 0,774 mmol) em metanol (5,16 ml) a 0 °C foi tratada com tetra-hidroborato de sódio (0,062 ml, 1,55 mmol) e agitada a 0 °C por 30 min. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água a 0 °C, aquecida até rt, diluída com bicarbonato de sódio saturado (20 ml) e extraída com acetato de etila (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila adicional (30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para gerar um óleo bruto. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de éter terc-butílico de metila (MTBE) em hexanos (0% a 80%) gerou o produto desejado (0,209 g, 86,4%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 335,0, 337,0; Encontrou: 334,9, 336,9.

ETAPA 3. 4,4,4-TRIFLUORO-3-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)BUTANO-1,3-DIOL

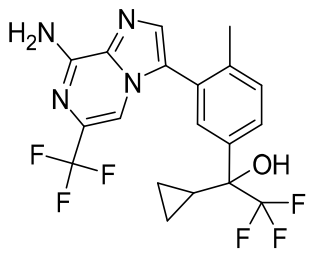


[0928] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 2, com o uso de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 378,2; Encontrou: 378,2.

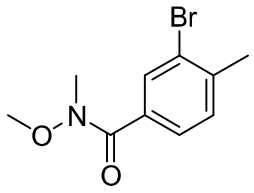
ETAPA 4. 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUOROBUTANO-1,3-DIOL

[0929] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 4,4,4-trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-1,3-diol e 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6) como os materiais de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 5H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,40 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS para $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; Encontrou: 435,1.

EXEMPLO 19. 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1-CICLOPROPIL-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL

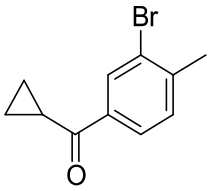


ETAPA 1. 3-BROMO-N-METÓXI-N,4-DIMETILBENZAMIDA



[0930] Uma solução de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (2,50 g, 11,6 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] em N,N-dimetilformamida (11,6 ml) a 0 °C foi tratada com trietilamina (4,86 ml, 34,9 mmol) seguido por hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (5,29 g, 14,0 mmol) e agitada por 5 min. A mistura de reação foi tratada com cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (1,35 ml, 15,1 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de bicarbonato de sódio saturado (75 ml) e água (75 ml), e extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com 1 M de HCl (150 ml) e salmoura (50 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um óleo bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 40%) gerou o produto desejado (2,80 g, 93,3%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{10}H_{13}BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 258,0, 260,0; Encontrou: 258,0, 260,0.

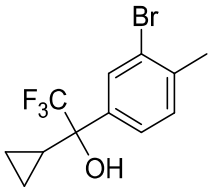
ETAPA 2. (3-BROMO-4-METILFENIL)(CICLOPROPIL)METANONA



[0931] Uma solução de 3-bromo-N-metóxi-N,4-dimetilbenzamida (0,353 g, 1,37 mmol) em tetra-hidrofurano (5,47 ml) a 0 °C foi tratada com brometo de ciclopropilmagnésio (8,21 ml, 4,10 mmol) (0,5 M em THF) gota a gota e agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C, arrefecida bruscamente com cloreto de amônia saturado (20 ml) e extraída com acetato de etila (50 ml) (pouca gotas de água foram adicionadas para dissolver todos os sóli-

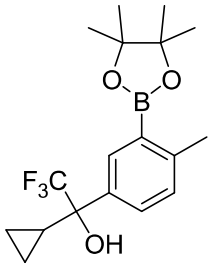
dos). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um óleo amarelo. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 30%) gerou o produto desejado (0,313 g, 95,7%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{11}H_{12}BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 239,0, 241,0; Encontrou: 239,0, 241,0.

ETAPA 3. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1-CICLOPROPIL-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL



[0932] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 1, com o uso de (3-bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanona como o material de partida. LCMS para $C_{12}H_{11}BrF_3$ $(M-OH)^+$: m/z = 291,0, 293,0; Encontrou: 291,0, 293,0.

ETAPA 4. 1-CICLOPROPIL-2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)ETAN-1-OL



[0933] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 2, com o uso de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol como o material de partida. LCMS para $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 357,2; Encontrou: 357,1.

ETAPA 5. 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1-CICLOPROPIL-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL

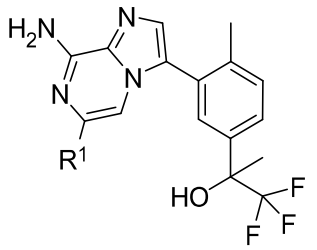
[0934] O composto desejado foi preparado de acordo com o pro-

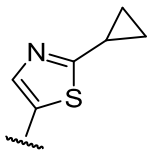
cedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol e 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6) como os materiais de partida. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,82 – 1,62 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 1H), 0,65 – 0,48 (m, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 1H), 0,31 – 0,17 (m, 1H). LCMS para $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,1; Encontrou: 431,1.

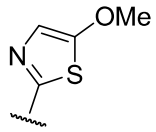
EXEMPLOS 20 A 21.

[0935] Exemplos 20 a 21 listados na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com procedimentos análogos à síntese do Exemplo 10.

TABELA 1.



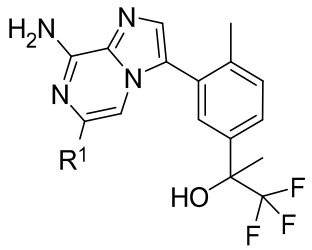
Exemplo nº	Nome	R1	LCMS [M+H]+	Espectros de RMN
20	2-(3-(8-amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		460,1	

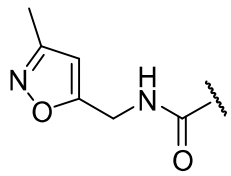
Exemplo nº	Nome	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
21	2-(3-(8-amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		450,1	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

EXEMPLO 22.

[0936] Exemplo 22 listado na Tabela 2 foi sintetizado de acordo com procedimentos análogos à síntese do Exemplo 9.

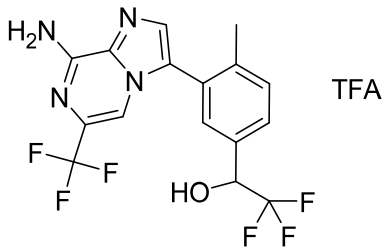
TABELA 2.



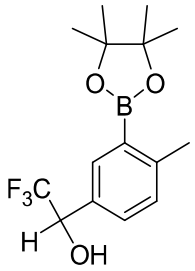
Exemplo nº	Nome	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
22	8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, TFA		475,2	

EXEMPLO 23. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-

2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL



ETAPA 1. 2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)ETAN-1-OL



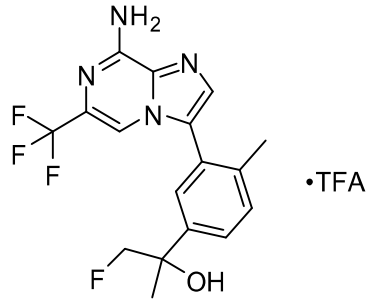
[0937] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 2, com o uso de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (Exemplo 14, Etapa 1) como o material de partida. LCMS para $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 317,1; Encontrou: 317,1.

ETAPA 2. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL

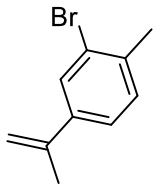
[0938] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 7, com o uso de 2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol e 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6) como os materiais de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,59 – 7,41 (m, 5H), 5,40 – 5,02 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS para $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 391,1; Encontrou: 391,1.

EXEMPLO 24. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-

1-FLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA DE ISÔMEROS)

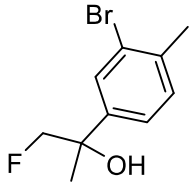


ETAPA 1. 2-BROMO-1-METIL-4-(PROP-1-EN-2-IL)BENZENO



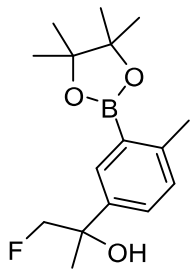
[0939] Solução de terc-butóxido de potássio (1,0 M, 5,6 ml, 5,6 mmol) foi adicionada a uma mistura agitada de brometo de metiltrifenil-fosfônio (2,0 g, 5,6 mmol) em éter anidro (20 ml). Permitiu-se que a mistura amarela resultante agitasse por 1 hora, após esse tempo uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1,0 g, 4,7 mmol, Combi-Blocks) em éter anidro (10,0 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro e foi, então, passada por um coxim de Celite® e lavada com hexanos. Solvente foi removido do filtrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna rápida, que elui com hexanos como o eluente para fornecer o produto como um óleo incolor (0,50 g, 51%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

ETAPA 2. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1-FLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA DE ISÔMEROS)



[0940] A uma solução de 2-bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzeno (0,170 g, 0,805 mmol) em MeCN (10 ml) foi adicionado água (2,0 ml) e Selectfluor® (0,342 g, 0,966 mmol). A mistura foi aquecida no micro-ondas até 80 °C por 5 minutos. Acetonitrila foi removida em vácuo e a mistura de reação bruta foi dividida entre DCM e água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 30% de EtOAc em hexanos para fornecer o produto como um óleo incolor (170 mg, 87%). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrF$ $(M\text{-}H_2O+H)^+$: m/z = 229,0, encontrou: 229,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

ETAPA 3. 1-FLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA DE ISÔMEROS)



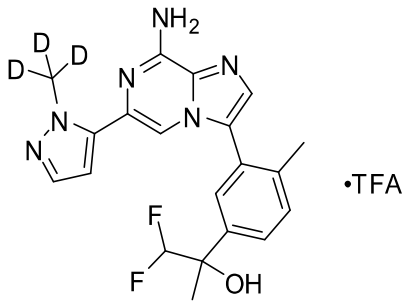
[0941] Um frasco vedável foi carregado com 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (168 mg, 0,680 mmol), bis(pinacolato)diboro (207 mg, 0,816 mmol) e acetato de potássio (0,220 g, 2,24 mmol), e a atmosfera no frasco foi substituída por nitrogênio. Tetra-hidrofurano (2,5 ml) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 minutos. Dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (19 mg, 0,027 mmol) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada novamente por 5 minutos. A mistura de reação foi, então, aquecida em um banho de óleo mantido a 120 °C por 1,5 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e água desioni-

zada, então, filtrada através de Celite®. As camadas do filtrado foram separadas e a camada aquosa foi novamente extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados para fornecer produto que foi usado sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{16}H_{23}BFO_2$ $(M\text{-}H_2O+H)^+$: m/z = 277,2, encontrou: 277,1.

ETAPA 4. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1-FLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA PREPARADA)

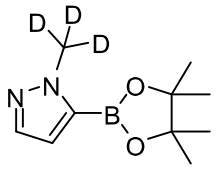
[0942] Um frasco passível de micro-ondas foi carregado com 1-fluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,050 g, 0,10 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 43,0 mg, 0,153 mmol), THF (2,0 ml) e solução de K_2CO_3 (1,0 M, 0,41 ml, 0,41 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 e aquecida no micro-ondas até 120 °C por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com MeCN e MeOH e filtrada. O produto foi purificado através de HPLC-MS preparatória (pH = 2) e o eluente foi congelado e liofilizado para fornecer o produto como um sólido branco (14 mg, 28%). LCMS calculada para $C_{17}H_{17}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 369,1, encontrou: 369,4. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

EXEMPLO 25. SAL DE TRIFLUOROACETATO 2-(3-(8-AMINO-6-(1-(METIL-D_3)-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMERO ÚNICO)



•TFA

ETAPA 1. 1-(METIL-D_3)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-1H-PIRAZOL



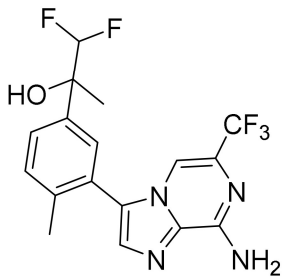
[0943] O produto titular foi preparado por meio do método descrito em J. Label Compd. Radiopharm 2012, 55, 467-469 com a modificação de que 1H-pirazol e iodometano-d_3 foram utilizados como materiais de partida. n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 8,08 ml, 12,9 mmol) foi adicionado ao longo de 2 minutos em uma mistura agitada de 1H-pirazol (0,800 g, 11,8 mmol, Aldrich) em THF (23,5 ml) a 0 °C sob nitrogênio. Iodometano-d_3 (1,87 g, 12,9 mmol, Aldrich) foi, então, adicionado, a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e foi agitada por 23 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada até 0 °C e n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 8,81 ml, 14,1 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente por uma hora, então, foi resfriada até -78 °C. 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,59 ml, 17,6 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a -78 °C por 15 minutos, então, aquecida até temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. NH_4Cl (90 ml) saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (350 ml e 2 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para gerar o produto desejado como um sólido que foi usado sem purificação adicional.

ETAPA 2. SAL DE TRIFLUOROACETATO 2-(3-(8-AMINO-6-(1-

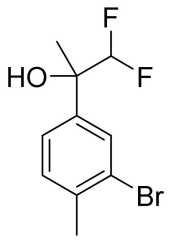
(METIL-D_3)-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMERO ÚNICO)

[0944] Um frasco foi carregado com um único isômero de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,100 g, 0,252 mmol, do Exemplo 29, Etapa 3), 1-(metil-d_3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (159 mg, 0,755 mmol) e THF (2,0 ml). A mistura foi desgaseificada e 1,0 M de solução de K_2CO_3 (0,63 ml, 0,63 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi novamente desgaseificada e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,041 g, 0,050 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até 90 °C por 4 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e foi filtrada. O produto foi purificado através de HPLC-MS preparatória (pH = 2). LCMS calculada para $C_{20}H_{18}D_3F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2, encontrou: 402,1. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,66 (s), -129,27 (dd, J = 56,1, 30,1 Hz).

EXEMPLOS 26 E 27. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

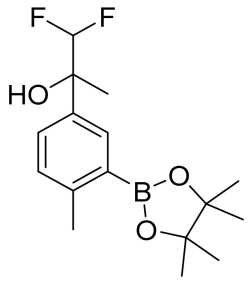


ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL



[0945] A uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (3,1 g, 15 mmol) em acetonitrila seca (15 ml) foi adicionado (bromodifluoro-metil)trimetilsilano (5,1 ml) (Combi-Blocks, QC-0668) e trifenilfosfino (4,6 g, 17 mmol), sucessivamente. Então, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (3,5 ml, 29 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada em rt de um dia para o outro. Com o frasco de reação em um banho de água em rt, KOH aquoso (15 ml, 45 mmol, 3,0 M) foi adicionado gota a gota. O banho foi removido, e a mistura de reação foi agitada rapidamente por 2 h. Com o frasco de reação novamente em um banho de água em rt, HCl aquoso (15 ml, 30 mmol, 2,0 M) foi adicionado. A mistura foi extraída com MTBE (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (5 a 25% de MTBE/hexanos) forneceu o composto do título como um óleo amarelo-claro (3,2 g, 73%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,39 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,48 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

ETAPA 2. 1,1-DIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



[0946] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,55 g, 2,2 mmol), acetato de potássio (0,59 g, 6,0 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (51 mg, 0,072 mmol) em THF (7,2 ml) foi desgaseificada por 5 min com N_2. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 135 °C por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de Celite®, com enxágue com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e, depois, salmoura, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (10 a 34% de MTBE/hexanos) forneceu o composto do título como óleo claro (0,63 g, 93%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 57 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,71 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,76 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M-OH)^+$: m/z calculado = 295,2; encontrou 295,1.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMEROS 1 A 2)

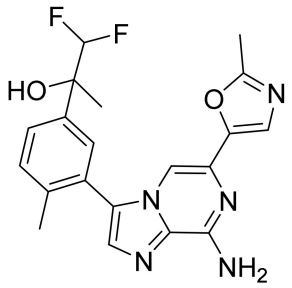
[0947] Uma mistura de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 0,13 g, 0,46 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (76 mg, 0,093 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,19 g, 0,51 mmol), THF (7,8 ml) e 1,0 M de K_2CO_3 (aquoso) (0,93 ml, 0,93 mmol) foi desgaseificada com

N_2 por 5 min e, então, aquecida até 80 °C por 4 h. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e extraída com EtOAc (3 x 8 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 ml), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 32 a 52% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o produto racêmico (65 mg). Purificação por meio de HPLC quiral em uma coluna AD (30% de hexano/iPrOH (0,1% Et_2NH), 17 ml/min) forneceu o Exemplo 26 como um sólido branco (primeiro isômero de eluição, t_R = 25,0 min, 24 mg, 13%) e Exemplo 27 como um sólido esbranquiçado (segundo isômero de eluição, t_R = 28,2 min, 28 mg, 16%).

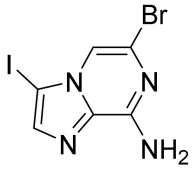
[0948] **Exemplo 26 (Isômero 1)**: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1 H) 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,87 (s, 3F), -128,74 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129,82 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). LCMS para $C_{17}H_{16}F_5N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 387,1; encontrou 387,1.

[0949] **Exemplo 27 (Isômero 2)**: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -66,87 (s, 3F), -129,04 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129,72 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). LCMS para $C_{17}H_{16}F_5N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 387,1; encontrou 387,1.

EXEMPLO 28. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-METILOXAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL

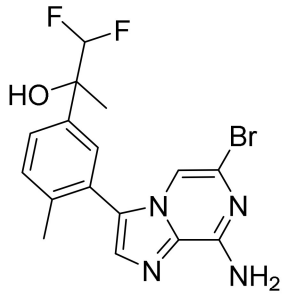


ETAPA 1. 6-BROMO-3-IODOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINA



[0950] Uma suspensão de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazina (539 mg, 1,34 mmol) em NH_4OH concentrado (aquoso) (10 ml) foi aquecida até 150 °C por 15 min em um micro-ondas. Após resfriar até 0 °C, a mistura de reação foi diluída com água fria e filtrada. O sólido coletado foi, então, lavado com água fria para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (356 mg, 79%). LCMS para $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 338,9, 340,9; encontrou 338,8, 340,9.

ETAPA 2. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL



[0951] Uma mistura de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,12 g, 0,35 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,13 g, 0,35 mmol), tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (24 mg, 0,021 mmol), EtOH (5,0 ml) e 2,0 M de Na_2CO_3 (aquoso) (0,35 ml, 0,70 mmol) foi desgaseificada por 5

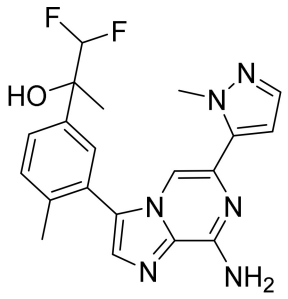
min com N_2. A mistura de reação foi, então, aquecida em um reator de micro-ondas a 130 °C por 2 x 30 min. A mistura de reação foi despejada em água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (20 a 80% de EtOAc/DCM) forneceu o composto do título como um sólido amarelo (0,14 g). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 397,0, 399,0; encontrou 397,0, 399,0.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-METILOXAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL

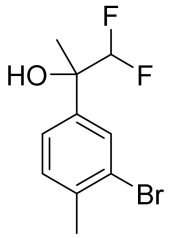
[0952] Um frasco de 1 dracma foi carregado com 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (8 mg, 0,02 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (3 mg, 4 µmol) e 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (13 mg, 0,060 mmol). THF (0,4 ml) e, então, 1,0 M de K_2CO_3 (aquoso) (50 µl, 0,050 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 brevemente e, então, aquecida a 80 °C por 12 h. Aquecimento foi interrompido, e a mistura de reação foi agitada por 2 d. A mistura de reação filtrada através de um tampão de Celite® e Na_2SO_4 e, então, concentrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 26 a 46% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquosa) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido esbranquiçado (2,4 mg, 30%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). LCMS para $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 400,2; encontrou 400,2.

EXEMPLO 29. SAL DE 1,2-TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-

AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 1)



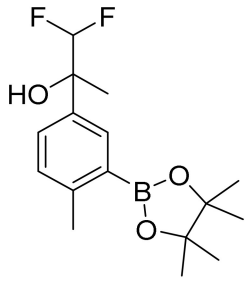
ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (PRIMEIRO ISÔMERO DE ELUIÇÃO)



[0953] A uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (15 g, 70 mmol) (Combi-Blocks, SH-5880) em acetonitrila seca (70 ml) foi adicionado (bromodifluorometil)trimetilsilano (17 ml) (Combi-Blocks, QC-0668) e trifenilfosfino (22 g, 85 mmol), sucessivamente. Então, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (3,5 ml, 29 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada em temperatura de meio ambiente de um dia para o outro. Com o frasco de reação em um banho de água em rt, KOH aquoso (70 ml, 210 mmol, 3,0 M) foi adicionadó gota a gota por meio de funil de adição. O banho foi removido, e a mistura de reação foi agitada rapidamente por 1,5 h. Com o frasco de reação novamente em um banho de água em rt, HCl aquoso (70 ml, 140 mmol, 2,0 M) foi adicionado lentamente por meio de funil de adição. A mistura foi, então, extraída com MTBE (3 x 125 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (gradiente de etapa: 5%, depois, 19% de MTBE/hexanos) forneceu o

composto racêmico como um óleo amarelo (17 g). Purificação por meio de HPLC preparatória quiral em uma colina Phenomenx Lux Amylose-1 (5% de EtOH/hexanos, 18 ml/min) forneceu o composto do título, que foi o primeiro enantiômero de eluição (t_R = 8,9 min), como óleo amarelo-claro (7,1 g, 38%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,40 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,49 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

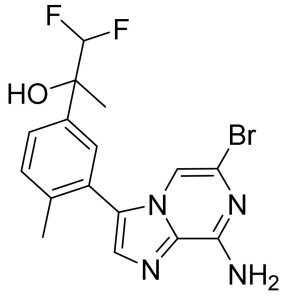
ETAPA 2. 1,1-DIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL (ISÔMERO 1)



[0954] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primeiro isômero de eluição) (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,55 g, 2,2 mmol), acetato de potássio (0,58 g, 5,9 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (50 mg, 0,072 mmol) em THF (2,5 ml) foi desgaseificada por 5 min com N_2. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 135 °C por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de Celite®, com enxágue com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e, depois, salmoura, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (1 a 5% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como óleo claro (0,53 g, 79%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z

calculado = 295,2; encontrou 295,1.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 1)



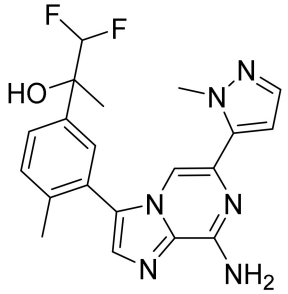
[0955] Uma mistura de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,21 g, 3,56 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isômero 1) (1,10 g, 3,56 mmol), THF (17,8 ml) e 1,0 M de K_2CO_3 (aquoso) (10,7 ml, 10,7 mmol) foi desgaseificada por 5 min com N_2 antes da adição de aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (581 mg, 0,711 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente por 2 min com N_2. A mistura de reação foi, então, aquecida em um frasco vedado a 80 °C de um dia para o outro. A camada aquosa foi removida, e a camada orgânica foi concentrada. Purificação por meio de sílica-gel (50 a 100% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título (1,15 g, 81%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,26 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,28 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 397,0, 399,0; encontrou 397,0, 399,0.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL, 1,2-TFA (ISÔMERO 1)

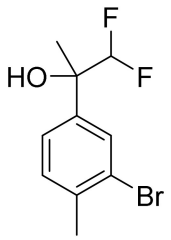
[0956] Um frasco foi carregado com 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

(Isômero 1) (0,87 g, 2,2 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,36 g, 0,44 mmol), e éster de pinacol de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borônico (1,4 g, 6,6 mmol). THF (5,0 ml) e, então, 1,0 M de K_2CO_3 (aquoso) (5,5 ml, 5,5 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 brevemente e, então, aquecida a 80 °C por 12 h. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Celite® e Na_2SO_4 e, então, concentrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 12 a 30% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título (0,46 g, 40%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,56 (s), -128,94 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 399,2; encontrou 399,1.

EXEMPLO 30. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)

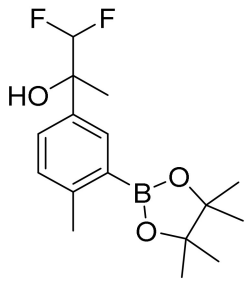


ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)



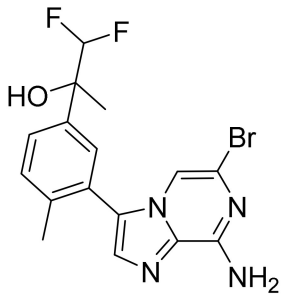
[0957] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo à síntese do Exemplo 29, Etapa 1. Purificação do composto racêmico por meio de HPLC preparatória quiral em uma coluna Phenomenx Lux Amylose-1 (5% de EtOH/hexanos, 18 ml/min) forneceu o composto do título, que foi o segundo enantiômero de eluição (t_R = 11,6 min; Isômero 2). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,39 (dd, J = 280, 56 Hz), -130,48 (dd, J = 280, 57 Hz).

ETAPA 2. 1,1-DIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)



[0958] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 29, Etapa 2, que substitui 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isômero 2) por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isômero 1). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z calculado = 295,2; encontrou 295,1.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)



[0959] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 28, Etapa 2, que substitui 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isômero 2) por 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isômero 1). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 397,0, 399,0; encontrou 397,0, 399,0.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)

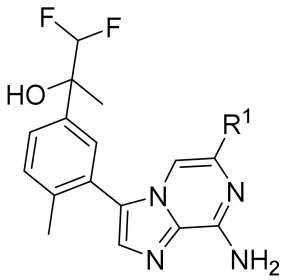
[0960] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 29, Etapa 4, que substitui 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isômero 2) por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isômero 1). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (br s, 2H), 6,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 4,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 399,2; encontrou 399,2.

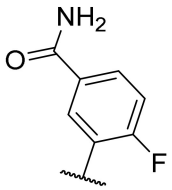
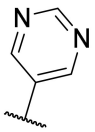
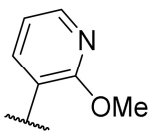
EXEMPLOS 31 A 48, 100, 106 E 108.

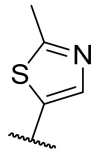
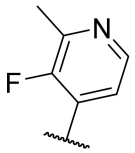
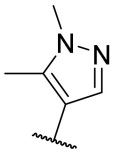
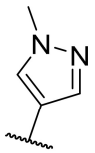
[0961] Exemplos 31 a 48, 100, 106 e 108, foram sintetizados de acordo com procedimentos análogos àqueles apresentados no Exemplo 28, Etapa 3 (Método A); Exemplo 29, Etapa 4 (Método B); ou Exemplo 30, Etapa 4 (Método C). Os dados estão listados na Tabela

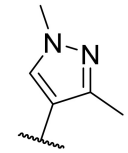
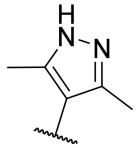
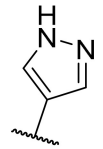
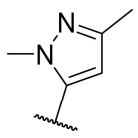
3.

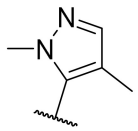
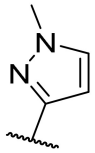
TABELA 3.

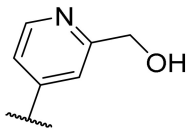


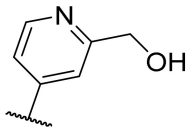
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
31	3-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamida		**A**	456,1	
32	2-(3-(8-amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	397,1	
33	2-(3-(8-amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	426,1	

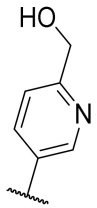
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
34	2-(3-(8-amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	416,2	
35	2-(3-(8-amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	428,3	
36	2-(3-(8-amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	413,1	
37	2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	399,1	

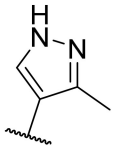
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
38	2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	413,2	
39	2-(3-(8-amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	413,1	
40	2-(3-(8-amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	385,1	
41	2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	413,2	

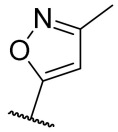
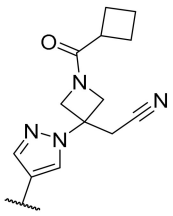
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
42	2-(3-(8-amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	413,1	
43	2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	399,1	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

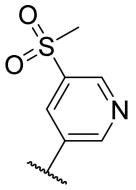
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
44	2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	426,1	RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

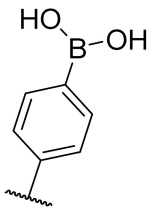
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
45	2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 2)		**C**	426,1	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s aparente, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56,0 Hz, 2H), 5,98 (br s, 1H) 5,41 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
46	trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	426,5	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (d aparente, J = 8,6 Hz, 3H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
47	2-(3-(8-amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol, 1,2-TFA (isômero 1)		**B**	399,1	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,97 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,10 (s), -128,91 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz).

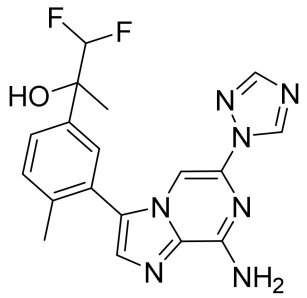
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
48	trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1)		**B**	400,1	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
100	2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanocarbonil)azetidin-3-il)acetonitrila		**B***	561,2	

Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
106	2-(3-(8-amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**B**	474,1	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (br s, 2H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -73,4, -129,25 (d aparente, J = 56 Hz), -129,27 (d aparente, J = 56 Hz).

Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
108	Sal de trifluoroacetato de ácido (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)borônico (1,3-TFA:1 molécula Exemplo 108)		**B**	439,1	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d aparente, J = 8,3 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,31 (s), -128,9 (dd, J = 270, 57 Hz), -129,6 (dd, J = 270, 56 Hz)

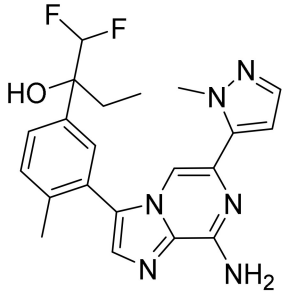
B* indica derivação adicional após o acoplamento suzuki descrito (desproteção e ou revestimento com cloretos de ácido ou cloretos de sulfonila).

EXEMPLO 49. 2-(3-(8-AMINO-6-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL

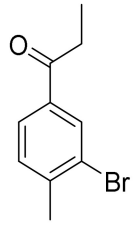


[0962] Uma mistura de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (do Exemplo 28, Etapa 1) (9 mg, 0,02 mmol), 1,2,4-triazol (5 mg, 0,07 mmol) e Cs_2CO_3 (22 mg, 0,07 mmol) em NMP (62 µl) foi aquecida a 110 °C por 2 h e, então, a 120 °C por 3,5 h. A mistura de reação foi diluída com MeOH e filtrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 30 a 41% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido branco (1 mg, 10%). LCMS para $C_{18}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 386,2; encontrou 386,1.

EXEMPLO 50. TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROBUTAN-2-OL

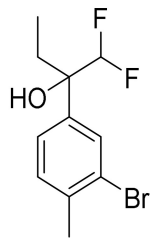


ETAPA 1. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)PROPAN-1-ONA



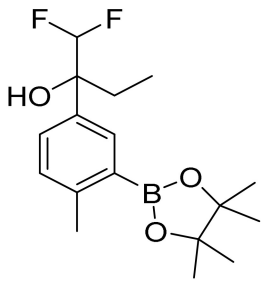
[0963] A uma solução de 3-bromo-N-metóxi-N,4-dimetilbenzamida (0,36 g, 1,4 mmol) em THF (5,6 ml) a 0 °C, foi adicionado gota a gota brometo de etilmagnésio em THF (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,0 M). O banho a 0 °C foi removido, e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada mais uma vez até 0 °C, e a reação arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (1 a 15% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título como um sólido branco (0,29 g, 92%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

ETAPA 2. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROBUTAN-2-OL



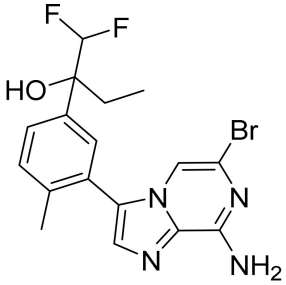
[0964] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplos 26 e 27, Etapa 1, que substitui 1-(3-bromo-4-metilfenil)propan-1-ona por 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,70 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,89 (dd, J = 280, 56 Hz), -131,16 (dd, J = 280, 56 Hz).

ETAPA 3. 1,1-DIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)BUTAN-2-OL



[0965] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo aos Exemplos 26 a 27, Etapa 2, que substitui 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{24}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z calculado = 309,2; encontrou 309,2.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROBUTAN-2-OL



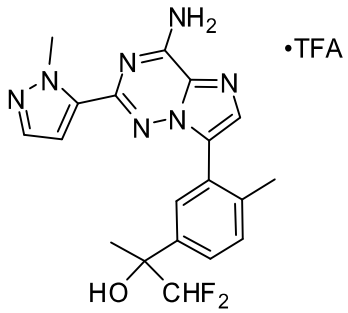
[0966] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 28, Etapa 2, que susbtitui 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol por 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{18}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 411,1, 413,1; encontrou 411,0, 413,1.

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROBUTAN-2-OL

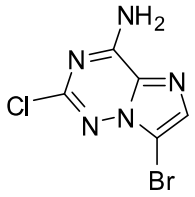
[0967] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 29, Etapa 4, que substitui 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-

4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isômero 1). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,29 (s), -128,57 (dd, J = 270, 56 Hz), -130,62 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 413,2; encontrou 413,2.

EXEMPLO 51. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(4-AMINO-2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMERO ÚNICO)



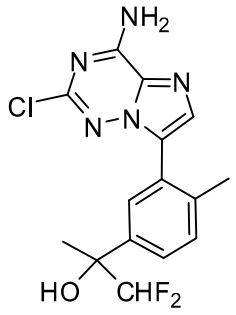
ETAPA 1. 7-BROMO-2-CLOROIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-AMINA



[0968] Uma mistura de 7-bromo-2,4-dicloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (96 mg, 0,358 mmol, preparada conforme descrito no documento nº WO2016183094) em amônia (2 M/EtOH) (3 ml, 6,00 mmol) e THF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi lavado com éter, filtrado e seco com ar para render o composto do título como um sólido roxo (79 mg, 89%). LCMS calculada para $C_5H_4BrClN_5$ $(M+H)^+$: m/z =

247,9, encontrou: 247,9.

ETAPA 2. 2-(3-(4-AMINO-2-CLOROIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL



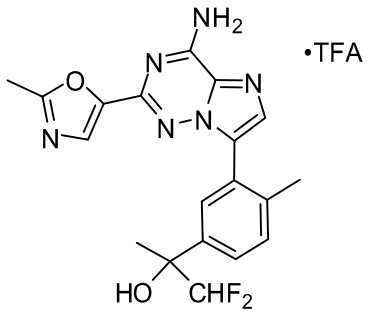
[0969] Uma mistura de 7-bromo-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (55 mg, 0,22 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (isômero 1) (do Exemplo 29, Etapa 2) (90 mg, 0,29 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24,3 mg, 33 µmol) e carbonato de potássio (1 M/H_2O, 0,55 ml, 0,55 mmol) em dioxano (3 ml) foi borbulhada com N_2 por 5 min e aquecida até 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi dividida entre água e EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para fornecer o composto do título como um sólido branco (45 mg, 58%). LCMS calculada para $C_{15}H_{15}ClF_2N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1, encontrou: 354,0.

ETAPA 3. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(4-AMINO-2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 1)

[0970] Uma mistura de 2-(3-(4-amino-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (45 mg, 0,13 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (79 mg, 0,38 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,8 mg, 25 µmol) e carbonato de sódio (1 M/H_2O, 0,38 ml, 0,38 mmol) em dioxano (3,0 ml)

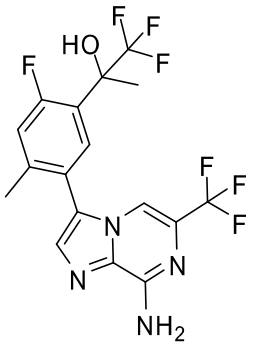
foi borbulhada com N_2 por 5 min e aquecida até 130 °C no micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada através de um coxim de celite® e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH e purificado através de HPLC preparatória (pH = 2) para fornecer o composto do título (15 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{19}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 400,2, encontrou: 400,2.

EXEMPLO 52. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(4-AMINO-2-(2-METILOXAZOL-5-IL)IMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMERO ÚNICO)

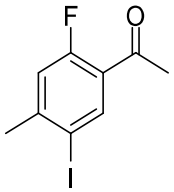


[0971] Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 51, que utiliza 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol em vez de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol na Etapa 3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). LCMS calculada para $C_{19}H_{19}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2, encontrou: 401,1.

EXEMPLO 53. 2-(5-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-2-FLUORO-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

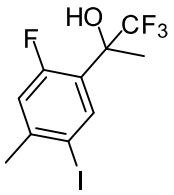


ETAPA 1. 1-(2-FLUORO-5-IODO-4-METILFENIL)ETAN-1-ONA



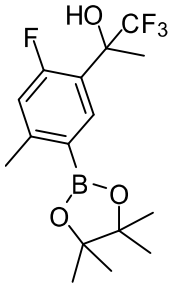
[0972] A uma solução a 0 °C de 2-fluoro-5-iodo-4-metilbenzoato de metila (300 mg, 1,02 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (119 mg, 1,22 mmol) em THF anidro (5 ml) foi adicionado 3 M de brometo de metilmagnésio em Et_2O (2,0 ml, 6,1 mmol) e permitiu-se que a solução gradualmente esquentasse até a temperatura de meio ambiente durante agitação de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C antes de arrefecer bruscamente com cloreto de amônia saturado (aquoso). A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e água (3 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (3 x 3 ml) e as fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 ml), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 40 g de sílica-gel, que elui com 0 a 20% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o produto desejado (174 mg, rendimento de 61%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,31 (m, 1H), 7,00 (dt, J= 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (bs, 3H), 2,47 (bs, 3H).

ETAPA 2. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(2-FLUORO-5-IODO-4-METILFENIL)PROPAN-2-OL



[0973] A uma solução a 0 °C de 1-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)etan-1-ona (174 mg, 0,626 mmol) foi adicionado sequencialmente trimetil(trifluorometil)silano (2,0 M em THF) (0,60 ml, 1,3 mmol) e fluoreto de tetrabutilamônia (1,0 M em THF) (0,063 ml, 0,063 mmol) e permitiu-se que a solução resultante gradualmente esquentasse até temperatura de meio ambiente. A reação foi arrefecida bruscamente através da adição de metanol e purificada através de cromatografia CombiFlash (coluna de 20 g de sílica-gel, que elui com 0 a 40% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o produto desejado (150 mg, rendimento de 69%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

ETAPA 3. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-METIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



[0974] Uma mistura de 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)propan-2-ol (122 mg, 0,350 mmol), acetato de potássio (103 mg, 1,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (134 mg, 0,526 mmol) e aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (29 mg, 0,035 mmol) em 1,4-dioxano (2,0 ml) foi desgaseificada e purgada com N_2 diversas vezes antes de aquecer a 105 °C em um frasco vedado de um dia para o outro. Mediante resfriamento até temperatura de meio ambiente, a mistura de reação bruta foi diluída com acetato de

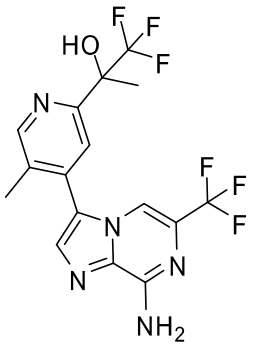
etila (15 ml) e filtrada através de um coxim de Celite®. Os produtos inorgânicos foram lavados vigorosamente com acetato de etila e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto cru foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

ETAPA 4. 2-(5-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-2-FLUORO-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

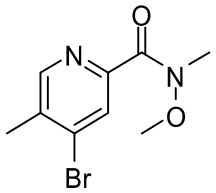
[0975] Uma mistura de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 30 mg, 0,11 mmol), ácido (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)borônico (40 mg, 0,15 mmol), carbonato de potássio (44,3 mg, 0,320 mmol) e $Pd(Ph_3P)_4$ (16 mg, 14 µmol) em 1,4-dioxano (0,6 ml) e água (0,06 ml) foi desgaseificada e purgada com N_2 (g) diversas vezes antes de aquecer por meio de irradiação de micro-ondas em um frasco vedado a 130 °C de um dia para o outro. Uma segunda alíquota de ácido (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)borônico (40 mg, 0,15 mmol) e $Pd(Ph_3P)_4$ (8 mg, 7 µmol) foi adicionada e a agitação continuou a 130 °C por 1,5 h. Mediante resfriamento até temperatura de meio ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (15 ml) e filtrada através de um coxim de Celite®. Os produtos inorgânicos foram vigorosamente lavados com acetato de etila e o produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 12 g de sílica-gel, que elui com 0 a 20% de metanol/diclorometano) seguido por purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 33 a 51% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 12 min, 60 ml/min) para fornecer o composto do título. LCMS para $C_{17}H_{13}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 423,3; encontrou 423,3.

EXEMPLO 54. 2-(4-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-

A]PIRAZIN-3-IL)-5-METILPIRIDIN-2-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

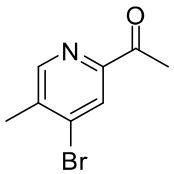


ETAPA 1. 4-BROMO-N-METÓXI-N,5-DIMETILPICOLINAMIDA



[0976] Uma solução de ácido 4-bromo-5-metilpicolínico (368 mg, 1,70 mmol), HATU (712 mg, 1,87 mmol), DIEA (0,59 ml, 3,4 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (199 mg, 2,04 mmol) em DCE (10 ml) foi agitada em temperatura de meio ambiente de um dia para o outro. O produto bruto foi purificado através de cromatografia Combi-Flash (coluna de 40 g de sílica-gel, que elui com 0 a 50% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o produto desejado (345 mg, rendimento de 78 %). LCMS para $C_9H_{11}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 259,1/261,1; encontrou 259,1/261,1.

ETAPA 2. 1-(4-BROMO-5-METILPIRIDIN-2-IL)ETAN-1-ONA



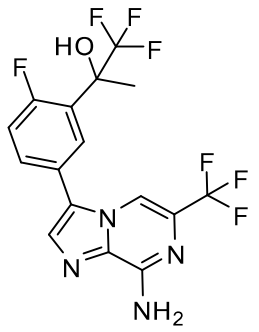
[0977] A uma solução a 0 °C de 4-bromo-N-metóxi-N,5-dimetilpicolinamida (345 mg, 1,33 mmol) em THF (6 ml) foi adicionado 3 M de brometo de metilmagnésio (0,6 ml, 1,8 mmol) gota a gota e permitiu-se que a solução resultante gradualmente esquentasse até temperatura de meio ambiente durante agitação de um dia para o ou-

tro. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C antes de arrefecer bruscamente com cloreto de amônia saturado (aquoso). A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e água (3 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 3 ml) e as fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 ml), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 40 g de sílica-gel, que elui com 0 a 60% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o produto desejado (155 mg, rendimento de 54 %). LCMS para C_8H_8BrNO $(M+H)^+$: m/z calculado = 214,1/216,1; encontrou 214,0/ 216,0.

ETAPA 3. 2-(4-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-5-METILPIRIDIN-2-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

[0978] Um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 53, etapas 2 a 4, foi usado, que substitui 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-ona como a cetona para obter o composto do título. LCMS para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 406,3; encontrou 406,1.

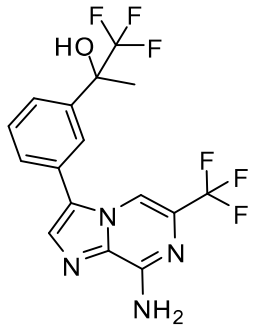
EXEMPLO 55. 2-(5-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-2-FLUOROFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



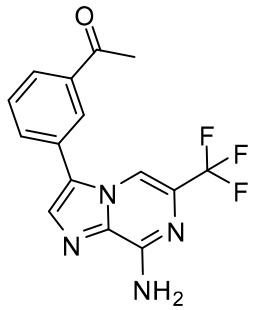
[0979] Um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 53, etapas 2 a 4, foi usado, que substitui 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona como a cetona para obter o composto do título. LCMS para

$C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 409,3; encontrou 409,1.

EXEMPLO 56. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



ETAPA 1. 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)FENIL)ETAN-1-ONA

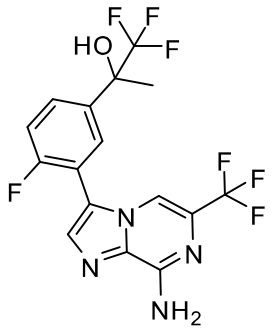


[0980] Uma mistura de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 50 mg, 0,18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona (88 mg, 0,36 mmol), carbonato de potássio (74 mg, 0,53 mmol) e $Pd(Ph_3P)_4$ (25 mg, 0,021 mmol) em 1,4-dioxano (2 ml) e água (0,20 ml) foi desgaseificada e purgada com N_2 (g) diversas vezes antes de aquecer em um frasco vedado a 120 °C por 2 h. Mediante resfriamento até temperatura de meio ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (15 ml) e filtrada através de um coxim de Celite®. Os produtos inorgânicos foram vigorosamente lavados com acetato de etila e o produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 12 g de sílica-gel, que elui com 0 a 15% de metanol/diclorometano) para fornecer o produto desejado (66 mg, que foi tratado como 57 mg). LCMS para $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 321,3; encontrou 321,1.

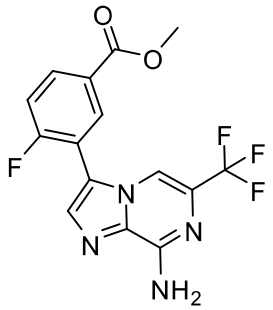
ETAPA 2. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

[0981] Um procedimento análogo ao Exemplo 53, etapa 2, foi usado, que substitui 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-ona como a cetona. A mistura de reação bruta foi purificada através de cromatografia CombiFlash (coluna de 12 g de sílica-gel, que elui com 0 a 15% de metanol/diclorometano) seguido por uma segunda purificação em HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 30 a 48% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 12 min, 60 ml/min) para fornecer o produto desejado. LCMS para $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 391,3; encontrou 391,1.

EXEMPLO 57. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-FLUOROFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



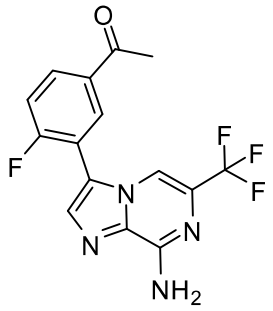
ETAPA 1. 3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-FLUOROBENZOATO DE METILA



[0982] Um procedimento análogo ao Exemplo 56, etapa 1, foi usado, que substitui ácido (2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borônico como o ácido borônico para obter o produto desejado (41 mg, rendimento de

65%). LCMS para $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 355,3; encontrou 355,1.

ETAPA 2. 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-FLUOROFENIL)ETAN-1-ONA

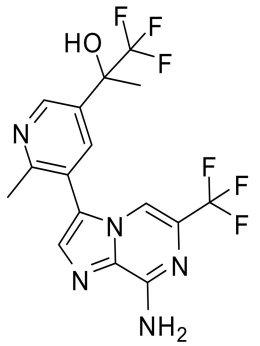


[0983] A uma solução a 0 °C de 3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoato de etila (41 mg, 0,11 mmol)e cloridrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (11,1 mg, 0,114 mmol) em THF (0,8 ml) foi adicionado 3,0 M de brometo de metilmagnésio em éter dietílico (0,2 ml, 0,6 mmol) e permitiu-se que a solução gradualmente esquentasse até temperatura de meio ambiente durante agitação por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C antes de arrefecer bruscamente com cloreto de amônia saturado (aquoso). A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e água (3 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 3 ml) e as fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 ml), secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 12 g de sílica-gel, que elui com 0 a 15% de metanol/diclorometano) para fornecer o produto desejado (24 mg, rendimento de 75%). LCMS para $C_{15}H_{10}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 339,3; encontrou 339,0.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-FLUOROFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

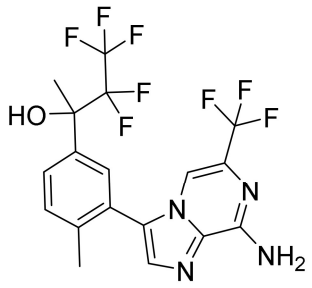
[0984] Um procedimento análogo ao Exemplo 56, etapa 2, foi usado, que substitui 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan-1-ona como a cetona para obter o composto do título. LCMS para $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 409,3; encontrou 409,1.

EXEMPLO 58. 2-(5-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-6-METILPIRIDIN-3-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

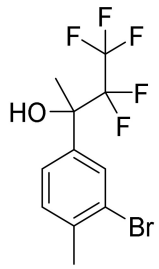


[0985] Um procedimento análogo ao Exemplo 54, etapas 1 a 3, foi usado, que substitui ácido 5-bromo-6-metilnicotínico como o ácido carboxílico de partida para obter o composto do título. LCMS para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 406,3; encontrou 406,1.

EXEMPLOS 59 A 60. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

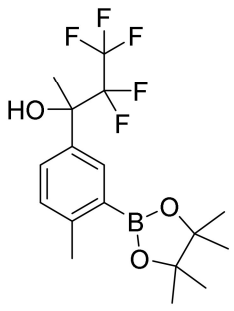


ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTAN-2-OL



[0986] A uma mistura de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (0,10 g, 0,47 mmol) e (pentafluoroetil)trimetilsilano (0,098 ml) (TCI, T3011) em THF (0,47 ml) a 0 °C foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônia (4 µl, 4 µmol, 1,0 M em THF). O banho a 0 °C foi removido, e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi novamente resfriada até 0 °C, e uma porção adicional de fluoreto de tetrabutilamônia (0,47 ml, 0,47 mmol, 1,0 M em THF) foi adicionada. O banho a 0 °C foi removido, e a mistura de reação foi agitada por 6 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com Et_2O (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (2 a 20% de EtOAc/hexanos) forneceu o composto do título (78 mg, 50%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,78 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,84 (s, 3F), -121,37 (d, J = 280 Hz, 1F), -123,02 (d, J = 280 Hz, 1F).

ETAPA 2. 3,3,4,4,4-PENTAFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)BUTAN-2-OL



[0987] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo aos Exemplos 26 a 27, Etapa 2, que

substitui 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 381,2; encontrou 381,1.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA)

[0988] Uma mistura de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 15 mg, 0,053 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (8,7 mg, 10,7 µmol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol (30 mg, 0,080 mmol) em THF (0,90 ml), e 1,0 M de K_2CO_3 (aquoso) (100 µl, 0,11 mmol) foi desgaseificada com N_2 por 5 min e, então, aquecida a 80 °C por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®, com enxágue com MeOH. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 33 a 53% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto racêmico (14 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -67,17 (s, 3F), -77,12 (s, 3F), -120,31 (d, J = 270 Hz, 1F), -122,20 (d, J = 270 Hz, 1F). LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 455,1; encontrou 455,1.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTAN-2-OL (ENANTIÔMEROS 1 A 2)

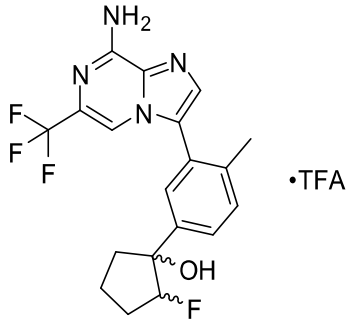
[0989] Purificação de uma porção do composto racêmico da Etapa 3 por meio de HPLC quiral em uma coluna AM-1 (10% de hexano/EtOH, 18 ml/min) forneceu o Exemplo 59 como um resíduo claro (Enantiômero 1; primeiro enantiômero de eluição, t_R = 9,96 min, 3,4 mg) e Exemplo 60 como um resíduo claro (Enantiômero 2; segundo

enantiômero de eluição, t_R = 15,7 min, 3,5 mg).

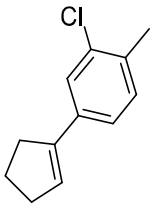
[0990] **Exemplo 59 (Enantiômero 1)**: LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 455,1; encontrou 455,2.

[0991] **Exemplo 60 (Enantiômero 2)**: LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 455,1; encontrou 455,2.

EXEMPLO 61. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-2-FLUOROCICLOPENTAN-1-OL (MISTURA DE QUATRO ISÔMEROS)



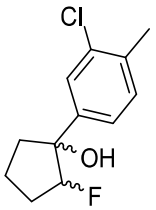
ETAPA 1. 2-CLORO-4-(CICLOPENT-1-EN-1-IL)-1-METILBENZENO



[0992] Uma mistura desgaseificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (0,600 g, 2,92 mmol, Aldrich 528889), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,680 g, 3,50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510), Na_2CO_3 (2,0 M de solução, 4,4 ml, 8,8 mmol) e dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) complexo com diclorometano (162 mg, 0,198 mmol) em MeCN (5 ml) foi aquecida em um frasco vedado até 110 °C em um banho de óleo por 3 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com água, seguido por salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a

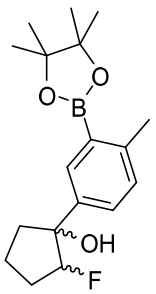
50% de EtOAc em hexanos (520 mg, 92%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20 – 6,16 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 2H).

ETAPA 2. 1-(3-CLORO-4-METILFENIL)-2-FLUOROCICLOPENTAN-1-OL (MISTURA DE QUATRO ISÔMEROS)



[0993] A uma solução de 2-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenzeno (0,050 g, 0,26 mmol) em MeCN (3 ml) foi adicionado H_2O (0,8 ml) e Selectfluor® (0,110 g, 0,311 mmol). A mistura foi aquecida em um micro-ondas até 80 °C por 5 minutos. Acetonitrila foi removida em vácuo e a mistura foi diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 30% de EtOAc em hexanos para fornecer o produto como um óleo incolor (0,040 g, 67%).

ETAPA 3. 2-FLUORO-1-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)CICLOPENTAN-1-OL (MISTURA DE QUATRO ISÔMEROS)



[0994] Uma mistura desgaseificada de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (0,040 g, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (89 mg, 0,350 mmol), acetato de potássio (57 mg, 0,58 mmol),

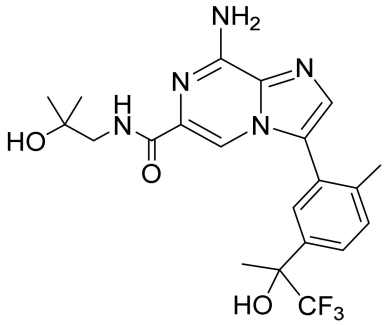
tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (3,2 mg, 3,5 μmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenila (6,7 mg, 0,014 mmol) em dioxano (1,16 ml) foi aquecida em um frasco vedado até 120 °C por 1,5 horas. Quantidades idênticas de cada reagente foram adicionadas e o aquecimento continuou a 120 °C por mais 2 horas. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um cartucho de 0,5 micrômetro, com enxágue com EtOAc adicional. O filtrado foi lavado com água, seguido por salmoura, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O produto foi usado sem purificação adicional.

ETAPA 4. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 1-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-2-FLUOROCICLOPENTAN-1-OL (MISTURA DE QUATRO ISÔMEROS)

[0995] Um frasco de micro-ondas foi carregado com 2-fluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopentan-1-ol (0,056 g, 0,18 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Exemplo 4, Etapa 6; 0,049 g, 0,18 mmol, AFFINITY, ARI-0167) e THF (3 ml), seguido pela adição de solução de K_2CO_3 (1,0 M, 0,525 ml, 0,525 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,029 g, 0,035 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se com N_2 e foi aquecida em um banho de óleo mantida a 90 °C por 3 horas. 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina adicional (Exemplo 4, Etapa 6; 0,024 g, 0,086 mmol), solução de K_2CO_3 (1,0 M, 0,2 ml, 0,2 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,011 g, 0,013 mmol) foram adicionados e a reação continuou a 90 °C por 1 hora. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada através de Celite® e o filtrado foi dividido entre água e EtOAc. A camada orgânica foi

seca sobre MgSO4, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi diluído com MeCN e H_2O, filtrado e purificado através de HPLC-MS preparatória (pH = 2) e liofilizado para fornecer o produto como o sal de TFA (7 mg, 7%). LCMS calculada para $C_{19}H_{19}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1, encontrou: 395,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,77 (m, J_{H-F} = 52,0 Hz, 1H), 2,37 – 2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 – 1,75 (m, 4H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66,8 (s), -73,7 (s), -172,6 – -173,1 (m).

EXEMPLOS 62 A 63. 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA (ENANTIÔMEROS 1 A 2)



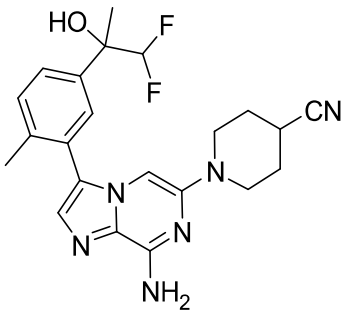
[0996] Uma solução de metil 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato (Exemplo 8, 0,080 g, 0,203 mmol) em THF (3,38 ml) foi tratada com 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) seguido por trimetilalumínio (0,507 ml, 1,01 mmol) (2 M em tolueno) e agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi tratada com trimetilalumínio adicional (0,70 ml, 1,40 mmol) (2 M em tolueno) e agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com metanol e filtrada sobre um coxim de Celite. Após enxágue com MeOH (2x), o filtrado foi concentrado em um óleo ambarizado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (0 a 5% de MeOH/DCM) forneceu o composto do título como um sólido

oleoso (26 mg, 28%) que era uma mistura de enantiômeros. A mistura racêmica foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 12% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, carregamento de ~ 8 mg em 800 µl de etanol). O primeiro pico que eluiu teve um tempo de retenção de 11,9 min (Exemplo 62; Enantiômero 1). O segundo pico que eluiu teve um tempo de retenção de 16,1 min (Exemplo 63, Enantiômero 2).

[0997] **Exemplo 62 (Enantiômero 1):** RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2; Encontrou: 452,1.

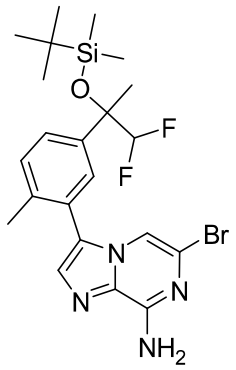
[0998] **Exemplo 63 (Enantiômero 2):** RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2; Encontrou: 452,2.

EXEMPLO 64. 1-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)PIPERIDINA-4-CARBONITRILA



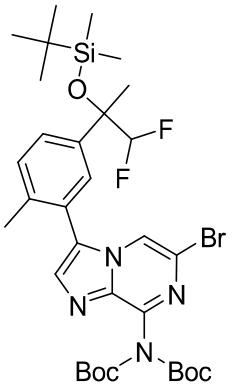
ETAPA 1. 6-BROMO-3-(5-(2-((TERC-BUTILDIMETILSILIL)ÓXI)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-

8-AMINA



[0999] A uma solução de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (406 mg, 1,02 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi adicionado, sequencialmente, 2,6-lutidina (0,59 ml, 5,1 mmol) e trifluorometanossulfonato de terc-butildimetilsilila (0,70 ml, 3,0 mmol) e a solução resultante foi agitada em um frasco vedado a 60 °C por 4 h. A mistura de reação bruta foi resfriada até 0 °C e arrefecida bruscamente através da adição de cloreto de amônia saturado (aquoso). A mistura de reação foi diluída com EtOAc (30 ml) e lavada sucessivamente com água (2 x 4 ml), 5% de LiCl (aquoso) (3 x 4 ml), 50% de salmoura/água (2 x 4 ml) e salmoura (2 x 4 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia Combi-Flash (coluna de 40 g de sílica-gel, que elui com 0 a 60% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto do título. LCMS para $C_{22}H_{30}BrF_2N_4OSi$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 511,1, 513,1; encontrou 511,1, 513,1.

ETAPA 2. (6-BROMO-3-(5-(2-((TERC-BUTILDIMETILSILIL)ÓXI)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-IL)CARBAMATO DE DI-TERC-BUTILA



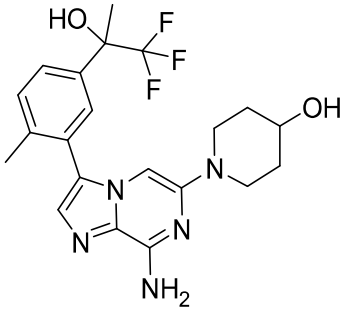
[01000] Uma solução de 6-bromo-3-(5-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (523 mg, 1,02 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (0,71 ml, 3,1 mmol) e DMAP (18 mg, 0,15 mmol) em DCM (4 ml) foi agitada em temperatura de meio ambiente de um dia para o outro. Uma segunda alíquota de dicarbonato de di-terc-butila (300 µl, 1,3 mmol) e DMAP (9 mg, 0,07 mmol) foi adicionada e a agitação continuou por 5 h. O produto bruto foi purificado através de cromatografia CombiFlash (coluna de 40 g de sílica-gel, que elui com 0 a 40% de acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto do título. LCMS para $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$ (M-Boc+2H)$^+$: m/z calculado = 611,2, 613,2; encontrou 611,3, 613,3.

ETAPA 3. 1-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)PIPERIDINA-4-CARBONITRILA

[01001] Uma mistura de (6-bromo-3-(5-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de di-terc-butila (19 mg, 0,031 mmol), piperidina-4-carbonitrila (10. mg, 0,093 mmol), terc-butóxido de sódio (11,9 mg, 0,124 mmol), e tBuX-Phos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3,7 mg, 4,7 µmol) em dioxano (0,57 ml) foi desgaseificada e purgada com N_2 diversas vezes antes de aquecer a 100 °C em um frasco vedado de um dia para o outro. Mediante resfriamento até a temperatura de meio ambiente, a mistura de reação bruta foi diluída com acetato de etila (15 ml), filtrada através de um coxim de celite e o filtrado foi concentrado em vácuo.

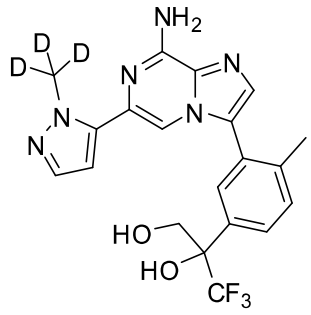
O resíduo foi dissolvido em DCM (2 ml), tratado com TFA (1 ml) e agitado em temperatura de meio ambiente por 1 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o produto bruto foi redissolvido em MeOH e purificado por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH 2, 10 a 28% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 12 min, 60 ml/min) para fornecer o composto do título. LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 427,2; encontrou 427,3.

EXEMPLO 65. 1-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)PIPERIDIN-4-OL

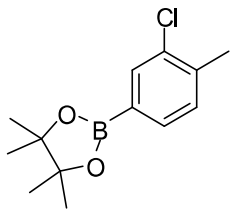


[01002] Um procedimento análogo àquele descrito acima no Exemplo 64 foi usado com a exceção de que o material de partida foi 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol na Etapa 1 e a amina foi piperdin-4-ol na Etapa 3. LCMS para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 436,2; encontrou 436,3.

EXEMPLO 66. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-(METIL-D3)-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL (ISÔMERO 1)

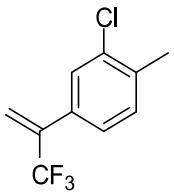


ETAPA 1. 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO



[01003] Uma mistura desgaseificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (12,0 g, 58,4 mmol, Aldrich), KOAc (17,2 g, 175 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,3 g, 64,2 mmol), e aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2,39 g, 2,92 mmol) em dioxano (120 ml) foi aquecida até 80 °C por 5 horas. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 5% de EtOAc em hexanos para fornecer o produto como um sólido esbranquiçado (12,2 g, 82%). LCMS calculada para $C_{13}H_{19}BClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 253,1, encontrou: 253,0.

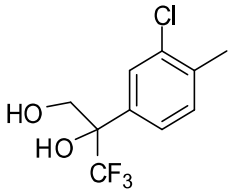
ETAPA 2. 2-CLORO-1-METIL-4-(3,3,3-TRIFLUOROPROP-1-EN-2-IL)BENZENO



[01004] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,2 g, 48,1 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (11,8 g, 67,4 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (1,0 M em água, 144 ml, 144 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (1,69 g, 2,41 mmol) em THF (300 ml) foi aquecida sob N_2 até 65 °C por 5 horas em um frasco de fundo redondo de 1 l equipado com um condensador de refluxo. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com água, seguido por salmoura, seca sobre

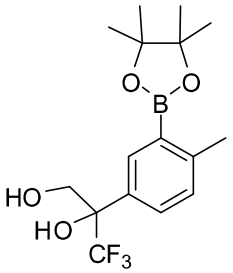
Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com 100% de hexanos para fornecer o produto como um óleo amarelo-claro (9,75 g, 92%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,98 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 5,79 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64,93 (s).

ETAPA 3. 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL



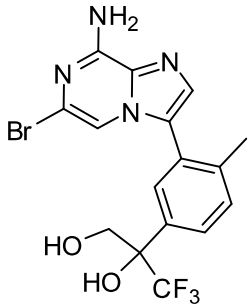
[01005] A uma solução de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (8,10 g, 36,7 mmol) em acetona (75 ml) e água (75 ml) foi adicionado NMO (5,59 g, 47,7 mmol) e OsO_4 (4% em água, 14,0 ml, 2,20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, então, foi filtrada e concentrada em vácuo para remover acetona. A mistura aquosa foi extraída com três porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos (7,02 g, 75%). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}ClF_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 255,0, encontrou: 255,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,6, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,92 (t, J = 6,6 Hz, 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,25 (s).

ETAPA 4. 3,3,3-TRIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANO-1,2-DIOL



[01006] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,99 g, 11,8 mmol), KOAc (2,31 g, 23,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (0,374 g, 0,785 mmol) em dioxano (40 ml) foi aquecida até 120 °C em um frasco vedado por 1,5 horas. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtO-Ac, filtrada através de Celite® e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 40% de EtOAc em hexanos (1,16 g, 85%).

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL



[01007] Uma mistura desgaseificada de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (480 mg, 1,42 mmol, do Exemplo 28, Etapa 1), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (490. mg, 1,42 mmol), e tetra-quis(trifenilfosfino)paládio(0) (98 mg, 0,085 mmol) em etanol (10 ml) e Na_2CO_3 (2,0 M em água, 1,77 ml, 3,54 mmol) foi aquecida até 130 °C em um reator de micro-ondas por 35 minutos. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc, seca so-

bre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 8% de MeOH em DCM para fornecer o produto como um sólido amarelo-claro (0,37 g, 61%). LCMS calculada para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431,0, encontrou: 431,0; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

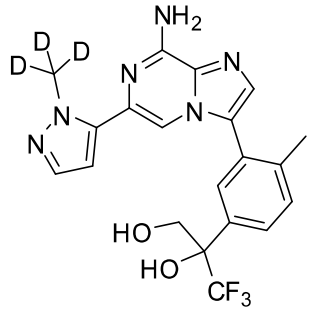
[01008] Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 22,5 mg em 300 µl de EtOH, que elui com 30% de EtOH em hexanos em 20 ml/min). Tempo de retenção de pico 1: 12,0 min, tempo de retenção de pico 2: 13,6 min. Pico 1 foi usado na Etapa 6.

ETAPA 6. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-(METIL-D3)-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL (ISÔMERO 1)

[01009] Uma mistura desgaseificada de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (50,0 mg, 0,116 mmol, Pico 1 da Etapa 5), 1-(metil-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (73 mg, 0,35 mmol, preparado de acordo com o procedimento encontrado em Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 55(13), 467-469; 2012), e aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (19 mg, 0,023 mmol) em THF (1,0 ml) e K_2CO_3 (1,0 M, 0,29 ml, 0,29 mmol) foi aquecida até 95 °C por 2 horas. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 8% de MeOH em DCM. As frações que contêm produto foram agrupadas e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de MeCN/H_2O, congelado e liofilizado para fornecer o produto como um sólido esbranquiçado (39 mg, 69%). LCMS calculada para $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2, en-

controu: 436,1. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO-d6) δ -75,72 (s).

EXEMPLO 67. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(1-(METIL-D3)-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL (ISÔMERO 2)

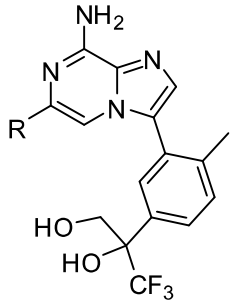


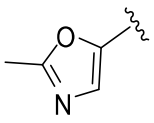
[01010] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 66, Etapa 6, com o uso de Pico 2 do Exemplo 66, Etapa 5. O produto foi purificado através de LC-MS (pH = 2). LCMS calculada para $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2, encontrou: 436,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,71 (s), -75,72 (s).

EXEMPLO 68.

[01011] O composto na Tabela 4 foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 66, com o uso de Pico 1 da Etapa 5 e 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Ark Pharm) na Etapa 6.

TABELA 4.

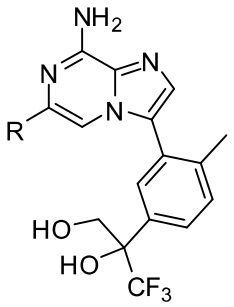


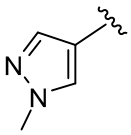
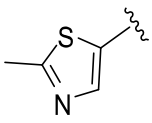
Exemplo nº	Nome	R	LCMS [M+H]+	Espectros de RMN
68	2-(3-(8-amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enantiômero único preparado)		434,1	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d6) δ -75,81 (s)

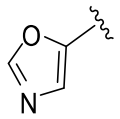
EXEMPLOS 69 A 71.

[01012] Exemplos 69 a 71 na Tabela 5 foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 66, com o uso de uma mistura racêmica da Etapa 5 e ésteres ou ácidos borônicos apropriadamente substituídos na Etapa 6. Os produtos foram purificados por meio de LC-MS preparatória (pH = 2).

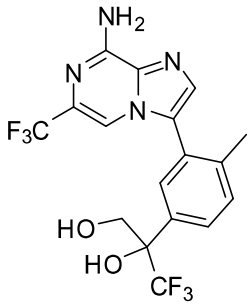
TABELA 5.



Exemplo nº	Nome	R	LCMS [M+H]+	Espectros de RMN
69	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mistura racêmica)		433,1	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,41 (s), -75,67 (s)
70	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mistura racêmica)		450,1	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,81 (s), -75,68 (s)

Exemplo nº	Nome	R	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
71	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mistura racêmica)		420,1	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d6) δ -74,63 (s), -75,77 (s)

EXEMPLOS 72 A 73. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL (ISÔMEROS 1 A 2)



[01013] Uma mistura desgaseificada de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (1,00 g, 2,89 mmol, do Exemplo 66, Etapa 4), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,812 g, 2,89 mmol, do Exemplo 4, Etapa 6), e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,472 g, 0,578 mmol) em THF (30 ml) e K_2CO_3 (1,0 M, 8,67 ml, 8,67 mmol) foi aquecida até 90 °C em um frasco vedado por 5 horas. Mediante resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc e água. A camada

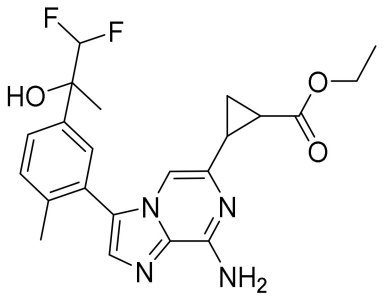
aquosa foi extraída com duas porções adicionais de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 8% de MeOH/DCM.

[01014] Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 µM, carregamento: 54 mg em 1,8 ml, que elui com 15% de EtOH em hexanos em 20 ml/min durante 30 min). Tempo de retenção de pico 1: 16,0 min, tempo de retenção de pico 2: 21,9 min.

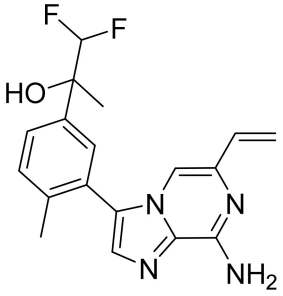
[01015] **Pico 1 (Exemplo 72)**: (2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol; Isômero 1): (0,20 g, 34%). LCMS calculada para $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,1, encontrou: 421,1. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); RMN de ^{19}F (565 MHz, DMSO-d6) δ -66,89 (s), -75,89 (s).

[01016] **Pico 2 (Exemplo 73)**: (2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol; Isômero 2): LCMS calculada para $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,1, encontrou: 421,1.

EXEMPLOS 74 A 75. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)CICLOPROPANO-1-CARBOXILATO DE ETILA (ISÔMEROS 1 E 2)



ETAPA 1. 2-(3-(8-AMINO-6-VINILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL



[01017] Um frasco de micro-ondas foi carregado com 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isômero 1) (0,20 g, 0,50 mmol) (do Exemplo 29, Etapa 3), viniltrifluoroborato de potássio, (0,19 g, 1,4 mmol), e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (82 mg, 0,10 mmol). THF (8,1 ml) e 1,0 M de K_2CO_3 (1,4 ml, 1,4 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 por 5 min e, então, aquecida a 80 °C por 4 h. O aquecimento foi interrompido e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com solução de NaCl (20 ml) 50% saturada e salmoura (20 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (12 a 100% de EtOAc em DCM) forneceu o composto do título como um sólido vermelho e marrom (0,16 g, 92%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (s aparente, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 17, 11 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 57 Hz, 1H), 5,56 (br s, 2H),

5,31 (dd, J = 11, 1,8 Hz, 1H), 2,55 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (t, J = 1,5 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129,3 (dd, J = 280, 56 Hz), -130,3 (dd, J = 280, 57 Hz). LCMS para $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 345,1; encontrou 345,1.

ETAPA 2. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)CICLOPROPANO-1-CARBOXILATO DE ETILA (ISÔMEROS 1 E 2)

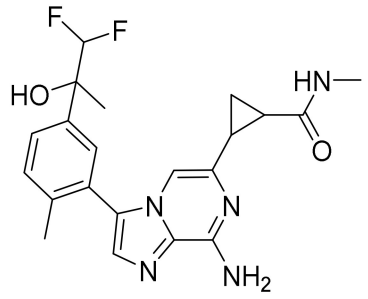
[01018] Duas reações foram preparadas em paralelo como a seguir: A uma solução de 2-(3-(8-amino-6-vinilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (75 mg, 0,22 mmol) em tolueno (1,4 ml) em um frasco de micro-ondas de 20 ml foi lentamente adicionada uma solução de diazoacetato de etila (230 µl, 2,2 mmol) em tolueno (7,0 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 2,5 dias. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e 2-propanol (1,7 ml, 22 mmol) foi adicionado. Após aquecer até a temperatura ambiente, as duas misturas de reação foram combinadas e concentradas em vácuo e a pressão foi mantida >40 mbar. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 28 a 38% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o Exemplo 74 como um resíduo amarelo (Isômero 1; primeira eluição, t_R = 3,7 min, 39 mg, 33%) e Exemplo 75 como uma mistura de um sólido esbranquiçado e um óleo amarelo (Isômero 2; segunda eluição, t_R = 4,5 min, 76 mg, 64%).

[01019] **Exemplo 74 (Isômero 1):** LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 431,2; encontrou 431,1.

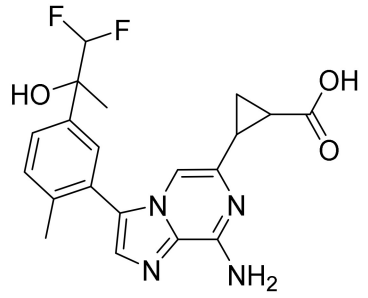
[01020] **Exemplo 75 (Isômero 2):** LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 431,2; encontrou 431,1.

EXEMPLO 76. 2-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-

IL)-N-METILCICLOPROPANO-1-CARBOXAMIDA



ETAPA 1. ÁCIDO 2-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)CICLOPROPANO-1-CARBOXÍLICO



[01021] A uma solução de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila (8,1 mg, 0,015 mmol; Isômero 2 dos Exemplos 74 a 75, Etapa 2) em 2:1 de THF/MeOH (220 µl) foi adicionado 2,0 M de NaOH (74 µl, 0,15 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Mediante resfriamento até 0 °C, 0,5 M de HCl (330 µl, 0,16 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi extraída com $CHCl_3$ (3 x 0,5 ml). As camadas orgânicas foram filtradas através de um tampão de Na_2SO_4, combinadas e concentradas para fornecer o composto do título como um resíduo amarelo (6,6 mg). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 403,2; encontrou 403,1.

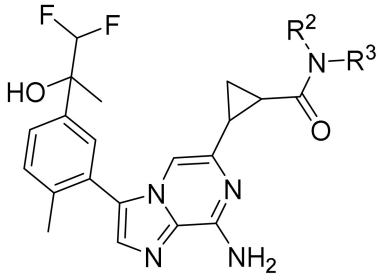
ETAPA 2. 2-(8-AMINO-3-(5-(1,1-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-N-METILCICLOPROPANO-1-CARBOXAMIDA

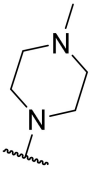
[01022] A uma mistura de metilamina (20 µl, 0,05 mmol, 2,0 M em THF), ácido 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico (6 mg, 0,02 mmol), e hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (8 mg, 0,02 mmol) em DMF (400 µl) foi adicionado gota a gota N,N-di-isopropiletilamina (5 µl, 0,03 mmol). A mistura de reação foi agitada 1 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com MeOH e purificada por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 27 a 41% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) para fornecer o composto do título como um sólido branco (2,3 mg, 37%). LCMS para $C_{21}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 416,2; encontrou 416,3.

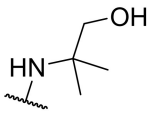
EXEMPLOS 77 A 78.

[01023] Exemplos 77 a 78 foram sintetizados de acordo com procedimentos análogos aos procedimentos do Exemplo 76, Etapa 2, que substitui 1-metilpiperazina (Exemplo 77) ou 2-amino-2-metil-1-propanol (Exemplo 78) para metilamina. Os dados estão listados na Tabela 6.

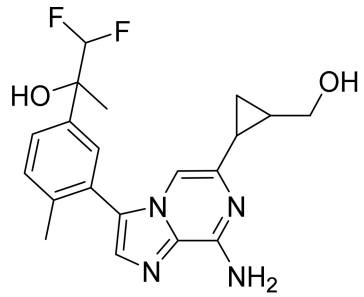
TABELA 6.



Exemplo nº	Nome	-NR^2R^3	LCMS $[M+H]^+$
77	Sal de trifluoroacetato de (2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona		485,2

Exemplo nº	Nome	-NR^2R^3	LCMS $[M+H]^+$
78	2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropano-1-carboxamida		474,2

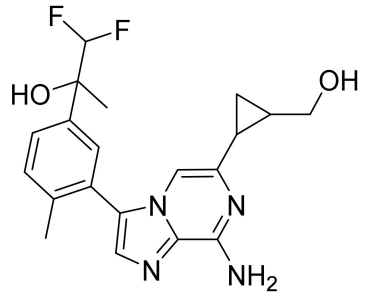
EXEMPLO 79. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-(HIDROXIMETIL)CICLOPROPIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 2)



[01024] A uma solução de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila (2,6 mg, 4,8 µmol; Isômero 2 dos Exemplos 74 a 75, Etapa 2) em THF (0,25 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (9,6 µl, 9,6 µmol, 1,0 M em THF). A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C, e a reação foi arrefecida bruscamente com 1,0 M de NaOH (50 µl) seguido por adição de Na_2SO_4. Mediante agitação por 5 min e aquecimento até temperatura ambiente, a pasta fluida resultante foi diluída com MeOH e filtrada através de um tampão de Celite. Purificação por meio de (pH = 2, 18 a 38% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu um sólido branco (2,1 mg). Este material foi dissolvido em EtOAc e neutralizado através da adição de 1 M de NaOH. Após agitação por 25 min, a camada orgânica foi removida, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram filtradas através de um

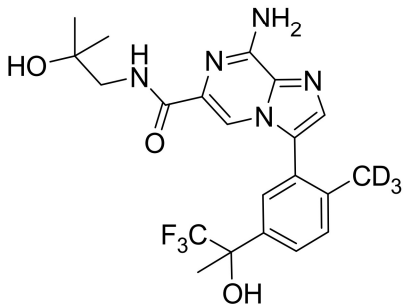
tampão de Na_2SO_4, combinadas e concentradas para fornecer o composto do título como um resíduo claro (1,2 mg, 65%). LCMS para $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 389,2; encontrou 389,2.

EXEMPLO 80. 2-(3-(8-AMINO-6-(2-(HIDROXIMETIL)CICLOPROPIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO 1)

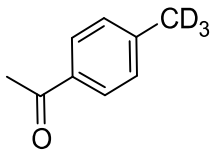


[01025] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 79, que substitui sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila (Isômero 1 dos Exemplos 74 a 75, Etapa 2) por sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila (Isômero 2 dos Exemplos 74 a 75, Etapa 2). LCMS para $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 389,2; encontrou 389,3.

EXEMPLO 81. 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-(METIL-D_3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

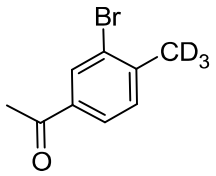


ETAPA 1. 1-(4-(METIL-D_3)FENIL)ETAN-1-ONA



[01026] Uma solução de ácido (4-acetilfenil)borônico (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaládio(II) (0,108 g, 0,152 mmol), e fluoreto de césio (3,24 g, 21,4 mmol) em DMF (10,2 ml) e água (2,03 ml) foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min, tratada com iodometano-d_3 (1,44 ml, 23,2 mmol), e agitada a 45 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até rt e diluída com água e acetato de etila. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados (60 a 70 Torr, banho de 25 °C) para gerar o produto desejado (546 mg, 65,3%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS para $C_9H_8D_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 138,1; Encontrou: 138,1.

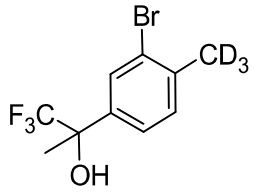
ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-(METIL-D_3)FENIL)ETAN-1-ONA



[01027] Uma suspensão de cloreto de alumínio (13,6 g, 102 mmol) em diclorometano (24 ml) foi tratada com 1-(4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona (6,35 g, 46,3 mmol) gota a gota por meio de seringa durante 5 min. O material residual na seringa foi enxaguado com diclorometano (7,0 ml) e adicionado na mistura de reação gota a gota. Após a exotermia inicial, permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até rt por 3 min, agitada a 35 °C por 5 min, e tratada com bromo (2,38 ml, 46,3 mmol) gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi agitada por

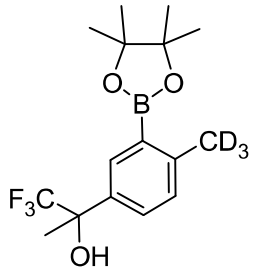
25 min e, então, adicionada lentamente em uma mistura de diclorometano (50 ml), HCl a 1 N (100 ml) e gelo. A mistura de reação residual foi enxaguada na mistura de diclorometano/HCl/gelo com diclorometano adicional. A mistura foi aquecida até temperatura ambiente (rt) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. As lavagens de bicarbonato de sódio e salmoura contiveram produto e essas foram combinadas, acidificadas com 1 M de HCl, e extraídas com diclorometano (2 x 50 ml). As camadas orgânicas foram todas combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo amarelo. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 15%) gerou o produto desejado (9,08 g, 90,8%) como um sólido amarelo-claro. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS para $C_9H_7D_3BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 216,0, 218,0; Encontrou: 216,0, 218,0.

ETAPA 3. 2-(3-BROMO-4-(METIL-D3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



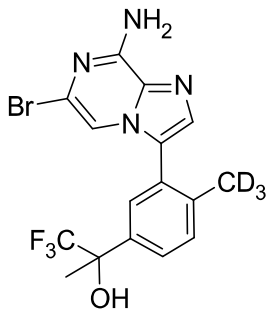
[01028] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa 1, com o uso de 1-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona como o material de partida. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H).

ETAPA 4. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-(METIL-D_3)-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



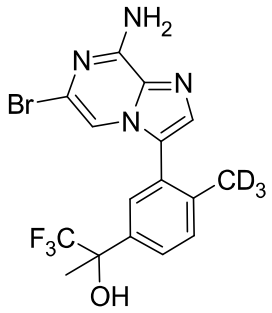
[01029] Uma suspensão de bis(pinacolato)diboro (12,8 g, 50,2 mmol) e acetato de potássio (8,63 ml, 138 mmol) em dioxano (24 ml) foi tratada com 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). O 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol residual foi enxaguado com dioxano (106 ml) e adicionado à mistura de reação que foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min. A mistura de reação foi tratada com dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (1,16 g, 1,67 mmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 10 min e agitada a 100 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até rt, desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) adicional (1,16 g, 1,67 mmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min, e agitada a 100 °C por 4 h. A mistura de reação foi filtrada sobre Celite e enxaguada com THF e acetato de etila. O filtrado foi lavado com 1:1 de água/salmoura (300 ml). A camada aquosa foi re-extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 20%) gerou o produto desejado (14,4 g, 84,7%) como um óleo amarelo pálido. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS para $C_{16}H_{20}D_3BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 334,2; Encontrou: 334,3.

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (MISTURA RACÊMICA)



[01030] Uma solução de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) em dioxano (178 ml) foi tratada com 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (12,1 g, 35,6 mmol), desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (5,81 g, 7,11 mmol), e desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min. A mistura de reação foi tratada com 1,0 M de carbonato de potássio em água (107 ml, 107 mmol), desgaseificada com nitrogênio por 5 min e agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até rt e filtrada sobre Celite. O Celite foi enxaguado com acetato de etila e água. O filtrado foi diluído com água (150 ml) e extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo escuro. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 5%) e repurificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 100%) gerou o produto desejado (13,8 g, 92,8%). LCMS para $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418,1, 420,1; Encontrou: 418,0, 420,0.

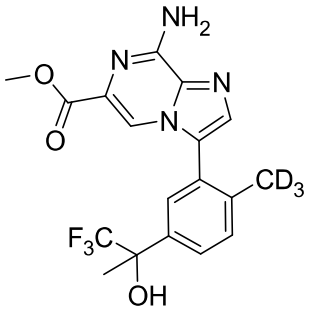
ETAPA 6. SEGUNDO ENANTIÔMERO DE ELUIÇÃO DE 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



[01031] A mistura racêmica de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 20% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 20 ml/min, carregamento de ~ 200 mg em 4 ml de etanol). O primeiro pico que eluiu teve um tempo de retenção de 9,6 min. O segundo pico que eluiu teve um tempo de retenção de 14,6 min.

[01032] **Pico 2**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS para $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418,1, 420,1; Encontrou: 418,0, 420,0.

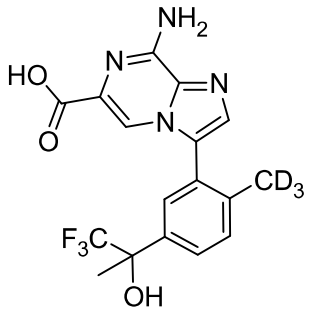
ETAPA 7. 8-AMINO-3-(2-(METIL-D_3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE METILA (ENANTIÔMERO ÚNICO PREPARADO)



[01033] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 8, etapa 5, com o uso de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Pico 2 da Etapa 6) como o material de partida. LCMS para

$C_{18}H_{15}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1; Encontrou: 398,3.

ETAPA 8. ÁCIDO 8-AMINO-3-(2-(METIL-D_3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXÍLICO (ENANTIÔMERO ÚNICO PREPARADO)

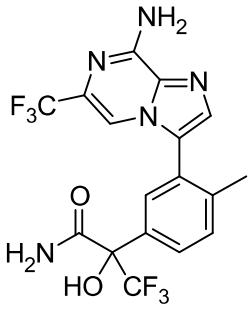


[01034] Uma solução de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila (4,49 g, 11,3 mmol) (enantiômero único da etapa 7) em metanol (113 ml) foi tratada com 1,0 M de hidróxido de sódio (56,5 ml, 56,5 mmol) e agitada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada para remover metanol, diluída com água (50 ml) e extraída com acetato de etila (50 ml, depois, 20 ml). As camadas de acetato de etila combinadas foram extraídas com 1,0 M adicional de hidróxido de sódio (3 x 20 ml). As camadas aquosas básicas combinadas foram ajustadas em pH ~ 5 com ácido cítrico (7,6 g). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 150 ml). A camada aquosa foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila (150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para gerar o produto desejado (4,06 g, 93,8%) como um sólido bronzeado que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{13}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 384,1; Encontrou: 384,2.

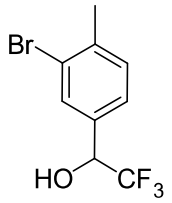
ETAPA 9. 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-(METIL-D_3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

[01035] Uma solução de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (4,06 g, 10,6 mmol) (enantiômero único da etapa 8) em DMF (106 ml) foi tratada com 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK-37803] e HATU (6,16 g, 16,2 mmol), agitada por 15 min, tratada com trietilamina (4,43 ml, 31,8 mmol) e agitada em rt por 3,5 h. A mistura de reação foi diluída com água (500 ml) e salmoura (100 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 150 ml). Os produtos orgânicos combinados foram lavados com cloreto de amônia saturados (150 ml), 11% de carbonato de sódio (150 ml) e salmoura (100 ml), secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em um óleo ambarizado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 5%) gerou o produto desejado (4,28 g, 89,0%) como uma espuma. RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2; Encontrou: 455,2.

EXEMPLO 82. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

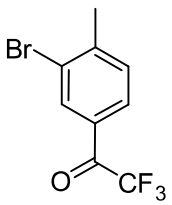


ETAPA 1. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-OL



[01036] Uma solução de 3-bromo-4-metilbenzaldeído (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] em tetra-hidrofurano (65,4 ml) foi resfriada até 0 °C e tratada com trimetil(trifluorometil)silano (6,28 ml, 42,5 mmol). A mistura amarela foi tratada com 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (0,654 ml, 0,654 mmol) a 0 °C e agitada por alguns minutos a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação resultante foi agitada por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada de volta a 0 °C e tratada com água (6,48 ml, 360 mmol) e 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (6,54 ml, 6,54 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura de meio ambiente por 30 min. A mistura de reação amarela foi diluída com salmoura (150 ml) e extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com cloreto de amônia saturado (100 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um óleo bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de éter terc-butílico de metila (MTBE) em hexanos (0% a 50%) gerou o produto desejado (8,42 g, 95,7%) como um óleo amarelo. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251,0, 253,0; Encontrou: 250,9, 252,8.

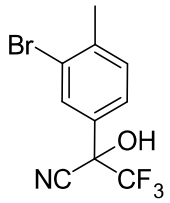
ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-ONA



[01037] Uma mistura de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) em diclorometano (125 ml) a 0 °C foi tratada

com periodinano de Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) e agitada em RT por 2,5 h. A mistura de reação foi concentrada (através de evaporação giratória com o banho de água definido em 30 °C) até um sólido oleoso que foi diluído com éter dietílico (200 ml) que precipitou mais sólidos. Esta mistura foi filtrada sobre Celite® e o Celite® foi enxaguado com éter dietílico adicional (200 ml). O filtrado foi lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 200 ml) e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para gerar um sólido oleoso. O sólido oleoso foi dividido entre éter dietílico (150 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (2 x 75 ml) e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o produto desejado (7,93 g, 95,0%) como um óleo que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Encontrou: 267,1, 268,9.

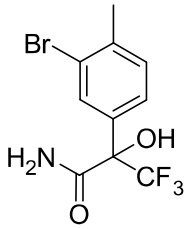
ETAPA 3. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANONITRILA



[01038] Uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (7,92 g, 29,7 mmol) em diclorometano (29,7 ml) foi tratada com cianeto de trimetilsilila (8,70 ml, 65,2 mmol), cianeto de potássio (0,290 g, 4,45 mmol) e 18-coroa-6 (0,290 g, 1,10 mmol) e agitadao por 1 h. A reação foi resfriada com um banho de gelo devido a uma exotermia após a adição de 18-coroa-6. A mistura de reação foi concentrada (através de evaporação giratória com o banho de água definido em 28 °C) para gerar um sólido com cor de ferrugem. O sólido foi dissolvido em THF (29,6 ml), resfriado até 0 °C, tratado com 1,8 M de HCl (10,9 ml, 19,6 mmol) e agitado em temperatura ambiente (rt) por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com água (75 ml) e extraída com éter die-

tílico (3 x 75 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. Reconcentração a partir de hexanos gerou o produto desejado (8,70 g, 99,8%) como um sólido laranja que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267,0, 269,0; Encontrou: 266,9, 269,0.

ETAPA 4. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA (SEGUNDO ENANTIÔMERO DE ELUIÇÃO)

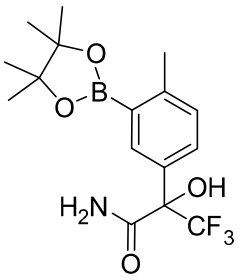


[01039] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanonitrila (8,70 g, 29,6 mmol) em 1,4-dioxano (59,2 ml) a 0 °C foi tratada com HCl concentrado (9,00 ml, 108 mmol) que foi pré-resfriado em um banho de gelo. Durante agitação a 0 °C, a mistura de reação foi borbulhada com gás de HCl por 45 min. O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada em rt por 61 h. A mistura de reação foi borbulhada com nitrogênio por 10 min para remover alguma parte do HCl, resfriada até 0 °C e diluída com salmoura (200 ml), água (50 ml) e acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi diluída com água (100 ml) para dissolver os sólidos restantes. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para gerar um óleo marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 60%) gerou o produto racêmico como um sólido oleoso amarelo. A mistura racêmica foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex

Lux Amylose-1 [21,2 x 250mm, 5 mícrons], que elui com 95% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 18 ml/min, que carrega cerca de 100 mg em 2 ml de etanol) para gerar o segundo enantiômero de eluição desejado (4,50 g, 48,8%) como um óleo amarelo viscoso. O primeiro enantiômero que eluiu teve um tempo de retenção de 4,0 min. O segundo enantiômero que eluiu teve um tempo de retenção de 5,3 min.

[01040] **Segundo enantiômero de eluição**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312,0, 314,0; Encontrou: 312,0, 314,0.

ETAPA 5. 3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANAMIDA



[01041] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (3,57 g, 11,5 mmol) (Exemplo 1, Etapa 4, segundo enantiômero de eluição) em 1,4-dioxano (57,2 ml) foi tratada com bis(pinacolato)diboro (3,49 g, 13,7 mmol) e acetato de potássio (3,71 g, 37,8 mmol) e desgaseificada com nitrogênio por 5 min. A mistura de reação foi tratada com cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,482 g, 0,687 mmol), desgaseificada por 5 min, e agitada a 100 °C por 2,5 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 ml), filtrada sobre Celite®, e enxaguada com acetato de etila adicional (100 ml). O filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado em uma espuma marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a

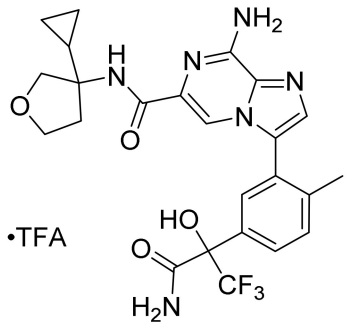
100%) gerou o produto desejado (3,35 g, 81,5%) como uma espuma amarela espessa. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 360,2; Encontrou: 360,1.

ETAPA 6. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

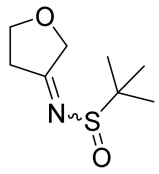
[01042] Uma solução de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (7,50 g, 26,7 mmol) e 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (10,5 g, 29,4 mmol, Exemplo 82, Etapa 5) em 1,4-dioxano (133 ml) foi tratada com 1,0 M de carbonato de potássio em água (53,4 ml, 53,4 mmol), desgaseificada com nitrogênio 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (3,27 g, 4,00 mmol), desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min, e agitada a 100 °C por 19 h. A mistura de reação foi tratada com acetato de etila (200 ml) e salmoura (50 ml), filtrada sobre Celite e o Celite foi enxaguado com acetato de etila adicional. A camada aquosa do filtrado foi separada e extraída com acetato de etila (200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados em uma espuma marrom. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MeOH em diclorometano (0% a 10%) gerou o produto desejado como uma espuma vermelha/marrom que não era completamente pura. Este material foi repurificado através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MeOH em diclorometano (0% a 15%) para gerar o produto desejado como uma espuma laranja/marrom que não era completamente pura. Este material foi repurificado através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila (que contém 5% de MeOH) em hexanos (0% a 100%)

para gerar o produto desejado como uma espuma branca que ainda conteve uma impureza. Este material foi repurificado através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetonitrila (que contém 5% de MeOH) em diclorometano (0% a 100%) para gerar o produto desejado (4,67 g, 40,4%) como uma espuma branca. RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{14}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; Encontrou: 434,1.

EXEMPLO 83. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(3-CICLOPROPILTETRA-HIDROFURANO-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



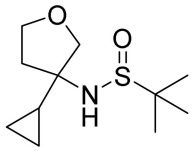
ETAPA 1. N-(DI-HIDROFURAN-3(2H)-ILIDENO)-2-METILPROPANO-2-SULFINAMIDA



[01043] Uma solução de di-hidrofurano-3(2H)-ona (300 mg, 3,48 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (422 mg, 3,48 mmol), e isopropóxido de titânio(IV) (1,07 ml, 3,66 mmol) em THF (5 ml) foi aquecida até 60 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com EtOAc e despejada em salmoura. A suspensão foi filtrada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi

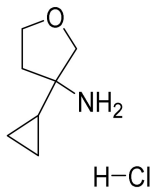
usado sem purificação. LCMS calculada para $C_8H_{16}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 190,1, encontrou: 190,1.

ETAPA 2. N-(3-CICLOPROPILTETRA-HIDROFURANO-3-IL)-2-METILPROPANO-2-SULFINAMIDA



[01044] A uma solução de N-(di-hidrofurano-3(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40 mg, 0,21 mmol) em tolueno (1 ml) a -78 °C foi adicionado trimetilalumínio (0,12 ml, 0,23 mmol) e a mistura de reação foi agitada nesta temperatura por 30 min. Em um frasco de reação separado, uma solução de bromociclopropano (60 µl, 0,75 mmol) em Et_2O (1,0 ml) a -78 °C foi tratada com sec-butil-lítio (0,54 ml, 0,75 mmol) e a mistura de reação foi agitada a -78 °C por 1 h. A solução que contém o complexo de sulfinamida foi transferida gota a gota por meio de cânula para a solução recentemente preparada de ciclopropil-lítio (0,85 ml, 0,63 mmol) em Et_2O (1 ml). Permitiu-se que a mistura de reação esquentasse até temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado e extraída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi usado sem purificação. LCMS calculada para $C_{11}H_{22}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 232,1, encontrou: 232,2.

ETAPA 3. CLORIDRATO DE 3-CICLOPROPILTETRA-HIDROFURANO-3-AMINA



[01045] N-(3-ciclopropiltetra-hidrofurano-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (49 mg, 0,21 mmol) foi agitada em HCl (4 M/dioxano) (2

ml)/MeOH (2 ml) por 30 min e concentrada. O sólido residual foi triturado com éter e usado sem purificação. O rendimento quantitativo assumido e nenhum dado analítico foi coletado.

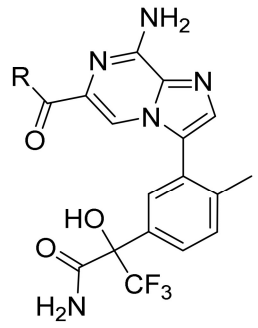
ETAPA 4. TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(3-CICLOPROPILTETRA-HIDROFURANO-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

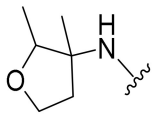
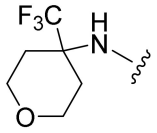
[01046] A uma solução de ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (10 mg, 24 µmol), cloridrato de 3-ciclopropiltetra-hidrofurano-3-amina (10 mg, 73 µmol), e HATU (11 mg, 29 µmol) em DMF (1,0 ml) foi adicionado DIPEA (13 µl, 73 µmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi diluída com MeOH e purificada através de HPLC preparatória (pH 2). LCMS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2, encontrou: 519,2.

EXEMPLOS 84 A 85.

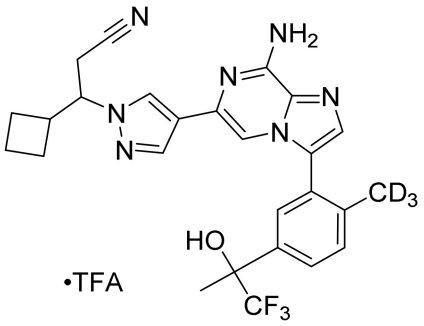
[01047] Esses compostos foram sintetizados de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 83, que utiliza a amina comercialmente disponível apropriada na Etapa 4.

TABELA 7.



Exemplo nº	Nome	R	LCMS [M+H]+
84	trifluoroacetato de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetra-hidrofurano-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (mistura de diastereoisômeros)		507,2
85	trifluoroacetato de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluorometil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		561,2

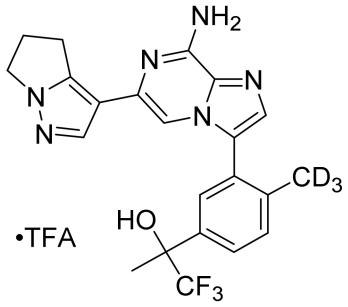
EXEMPLO 86. TRIFLUOROACETATO DE 3-(4-(8-AMINO-3-(2-(METIL-D_3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOBUTILPROPANONITRILA



[01048] A uma solução de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol [Exemplo 81, Etapa 5] (10 mg, 24 µmol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrila (10,8 mg, 36 µmol, conforme descrito no documento nº WO2009064835), e aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2 mg, 2,4 µmol) em dioxano (1 ml) e água (0,5 ml) foi adicionado carbonato de sódio (7,6 mg, 72 µmol). A mistura de reação foi borbulhada com N_2 e aquecida até 100 °C por 2 h. A mistura de

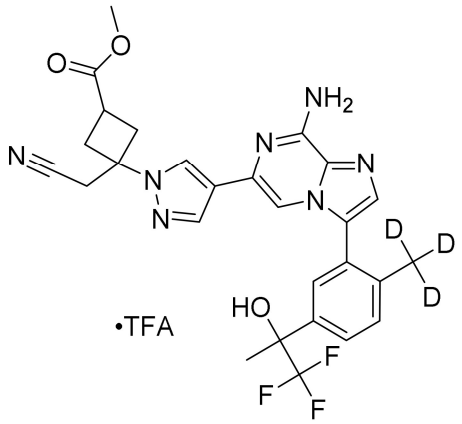
reação foi diluída com MeOH, filtrada e purificada através de HPLC preparatória (pH 2). LCMS calculada para $C_{26}H_{24}D_3F_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2, encontrou: 513,3.

EXEMPLO 87. TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(5,6-DI-HIDRO-4H-PIRROLO[1,2-B]PIRAZOL-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



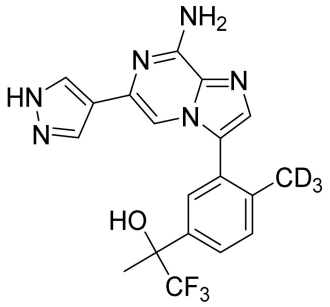
[01049] Este composto foi preparado seguindo um procedimento idêntico àquele descrito para o Exemplo 86, que utiliza 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (Aurum Pharmatech) em vez de 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrila. LCMS calculada para $C_{22}H_{19}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 446,2, encontrou: 446,1.

EXEMPLO 88. TRIFLUOROACETATO DE 3-(4-(8-AMINO-3-(2-(METIL-D3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-(CIANOMETIL)CICLOBUTANO-1-CARBOXILATO DE METILA



ETAPA 1. 2-(3-(8-AMINO-6-(1H-PIRAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-

OL



[01050] Uma mistura de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150 mg, 0,36 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (158 mg, 0,54 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (14,6 mg, 0,018 mmol), e carbonato de sódio (114 mg, 1,08 mmol) em dioxano (2 ml) e água (0,5 ml) foi borbulhada com N_2 e aquecida até 100 °C por 3 h. A mistura de reação foi dividida entre água e EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida (0 a 100% de EtOAc/hexanos seguido por 0 a 25% de MeOH/DCM) para fornecer o composto do título (rendimento quantitativo assumido). LCMS calculada para $C_{19}H_{15}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 406,2, encontrou: 406,2.

ETAPA 2. TRIFLUOROACETATO DE 3-(4-(8-AMINO-3-(2-(METIL-D3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-(CIANOMETIL)CICLOBUTANO-1-CARBOXILATO DE METILA

[01051] A uma solução de 2-(3-(8-amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (20 mg, 49 µmol) em acetonitrila (1 ml) foi adicionado 3-(cianometileno)ciclobutano-1-carboxilato de metila (37 mg, 0,25 mmol) e DBU (37 µl, 0,25 mmol, conforme descrito no documento nº WO2009114512), e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 5 h. A

mistura de reação foi diluída com MeCN, filtrada e purificada através de HPLC preparatória (pH 2). LCMS calculada para $C_{27}H_{24}D_3F_3N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2, encontrou: 557,2.

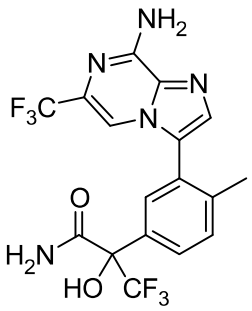
EXEMPLOS P1 A P6.

[01052] Nos Exemplos P1 a P6 abaixo, a análise de difração de potência de raio x foi conduzida em um instrumento Bruker D8 Advance ECO difratômetro de potência de raio x (XRPD) com os seguintes parâmetros: fonte de radiação é Cu a 1,5418 Å e detector LYNXEYETM e potência de raio x de 40 KV, 25 mA. A amostra em pó foi distribuída em um retentor de amostra de fundo zero. Condições gerais de medição foram: Ângulo de Partida – 3°; Ângulo de Parada – 30°; Amostragem – 0,015 graus.; e Velocidade de varredura – 2 graus/min.

[01053] Calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi conduzida em um instrumento TA de calorimetria de varredura diferencial, Discovery DSC2500 com autoamostrador. As condições experimentais gerais foram: 20 a 300 °C em 10 °C/min, fluxo de gás nitrogênio em 50 ml/min, com o uso de uma bandeja de amostra de alumínio.

[01054] Análise termogravimétrica (TGA) foi conduzida em um instrumento TA Thermogravimetric Analyzer, TGA5500 com um autoamostrador nas seguintes condições: Rampa em 10 °C/min, de 25 °C a 600 °C; gás nitrogênio em 25 ml/min fluxo de purga de equilíbrio; e bandeja de amostra de platina.

EXEMPLO P1. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA, FORMA CRISTALINA I (BASE LIVRE)



[01055] Um frasco foi carregado com 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,050 g, 0,115 mmol) e agitado a 80 °C enquanto uma solução pré-misturada de 1:2 de acetato de isopropila (0,676 ml)/heptano (1,34 ml) foi adicionada gota a gota. Após 2 ml ser adicionado, o sólido não se dissolveu completamente e alguma parte restou no fundo do frasco. Após quase todos os sólidos se dissolverem, novos sólidos se formaram nas paredes do frasco. Mais sólidos se formaram após agitação a 80 °C por 2 h. Após resfriar até temperatura de meio ambiente, os sólidos foram filtrados e lavados com heptano. Os sólidos foram coletados e secos sob pressão reduzida por 30 min para gerar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma I) (33,2 mg, 66,4%) como um sólido branco.

[01056] Forma I se confirmou como um sólido cristalino de acordo com a análise de XRPD. O padrão de XRPD da Forma I é mostrado na Figura 1 e os dados de pico são dados na Tabela 8 abaixo.

TABELA 8. DADOS DE PICO DE XRPD PARA A FORMA I.

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
8,2	0,9
8,6	21,5
9,5	34,3
10,3	92,1
10,8	1,0
12,8	1,1

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
13,0	5,0
13,6	7,8
14,2	4,1
14,9	100
16,5	2,3
17,3	43,8
17,8	22,6
18,1	1,3
19,0	29,9
19,2	49,7
19,5	8,1
19,9	1,6
20,1	25,4
20,4	15,1
20,6	39,6
21,2	16,8
21,5	6,6
21,8	0,6
22,2	26,6
22,5	4,0
23,0	0,8
23,6	3,2
24,0	42,4
24,3	8,2
24,6	4,2
25,6	7,4
25,8	7,6
26,3	4,3
26,8	12,9
27,4	9,9
27,9	4,4
28,2	1,7

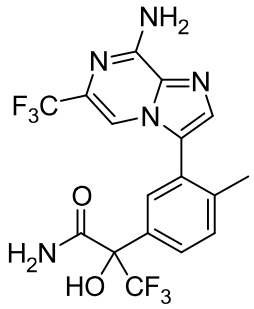
2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
28,7	37,4
29,6	1,3

[01057] Análise de DSC da Forma I revelou um pico com uma temperatura de início de 191,9 °C e uma máxima em 193,2 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 2.

[01058] Análise de TGA da Forma I revelou perda de peso significativa acima de 200 °C devido à decomposição da amostra. O termograma de TGA é fornecido na Figura 3.

[01059] A Forma I se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA, FORMA CRISTALINA II (BASE LIVRE)



[01060] Aproximadamente 100 mg de base livre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida foram dissolvidos em 1 ml de acetato de isopropila em um frasco de vidro claro de 4 ml. Na solução, 2 ml de heptano foram adicionados com agitação em temperatura de meio ambiente. A mistura foi aquecida a 80 °C com agitação por 2 h. A mistura foi resfriada até temperatura de meio ambiente e agitada por 1 h. O sólido foi coletado através de filtração e seco com ar para gerar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma II).

[01061] Forma II se confirmou como um sólido cristalino de acordo com análise de XRPD. O padrão de XRPD de Forma II é mostrado na Figura 4 e os dados de pico são dados na Tabela 9 abaixo.

TABELA 9. DADOS DE PICO DE XRPD PARA FORMA II.

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6
15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
26,4	3,3
27,3	35,5

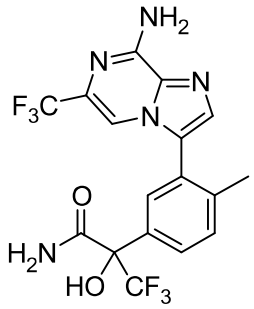
2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
28,3	13,2
29,6	15,4

[01062] Análise de DSC da Forma II revelou um pico com uma temperatura de início de 177,2 °C e uma máxima em 179,7 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 5.

[01063] Análise de TGA da Forma II revelou perda de peso significativa acima de 200 °C devido à decomposição da amostra. O termograma de TGA é fornecido na Figura 6.

[01064] A Forma II se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA, FORMA CRISTALINA III (BASE LIVRE)



[01065] Aproximadamente 72 mg de base livre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida foram dissolvidos em 1 ml de MeOH em um frasco de vidro claro de 4 ml. A solução foi evaporada até secar em temperatura de meio ambiente. O sólido resultante, que é um solvato de MeOH, foi seco a 60ºC sob vácuo de um dia para o outro para fornecer 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma III).

[01066] Forma III se confirmou como um sólido cristalino de acordo com análise de XRPD. O padrão de XRPD de Forma III é mostrado na

Figura 7 e os dados de pico são dados na Tabela 10 abaixo.

TABELA 10. DADOS DE PICO DE XRPD PARA FORMA III.

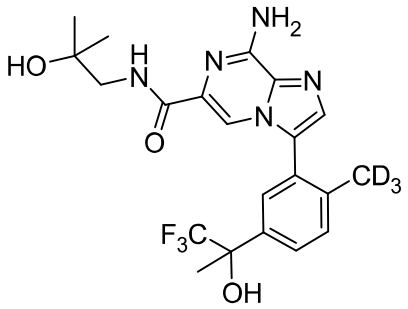
2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9
15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5
22,8	10,9
23,5	10,8
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

[01067] Análise de DSC da Forma III revelou um pico com uma temperatura de início de 134,3 °C e uma máxima em 143,0 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 8.

[01068] Análise de TGA da Forma II revelou perda de peso significativa acima de 200 °C devido à decomposição da amostra. O termograma de TGA é fornecido na Figura 9.

[01069] A Forma III se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-(METIL-D3)-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA, FORMA CRISTALINA I (BASE LIVRE)



[01070] Um frasco de fundo redondo foi carregado com 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (4,60 g, 10,1 mmol) e acetato de isopropila (25,5 ml) que foi aquecido a 80 °C. A mistura foi agitada a 80 °C e sólidos começaram a se formar dentro de 5 min. A mistura foi agitada a 80 °C por 1 h. O calor foi interrompido e a mistura foi agitada por 1 h durante resfriamento até rt. A mistura foi tratada com heptano (25,5 ml) gota a gota a partir de um funil de adição durante 35 min e agitada em rt por 40 min. Os sólidos foram coletados, lavados com 1:1 de acetato de isopropila/heptano (10 ml) e secos sob pressão reduzida a 60 °C por 24 h para gerar 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I) (4,16 g, 90,4%).

[01071] Forma I se confirmou como um sólido cristalino de acordo com a análise de XRPD. O padrão de XRPD da Forma I é mostrado na

Figura 10 e os dados de pico são dados na Tabela 11 abaixo.

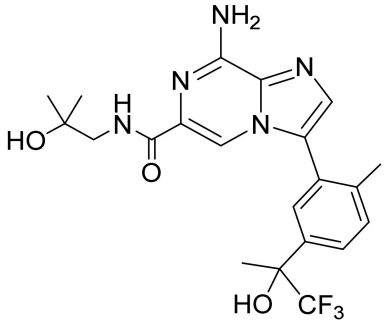
TABELA 11. DADOS DE PICO DE XRPD PARA A FORMA I.

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
6,2	100
10,4	6,4
11,3	6,0
11,5	3,7
11,9	17,3
12,5	10,1
13,8	3,5
14,4	5,5
15,6	51,0
16,0	55,2
16,7	66,3
16,9	7,5
17,4	2,9
18,3	8,6
18,8	17,1
19,2	1,4
19,9	20,4
20,2	1,4
20,7	24,4
21,0	4,1
21,2	47,0
21,8	3,7
22,3	16,6
23,2	17,0
24,1	12,4
24,4	1,9
24,8	1,7
24,9	0,9
25,3	0,8
25,5	3,9

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
25,9	1,5
27,0	14,7
27,3	3,4
27,9	5,8
29,1	1,4
29,7	1,2

[01072] Análise de DSC da Forma I revelou um pico com uma temperatura de início de 173,4 °C e uma máxima em 179,0 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 11. A Forma I se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P5. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA, FORMA CRISTALINA I (BASE LIVRE)



[01073] Um frasco de fundo redondo foi carregado com 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiômero 2 do Exemplo 2, Etapa 8; 184 g, 408 mmol) e acetato de isopropila (950 ml). A mistura foi agitada a 80 °C por 1 h, resfriada até temperatura ambiente (RT) e agitada em RT de um dia para o outro. Os sólidos foram coletados para gerar 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I, 152 g, 82,8%).

[01074] Forma I se confirmou como um sólido cristalino de acordo

com a análise de XRPD. O padrão de XRPD da Forma I é mostrado na Figura 12 e os dados de pico são dados na Tabela 12 abaixo.

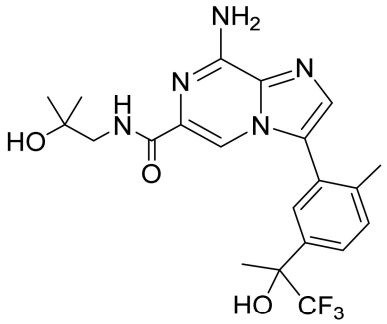
TABELA 12. DADOS DE PICO DE XRPD PARA A FORMA I.

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4
22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

[01075] Análise de DSC da Forma I revelou um pico com uma temperatura de início de 172,2 °C e uma máxima em 174,2 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 13. A Forma I se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P6. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE 8-AMINO-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA, FORMA CRISTALINA II (BASE LIVRE)



[01076] Um frasco foi carregado com 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiômero 2 do Exemplo 2, Etapa 8; 252 mg, 0,559 mmol) e acetato de isopropila (1,25 ml) e os sólidos se dissolveram lentamente. A mistura foi tratada com heptano (0,35 ml) até os sólidos persistirem. A mistura foi aquecida a 80

°C por 30 min e agitada em RT de um dia para o outro. Os sólidos foram coletados para gerar 8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma II, 116 mg, 46,0%).

[01077] Forma II se confirmou como um sólido cristalino de acordo com análise de XRPD. O padrão de XRPD de Forma II é mostrado na Figura 14 e os dados de pico são dados na Tabela 13 abaixo.

TABELA 13. DADOS DE PICO DE XRPD PARA FORMA II.

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7
20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8

2-Teta (°)	Intensidade Relativa (%)
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
26,9	1,0
27,3	19,5
27,9	14,6
28,4	3,1
28,6	4,0
29,0	3,9
29,3	3,8
29,6	2,4

[01078] Análise de DSC da Forma II revelou um pico com uma temperatura de início de 161,7 °C e uma máxima em 165,4 °C. O termograma de DSC é fornecido na Figura 15. A Forma II se confirmou como uma forma cristalina não solvatada anidra.

EXEMPLO P7. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAL ÚNICO DE SAL DE ÁCIDO BROMÍDRICO (HBR) DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

[01079] Base livre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (98,81 mg) se dissolveu em 2,5 ml de metanol em um frasco de vidro claro de 4 ml. Na solução, 42,4 µl de 6 M de solução de HBr aquosa (1,2 equivalente) foram adicionados e bem misturados. A solução evaporou em temperatura ambiente para obter cristal de sal de HBr.

[01080] Dados de Cristal: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, de metanol, incolor, placa irregular, ~0,450 x 0,210 x 0,060 mm, monoclínico, C2, a = 20,055(7) Å, b = 10,115(4) Å, c = 21,363(8) Å, beta = 94,953(7), Vol = 4318(3) $Å^3$, Z = 4, T = -40 °C, Peso de fórmula = 1060,52, Densidade = 1,631 g/cm^3, µ(Mo) = 1,98 mm^{-1}.

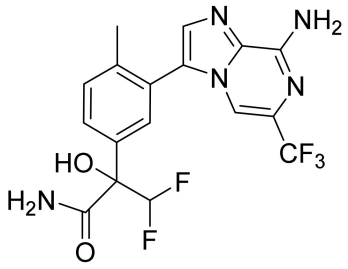
[01081] Coleta de Dados: A coleta de dados foi realizada com o uso de um sistema Bruker SMART APEX-II CCD, radiação MoKalfa, tubo de foco padrão, potência de anodo = 50 kV x 30 mA, distância de cristal para placa = 5,0 cm, 512 x 512 pixels/quadro, centro de feixe = (259.19.253.13), total de quadros = 2635, oscilação/quadro = 0,50°, exposição/quadro = 40,1 seg/quadro, integração SAINT, hkl min/max = (-26,26,-12,13,-27,27), entrada de dados para shelx = 38968, dados únicos = 9756, faixa dois-teta = 4,51 a 55,43°, integralidade para dois-teta 55,43 = 99,60%, R(int-xl) = 0,0672, correção de SADABS aplicada.

[01082] Solução e Refinamento: A estrutura de cristal foi solucionada com o uso de XS(Shelxtl) e refinada com o uso do pacote de software shelxtl. Refinamento ocorreu em mínimos quadrados de matriz completa em F^2, fatores de difusão de Int. Tab. Tabelas de Vol C 4.2.6.8 e 6.1.1.4, número de dados = 9756, número de restrições = 1, número de parâmetros = 584, razão de dados/parâmetro = 16,71, qualidade de adequação em F2 = 1,14, índices R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0648, wR2 = 0,1560, índices R (todos os dados) R1 = 0,1004, wR2 = 0,1719, pico e cavidade de diferença máxima = 1,795 e -0,642 e/$Å^3$, parâmetro flack refinado = 0,038(6). Todos os átomos de hidrogênio foram idealizados com o uso de um modelo de montagem.

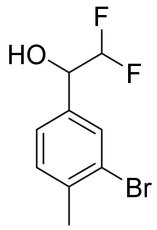
[01083] Resultados: Esta análise confirmou a estrutura de sal de ácido bromídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida. A unidade assimétrica contém duas moléculas de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, dois bromos para equilibrar a carga, e uma molécula de solvente de metanol, conforme mostrado nas Figuras 16A a 16B. A configuração enantiomérica ocorreu com base no parâmetro Flack que foi refinado para 0,038(6). Este estudo determinou a confi-

guração absoluta nos centros quirais C15 = S- e C35 = S-.

EXEMPLO 89. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

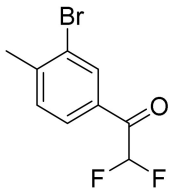


ETAPA 1. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2-DIFLUOROETAN-1-OL



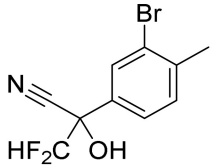
[01084] Na solução de (difluorometil)trimetilsilano (5,1 g, 42 mmol) em DMF seco (20 ml) a 0 °C foi adicionado 3-bromo-4-metilbenzaldeído (4,1 g, 21 mmol) seguido por fluoreto de césio (0,44 g, 2,9 mmol). O banho de gelo foi removido, e a mistura de reação resultante foi agitada por 2 h. A mistura foi resfriada de volta a 0 °C, água (2,0 ml) e 1,0 M de fluoreto de tetra-n-butilamônia em tetra-hidrofurano (4,2 ml, 4,2 mmol) foram adicionados. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 30 min em rt. A mistura de reação amarela foi diluída com água (100 ml), e foi extraída com Et_2O (150 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de NH_4Cl saturada (25 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar um óleo com cor de ferrugem. Purificação em sílica-gel com o uso de acetato de etila/hexano, 0 a 60%, gerou o composto desejado como um óleo amarelo, 3,6 g, 69%. LCMS calculada para $C_9H_8BrF_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 233,0, 235,0; Encontrou: 232,9, 235,1

ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2,2-DIFLUOROETAN-1-ONA



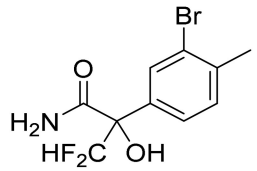
[01085] Uma mistura de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (3,6 g, 14 mmol) em diclorometano (57 ml) em 0 °C foi tratada com periodinano de Dess-Martin (9,1 g, 22 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em rt por 1,0 h. A mistura de reação foi concentrada em um óleo. Et_2O foi adicionado e o sólido precipitou. A mistura suspensa foi filtrada. O filtrado foi lavado com solução de $NaHCO_3$ saturada e solução de NaCl saturada, seco sobre Na_2SO_4 anidro e filtrado. A solução foi concentrada em óleo amarelo, 2,3 g, 64%. LCMS para $C_9H_8BrF_2O(M+H)^+$ calculada para $(M+H)^+$: m/z = 249,0, 251,0; Encontrou: 248,9, 251,0

ETAPA 3. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPANONITRILA



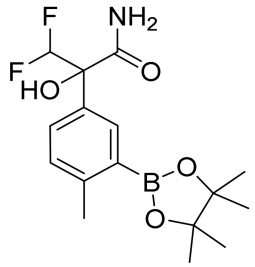
[01086] A uma solução de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (2,3 g, 9,0 mmol) em diclorometano (9,0 ml) sob N_2 foi adicionado cianeto de trimetilsilila (2,7 ml, 20 mmol), cianeto de potássio (88 mg, 1,4 mmol) e 18-coroa-6 (88 mg, 0,33 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob nitrogênio. O sólido foi dissolvido em THF (9,0 ml) e resfriado até 0 °C. HCl aquoso (1,8 M, 0,37 ml) foi adicionado com agitação a 0 °C. O banho de gelo foi removido, e a mistura de reação foi agitada por 1,5 h. Água (75 ml) foi adicionada na mistura de reação. A mistura de reação foi extraída com Et_2O (3 x 75 ml). Os extratos de Et_2O combinados foram lavados com solução de NaCl saturada, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados para gerar sólido laranja, 2,5 g, 100%.

ETAPA 4. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA



[01087] A uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanonitrila (21,5 g, 78 mmol) em dioxano (156 ml) sob N_2 a 0 °C foi adicionado HCl (concentrado) (24 ml, 284 mmol) (pré-resfriado em um banho de gelo). Durante resfriamento a 0 °C, a mistura de reação foi vigorosamente borbulhada com gás de HCl por 10 min. O frasco de reação foi tampado fortemente. O banho de resfriamento foi removido e a mistura agitada por 16 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e diluída com solução de NH_4Cl saturada (20 ml), água (10 ml) e EtOAc (250 ml). A camada de EtOAc foi separada e lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em óleo marrom. O óleo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e purificado em uma coluna de sílica-gel, EtOAc/hexano, 0 a 60%. As frações de produto foram concentradas em óleo amarelo, 17 g. A mistura racêmica foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 85% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 20 ml/min, carregamento de cerca de 100 mg em 2 ml de etanol) para gerar o segundo enantiômero de eluição desejado (8,0 g, 35%) como um óleo viscoso. O primeiro enantiômero que eluiu teve um tempo de retenção de 4,2 min. O segundo enantiômero que eluiu teve um tempo de retenção de 6,4 min. Segundo enantiômero de eluição: LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z =294,0, 296,0; Encontrou: 294,0, 296,0.

ETAPA 5. 3,3-DIFLUORO-2-HIDRÓXI-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANAMIDA



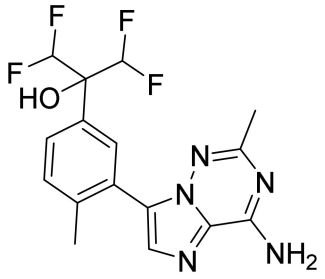
[01088] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanamida (1,1 g, 3,7 mmol), (etapa 4, segundo isômero de eluição), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,2 g, 4,5 mmol), acetato de potássio (1,2 g, 12,3 mmol), e dicloro-bis(trifenilfosfino)paládio(II) (105 mg, 0,15 mmol) em THF (12 ml) foi desgaseificada por 5 min com N_2. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 135 °C por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de Celite®, com enxágue com EtOAc. O filtrado foi concentrado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (0 a 100% de EtOAc/hexanos) forneceu o produto desejado como óleo claro. O rendimento para o produto é: 78%, 1,0 g, LCMS calculada para $C_{16}H_{23}BF_2NO_4(M+H)^+$: m/z = 342,2; Encontrou 342,2.

ETAPA 6. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3-DIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

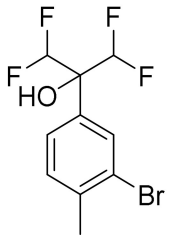
[01089] Um frasco foi carregado com 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (700,0 mg, 2,5 mmol), e 3,3-difluoro-2-hidróxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (1,1 g, 3,2 mmol) em THF (12,5 ml). Na mistura foi adicionado carbonato de potássio aquoso (5,0 ml, 5,0 mmol) e a mistura foi borbulhada com N_2 por 5 min. Na mistura foi adicionado [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) complexo com diclorometano (407 mg, 0,50 mmol) e N_2 borbulhado por 5 min. A reação foi aquecida até 80 °C por 15 h. A mistura de reação foi resfriada até rt e a camada aquosa foi separada. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo foi seco sob vácuo por 2 horas. O material bruto foi

dissolvido em DCM e carregado em uma coluna de sílica-gel (1% carregado). Purificação em coluna de sílica-gel com o uso de 0 a 100% de EtOAc em hexano. O rendimento para o produto é de 620 mg, 60%, LCMS calculada para $C_{17}H_{15}F_5N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z =416,1; Encontrou 416,2. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

EXEMPLO 112. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(4-AMINO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,3,3-TETRAFLUOROPROPAN-2-OL (1,3-TFA:1 MOLÉCULA, EXEMPLO 112)



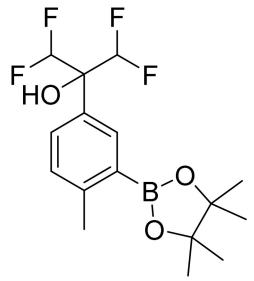
ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1,3,3-TETRAFLUOROPROPAN-2-OL



[01090] Uma mistura de 3-bromo-4-metilbenzoic ácido (0,50 g, 2,3 mmol), N,N-dimetilformamida (9,0 µl, 0,12 mmol), e cloreto de oxalila (1,6 ml, 3,3 mmol, 2,0 M em CH_2Cl_2) em CH_2Cl_2 (0,70 ml) foi agitada em temperatura ambiente (rt) por 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob atmosfera inerte. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em MeCN anidro (2,3 ml). Trimetil(bromodifluorometil)silano (1,1 ml, 7,0 mmol) (Combi-Blocks, QC-0668), trifenilfosfino (1,5 g, 5,8 mmol), e

1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,1 ml, 9,3 mmol) foram adicionados sucessivamente. O frasco de reação foi equipado com um condensador de refluxo, e a mistura de reação foi agitada em rt por 2,5 d. A reação foi arrefecida bruscamente por meio da adição de piridina aquosa (2,3 ml, 9,3 mmol, 4,0 M). A mistura de reação foi, então, aquecida a 80 °C por 1,5 h. Após resfriar até rt, a mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e extraída com éter metílico de terc-butila (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (10 a 50% de éter metílico de terc-butila/hexanos) forneceu o composto do título como um óleo amarelo (0,57 g, 77%). RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 – 5,87 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). RMN de ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$) δ -130,50 – -131,46 (m), -131,74 – -132,68 (m).

ETAPA 2. 1,1,3,3-TETRAFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



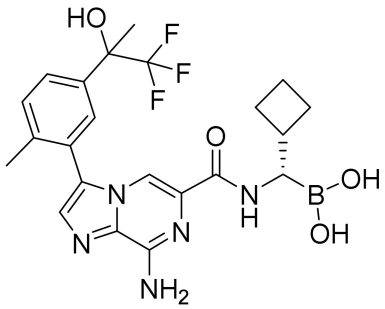
[01091] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (78 mg, 0,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (79 mg, 0,31 mmol), acetato de potássio (84 mg, 0,86 mmol), e dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (7 mg, 10 µmol) em tetra-hidrofurano (1,0 ml) foi desgaseificada por 5 min com N_2. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 135 °C por 20 min. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®, com enxágue com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e, depois, salmoura, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concen-

trado para fornecer o composto do título, que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_{16}H_{22}BF_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 349,2; encontrou 349,1.

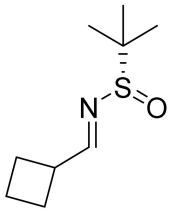
ETAPA 3. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(4-AMINO-2-METILIMIDAZO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-4-METILFENIL)-1,1,3,3-TETRAFLUOROPROPAN-2-OL (1,3-TFA:1 MOLÉCULA, EXEMPLO 112)

[01092] Uma mistura de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato (17 mg, 0,053 mmol) (do Exemplo 2, Etapa 5), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (8,7 mg, 11 µmol), 1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (30 mg, 0,085 mmol) em tetra-hidrofurano (1,0 ml) e 1,0 M de K_2CO_3 (110 µl, 0,11 mmol) foi desgaseificado com N_2 por 5 min e, então, aquecida até 80 °C por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Na_2SO_4 e Celite®, com enxágue com MeOH. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 21 a 41% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido branco (14 mg, 54%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (t aparente, J = 53,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74,78 (s), -129,06 – -131,20 (m), -131,72 – -133,01 (m). LCMS para $C_{16}H_{16}F_4N_5O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 370,1; encontrou 370,1.

EXEMPLO 117. ÁCIDO ((1S)-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDO)(CICLOBUTIL)METIL)BORÔNICO

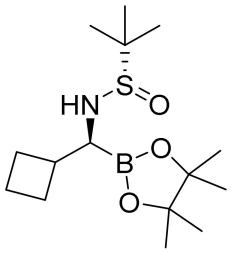


ETAPA 1. (S,E)-N-(CICLOBUTILMETILENO)-2-METILPROPANO-2-SULFINAMIDA



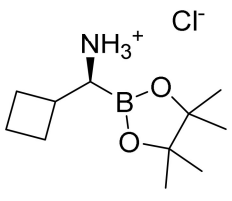
[01093] Uma mistura de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,50 g, 4,1 mmol) (Aldrich, 513210), ciclobutanocarbaldeído (0,37 ml, 4,1 mmol) e etóxido de titânio(IV) (1,7 ml, 8,3 mmol) foi aquecida a 70 °C em um micro-ondas por 10 min. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 ml) e despejada em salmoura (1 ml) enquanto agita rapidamente. Após agitação por 10 min, a pasta fluida resultante foi filtrada através de Celite®, e o bolo de filtração foi lavado com EtOAc. O filtrado combinado foi concentrado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (15 a 45% de éter metílico de terc-butila/hexanos) forneceu o composto do título como um líquido claro (0,64 g, 83%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,46 – 3,25 (m, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 4H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,20 (s, 9H). LCMS para $C_9H_{18}NOS$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 188,1; encontrou 188,1.

ETAPA 2. (S)-N-((S)-CICLOBUTIL(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)METIL)-2-METILPROPANO-2-SULFINAMIDA



[01094] Uma mistura de tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfino (1,2 mg, 3,2 µmol), tolueno (53 µl), sulfato de cobre(II) aquoso (110 µl, 3,2 µmol, 30 mM), e benzilamina (1,5 µl, 0,013 mmol) foi agitada rapidamente em rt por 10 min. Uma solução de (S,E)-N-(ciclobutilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (50 mg, 0,27 mmol) em tolueno (480 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C, e bis(pinacolato)diboro (140 mg, 0,53 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada rapidamente de um dia para o outro, enquanto isso foi aquecida até rt. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um tampão de sílica-gel desativado (100:35 SiO_2/H_2O). O filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto (>95:5 dr), que foi continuou sem purificação adicional. Embora não se deseje estar vinculado pela teoria, a estereoquímica de carbinamina foi atribuída por analogia a um relatório da literatura anterior (consultar, por exemplo, Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671). LCMS para $C_{15}H_{31}BNO_3S$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 316,2; encontrou 316,1.

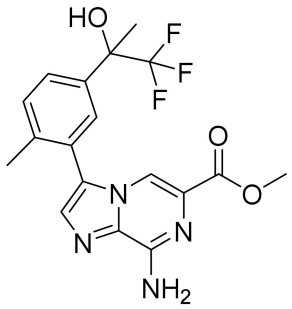
ETAPA 3. CLORIDRATO DE (S)-CICLOBUTIL(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)METANAMINA



[01095] A uma solução de (S)-N-((S)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (84 mg, 0,27 mmol) em 1,4-dioxano (1,3 ml) e MeOH (0,10 ml) a 0 °C foi adici-

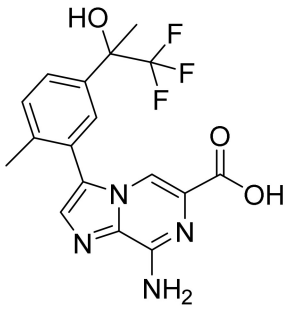
onado gota a gota HCl (70 µl, 0,3 mmol, 4,0 N em HCl em 1,4-dioxano). Após agitação por 10 min a 0 °C, a mistura de reação foi aquecida até rt. Após agitação por 1 h, a mistura de reação foi concentrada a cerca de um terço do volume original, 2:1 de hexanos/éter dietílico foram adicionados, e o precipitado foi coletado por meio de filtração. O sólido branco que foi coletado foi, então, triturado com 2:1 de hexanos/éter dietílico (2x) para fornecer o composto do título como um sólido branco (55 mg, 83%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (br s, 3H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 1H), 2,05 – 1,67 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

ETAPA 4. 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE METILA (ISÔMERO ÚNICO)



[01096] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 8, Etapa 5, que substitui o segundo enantiômero de eluição de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (do Exemplo 64, Etapa 1) por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 395,1; encontrou 395,1.

ETAPA 5. ÁCIDO 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXÍLICO (ISÔMERO ÚNICO)



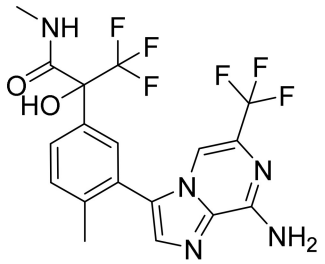
[01097] O composto do título foi sintetizado de acordo com um procedimento experimental análogo ao Exemplo 81, Etapa 8, que substitui 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila (isômero único da Etapa 4) por 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila. LCMS para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 381,1; encontrou 381,1.

ETAPA 6. ÁCIDO ((1S)-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDO)(CICLOBUTIL)METIL)BORÔNICO

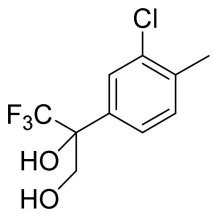
[01098] Um frasco de 1 dracma foi carregado com ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (15 mg, 0,039 mmol) (isômero único da Etapa 5), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (15 mg, 0,039 mmol), e cloridrato de (S)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamina (12 mg, 0,047 mmol) (da Etapa 3). N,N-dimetilformamida (0,40 ml) e N,N-diisopropiletilamina (20 µl, 0,12 mmol) foram adicionados consecutivamente. A mistura de reação foi agitada em rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com MeCN/H_2O e filtrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 6,5, 44 a 59% de MeCN/98 mM de NH_4OAc (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu frações que contêm o intermediário de éster de boronato desejado. Estas frações foram combinadas e concentradas para remover MeCN, e a mistura aquosa resultante foi extraída com EtOAc (3x). As

camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas para fornecer um resíduo (12 mg). A uma mistura deste resíduo e ácido (2-metilpropil)borônico (16 mg, 0,16 mmol) em 1:1 de pentano/metanol (420 µl) foi adicionado HCl a 1,0 N (42 µl, 0,042 mmol). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 23 h em rt. A mistura de reação foi concentrada e, então, diluída com MeOH/água. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 6,5, 28 a 47% de MeCN/98 mM de NH_4OAc (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido branco (3,2 mg, 16%). RMN de ^1H (400 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) δ 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,94 – 1,55 (m, 9H). RMN de ^{19}F (376 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) δ -79,76. LCMS para $C_{22}H_{26}BF_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 492,2; encontrou 492,2.

EXEMPLO 118. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-METILPROPANAMIDA



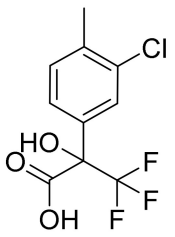
ETAPA 1. 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUOROPROPANO-1,2-DIOL (ISÔMERO ÚNICO)



[01099] A uma suspensão da mistura de AD-α (54 g, 120 mmol) em água (100 ml) a 0 °C foi adicionada uma solução de 2-cloro-1-metil-4-

(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (8,6 g, 39 mmol) (do Exemplo 66, Etapa 2) em t-BuOH (100 ml). A mistura foi, então, agitada a 6 °C por 46 horas. A reação foi resfriada em um banho de gelo até 0 °C, e sulfito de sódio (18 g) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. terc-butanol foi removido em vácuo e a mistura aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e o solvente foi removido em vácuo. Purificação por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 40% de EtOAc em hexanos forneceu o produto em escala como um óleo incolor (8,7 g, 88%). A purificação subsequente por meio de HPLC preparatória quiral em uma coluna Phenomenx Lux Amylose-1 (5% de EtOH/hexanos, 20 ml/min) forneceu o composto do título, que foi adicionalmente enriquecido (>98:2 er) no primeiro enantiômero de eluição (t_R = 19,3 min). Devido ao uso da mistura de AD-α, acredita-se que o composto do título foi predominantemente o (S)-enantiômero (para razão estereoquímica, vida supra). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (dd, J = 7,1, 6,3 Hz, 1H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,25 (s).

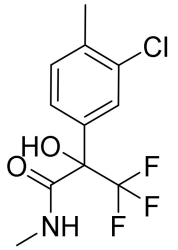
ETAPA 2. ÁCIDO 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANOICO



[01100] A uma mistura de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (isômero único) (0,40 g, 1,6 mmol) (da Etapa 1), bicarbonato de sódio (0,14 g, 1,6 mmol), e 5% de platina em carbo-

no (0,31 g, 0,079 mmol) em água (11,2 ml) foi adicionada uma gota de concentrado antiespuma A (Aldrich A5633). A mistura foi, então, aquecida a 75 °C por 2,5 d enquanto ar foi borbulhado através da mistura de reação. Após resfriar até rt, a mistura de reação foi diluída com água e filtrada através de Celite®. O Celite® foi enxaguado com água (3x), e o filtrado combinado foi acidificado até pH 2 por meio de lenta adição de H_2SO_4 a 1 N. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,36 g, 79%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -75,31. LCMS para $C_{10}H_7ClF_3O_3$ $(M-H)^-$: m/z calculado = 267,0; encontrou 267,0.

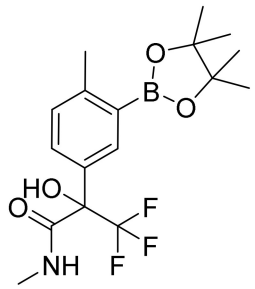
ETAPA 3. 2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-METILPROPANAMIDA



[01101] A uma suspensão de ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (0,11 g, 0,398 mmol) (da Etapa 4) em DCM (3,6 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,070 ml, 0,80 mmol) e uma gota de DMF. A mistura de reação foi agitada por 2 h, enquanto isso foi lentamente aquecida até rt. Metilamina (1,0 ml, 12 mmol, 40% em peso em água) foi adicionada gota a gota, e a mistura de reação bifásica foi agitada por 3 h em rt. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml), e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secas sobre $MgSO_4$ e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (1 a 20% de MTBE/DCM) forneceu o composto do título como

um sólido amarelo-claro (94 mg, 84%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,90 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74,48. LCMS para $C_{11}H_{12}ClF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 282,0; encontrou 282,0.

ETAPA 4. 3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-METIL-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANAMIDA



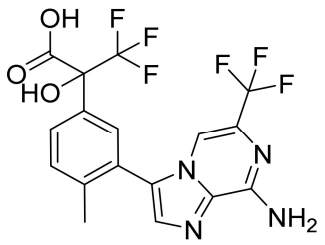
[01102] Uma mistura de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-metilpropanamida (42 mg, 0,15 mmol) (da Etapa 5), bis(pinacolato)diboro (110 mg, 0,45 mmol), acetato de potássio (88 mg, 0,90 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (11 mg, 0,012 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (23 mg, 0,048 mmol) (Aldrich 638064) em 1,4-dioxano (1,2 ml) foi desgaseificada com N_2 por 3 min e, então, aquecida a 120 °C por 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (1 a 100% de MTBE/hexanos) forneceu um resíduo vermelho e marrom (39 mg). Este material avançou sem purificação adicional. LCMS para $C_{17}H_{24}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 374,2; encontrou 374,1.

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-METILPROPANAMIDA

[01103] Um frasco de 1 dracma foi carregado com 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (14 mg, 0,050 mmol),

3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-metil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (19 mg, 0,050 mmol) (da Etapa 6), e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (8,14 mg, 9,96 µmol). Tetra-hidrofurano (0,80 ml) e K_2CO_3 aquoso (0,10 ml, 0,10 mmol, 1,0 M) foram então adicionados. A mistura de reação foi desgaseificada por 4 min com N_2 e, então, aquecida a 80 °C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com MeOH/água e filtrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2,37 a 49% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) e, depois, repurificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 28 a 41% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido esbranquiçado (3,3 mg, 15%). Devido ao uso da mistura de AD-α na Etapa 1, acredita-se que o composto do título foi enriquecido (>98:2 er) no enantiômero (S) (para razão estereoquímica, vida supra), (S)-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-metilpropanamida. LCMS para $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 448,1; encontrou 448,1.

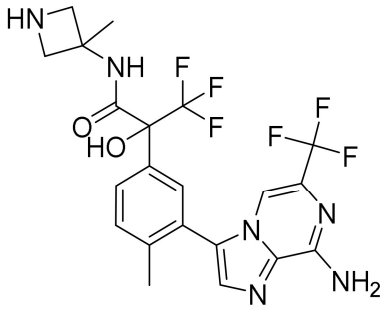
EXEMPLO 120. ÁCIDO 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANOICO (SAL DE AMÔNIA)



[01104] Uma suspensão de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,25 g, 0,58 mmol) (enantiômero único, do Exemplo 82, Etapa 6) em HCl a 12 N (2,1 ml) foi agitada a 80 °C por

30 min. Água (1 ml) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 1,5 h. 1,4-Dioxano (1,0 ml) e HCl a 12 N adicional (1,0 ml) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada por 20 h a 80 °C. A mistura de reação foi, então, concentrada. Os sólidos resultantes foram divididos entre água (20 ml) e 3:1 de $CHCl_3$/iPrOH (20 ml). A camada orgânica foi removida, e a camada aquosa foi extraída com 3:1 de $CHCl_3$/iPrOH (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 e concentrado para fornecer ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico como um sólido vermelho e marrom (0,27 g, rendimento de 83%, pureza de 77%). Uma porção deste material (8,4 mg) foi purificada por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 16 a 30% de MeCN/0,1% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,5 mg, 40%). LCMS para $C_{17}H_{13}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 435,1; encontrou 435,0.

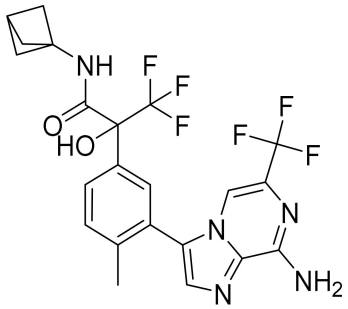
EXEMPLO 128. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-(3-METILAZETIDIN-3-IL)PROPANAMIDA



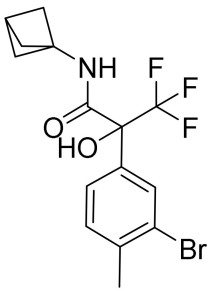
[01105] A uma suspensão de ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (20 mg, 0,046 mmol) (do Exemplo 120**)** em CH_2Cl_2 (0,72 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (46 µl, 0,092 mmol,

2,0 M em CH_2Cl_2) e uma gota de N,N-dimetilformamida. A mistura de reação foi agitada por 2 h, enquanto isso o banho a 0 °C aqueceu lentamente até rt. Uma solução de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina (130 mg, 0,69 mmol) (Advanced ChemBlocks, C-2457) em CH_2Cl_2 (0,25 ml) foi adicionada gota a gota. O banho foi removido, e a mistura de reação foi agitada por 2 h em rt. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo resultante dissolvido em TFA (0,36 ml). Após agitação por 1 h em rt, a mistura de reação foi adicionada gota a gota em MeOH. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 30 a 42% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um resíduo amarelo (2,4 mg, 8,5%). LCMS para $C_{21}H_{21}F_6N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 503,2; encontrou 503,1.

EXEMPLO 129. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-N-(BICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA



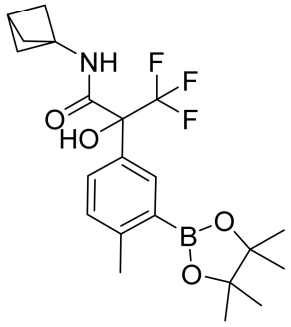
ETAPA 1. N-(BICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)-2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA



[01106] Um frasco de micro-ondas foi carregado com 2-(3-bromo-4-

metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etila (53 mg, 0,16 mmol) (enantiômero único do Exemplo 82, Etapa 3) e cloridrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina (93 mg, 0,78 mmol). O frasco foi colocado sob nitrogênio e, então, tetra-hidrofurano (1,3 ml) e trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) foram adicionados. O frasco foi colocado em banho a 0 °C, e trimetilalumínio (0,39 ml, 0,78 mmol, 2 M em tolueno) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até rt. O frasco foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C. Após aquecer por 15 min, a mistura de reação foi levemente resfriada e ventilada para aliviar pressão. A mistura de reação foi, então, aquecida por 2,5 h a 80 °C. O aquecimento foi interrompido, e a mistura de reação saturada em rt por 2 d. A mistura de reação foi adicionada lentamente em HCl a 1 N (5,5 ml) que foi resfriado até 0 °C, que resulta em evolução de gás. A mistura aquosa foi aquecida até rt e extraída com acetato de etila (3 x 4 ml). Os produtos orgânicos combinados foram lavados com solução de $NaHCO_3$ saturada (8 ml) e salmoura (8 ml). A camada orgânica foi, então, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (1 a 4% de MeOH/CH_2Cl_2) forneceu o composto do título como um sólido branco (50 mg, 84%). LCMS para $C_{15}H_{16}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 378,0, 380,0; encontrou 378,0, 380,0.

ETAPA 2. N-(BICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANAMIDA



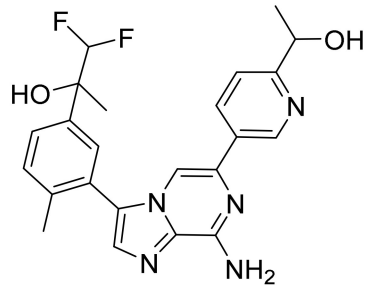
[01107] Uma mistura de N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-

metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (49 mg, 0,13 mmol), bis(pinacolato)diboro (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potássio (45 mg, 0,45 mmol), e diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) (4 mg, 5 µmol) em tetra-hidrofurano (0,50 ml) foi desgaseificada por 3 min com N_2. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 135 °C por 20 min. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®, com enxágue com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado para fornecer o composto do título como um sólido ceroso laranja. Este material foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_{21}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 426,2; encontrou 426,2.

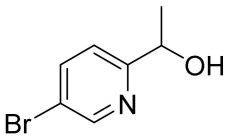
ETAPA 3. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-N-(BICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA

[01108] Uma mistura de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (14 mg, 0,050 mmol), N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (28 mg, 0,065 mmol), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (8 mg, 10 µmol), tetra-hidrofurano (0,80 ml) e K_2CO_3 (0,10 ml, 0,10 mmol, 1,0 M em água) foi desgaseificada por 5 min com N_2 e, então, aquecida a 80 °C por 15 h. A mistura de reação foi diluída com MeOH/água e filtrada. Purificação por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 2, 42 a 54% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu o composto do título como um sólido laranja e marrom (3,8 mg, 12%). LCMS para $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 500,1; encontrou 500,1.

EXEMPLO 136. 2-(3-(8-AMINO-6-(6-(1-HIDROXIETIL)PIRIDIN-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO ÚNICO)

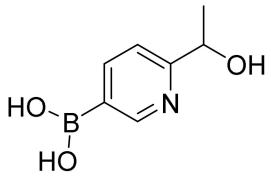


ETAPA 1. 1-(5-BROMOPIRIDIN-2-IL)ETAN-1-OL (ISÔMERO ÚNICO)



[01109] Em um frasco de fundo redondo de 200 ml, 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ona (20 g, 0,10 mol) e RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (0,64 g, 1,0 mmol) (Aldrich, 703915) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (0,10 l). Uma solução pré-misturada de ácido fórmico (17 ml, 0,43 mol) em trietilamina (35 ml, 0,25 mol) foi adicionada na mistura de reação. Após agitação em rt de um dia para o outro, a mistura resultante foi diluída com CH_2Cl_2 e despejada em solução de Na_2HCO_3 aquosa saturada (400 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel forneceu o produto como um óleo amarelo (20 g, rendimento de 97%, ee de 80%). Purificação adicional por meio de HPLC preparatória quiral em uma coluna de Phenomenx Lux Amylose-1 (3% de EtOH/hexanos, 20 ml/min) forneceu o composto do título como um isômero único, o primeiro enantiômero de eluição (t_R = 3 min). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,61 (m, 1H), 3,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

ETAPA 2. ÁCIDO (6-(1-HIDROXIETIL)PIRIDIN-3-IL)BORÔNICO (ISÔMERO ÚNICO)



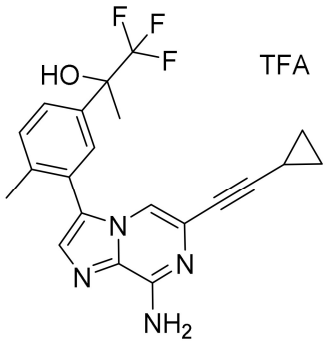
[01110] Uma mistura de 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (0,50 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,75 g, 2,97 mmol), acetato de potássio (0,73 g, 7,4 mmol), e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,081 g, 0,099 mmol) em tetra-hidrofurano (6,5 ml) foi desgaseificada brevemente com N_2. A mistura foi, então, aquecida a 140 °C em um micro-ondas por 30 min. A mistura de reação foi diluída com tetra-hidrofurano e filtrada através de Celite®, com enxágue com tetra-hidrofurano. O filtrado foi concentrado por meio de evaporação giratória e, então, colocado sob vácuo alto por 1 h para fornecer o composto do título como um óleo marrom, que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS para $C_7H_{11}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 168,1; encontrou 168,1.

ETAPA 3. 2-(3-(8-AMINO-6-(6-(1-HIDROXIETIL)PIRIDIN-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL (ISÔMERO ÚNICO)

[01111] Um frasco de fundo redondo de 50 ml de 3 gargalos foi carregado com 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,54 g, 1,2 mmol) (do Exemplo 29, Etapa 3) e [1,1′-bis(di-ciclo-hexilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,092 g, 0,12 mmol). Uma solução de ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borônico (da Etapa 2) em tetra-hidrofurano (9,4 ml) e, então, 1,0 M de K_2CO_3 (3,1 ml, 3,1 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se N_2 através da mistura por 5 min e, então, aquecida em refluxo de um dia para o outro. Após resfriar até rt, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (15 ml) e lavada com água (15 ml) e salmoura (15 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada por meio de evaporação giratória. O óleo mar-

rom resultante foi, então, colocado sob vácuo alto por 1 h para fornecer o produto bruto como um sólido espumoso marrom (1,1 g). Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (3 a 25% de EtOH/CH_2Cl_2) e purificação subsequente por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (pH = 10, 26 a 31% de MeCN/0,15% de NH_4OH (aquoso) durante 5 min, 60 ml/min) forneceu frações que contêm o produto desejado, que foram combinadas e concentradas. A mistura aquosa resultante foi extraída com EtOAc (2 x 300 ml). Os extratos combinados foram secos com Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,26 g, 49%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (br s, 2H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) -128,9 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,6 (dd, J = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 440,2; encontrou 440,4.

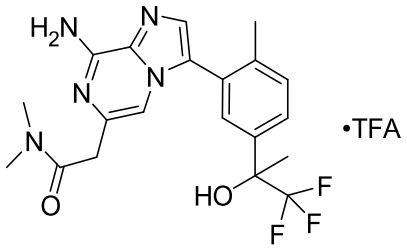
EXEMPLO 162. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(CICLOPROPILETINIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



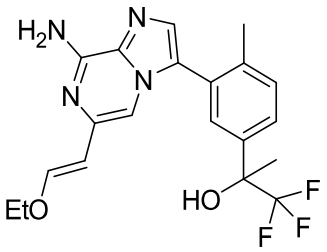
[01112] Uma mistura de etinilciclopropano (0,031 ml, 0,36 mmol), 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (15 mg, 0,036 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (6 mg, 5 μmol),

iodeto de cobre(I) (2 mg, 10 µmol), e trietilamina (0,050 ml, 0,36 mmol) em DMF (0,5 ml) foi aquecida a 80 °C em um frasco vedado de um dia para o outro. A mistura de reação bruta foi filtrada através de um coxim de Celite® e os produtos inorgânicos foram vigorosamente lavados com MeOH. O filtrado foi concentrado em vácuo e purificados por meio de HPLC preparatória em uma coluna C-18 (23 a 41% de MeCN/0,1% de TFA (aquoso) durante 12 min, 60 ml/min) para fornecer o composto do título. LCMS para $C_{21}H_{20}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 401,2; encontrou 401,2.

EXEMPLO 169. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-N,N-DIMETILACETAMIDA



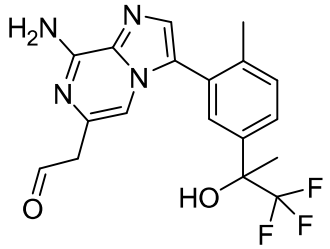
ETAPA 1. (E)-2-(3-(8-AMINO-6-(2-ETOXIVINIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL.



[01113] Uma solução de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (400 mg, 0,96 mmol, enantiômero 2) e (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (477 mg, 2,41 mmol) em THF (12 ml) foi tratada com 1 M de carbonato de potássio aquoso (2,5 ml) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (157 mg, 0,19 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 5

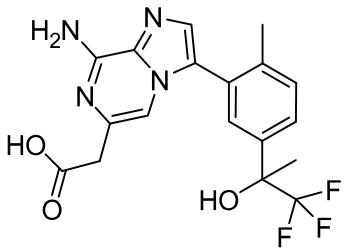
min, e agitada a 80 °C por 12 h. A mistura resultante foi diluída com MeOH e passada através de um coxim de Celite e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 100%) gerou o produto desejado (250 mg, 0,61 mmol, 64%) com óleo amarelo. LCMS para $C_{20}H_{22}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 407,2; Encontrou: 407,2.

ETAPA 2. 2-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)ACETALDEÍDO.



[01114] Uma solução de (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) em THF/H_2O (1 ml/ 0,5 ml) foi tratada com 0,5 ml HCl concentrado a 0 ºC. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e arrefecida bruscamente com solução $NaHCO_3$ saturada aquosa. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 100%) gerou o produto desejado (25 mg, 0,066 mmol, 55%) com óleo amarelo. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 379,1; Encontrou: 379,2.

ETAPA 3. ÁCIDO 2-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)ACÉTICO.



[01115] Uma solução de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetaldeído (40 mg, 0,11 mmol) em t-BuOH/H_2O/2-metil-2-buteno (1 ml/0,5 ml/0,25 ml) foi tratada com $NaClO_2$ (50 mg, 0,55 mmol) e NaH_2PO_4 (50 mg, 0,42 mmol) a 0 ºC. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura resultante foi diluída com EtOAc/água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (50% a 100%) gerou o produto desejado (25 mg, 0,063 mmol, 58%) com óleo amarelo. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395,1; Encontrou: 395,2.

ETAPA 4. TRIFLUOROACETATO DE 2-(8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL)-N,N-DIMETILACETAMIDA

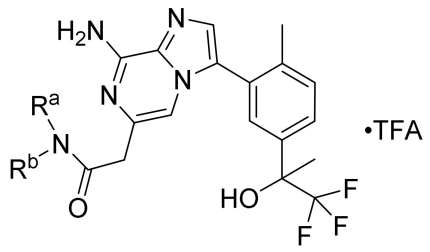
[01116] Uma solução de ácido (2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acético(20 mg, 0,051 mmol) e dimetilamina (11 mg, 0,25 mmol) em DMF/base de Hünig (1 ml/0,1 ml) foi tratada com HATU (30 mg, 0,079 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 mins antes de ser diluída com MeOH (3 ml). Após ser filtrada através de um cartucho. O filtrado foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (15 mg, 0,036 mmol, 70%) como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d,

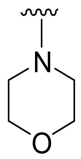
J = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (s,1H), 3,80 (s, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 422,2; Encontrou: 422,2.

EXEMPLO 173.

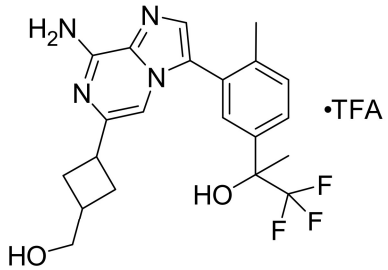
[01117] Exemplo **173** foi sintetizado de acordo com procedimentos análogos ao Exemplo **169** e os dados são listados na Tabela 18.

TABELA 18.



Exemplo nº	Nome	NR^aR^b	LCMS $[M+H]^+$
173	sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoetanona		464,2

EXEMPLO 207 A 208. TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(3-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (DIASTEREOISÔMEROS 1 A 2)



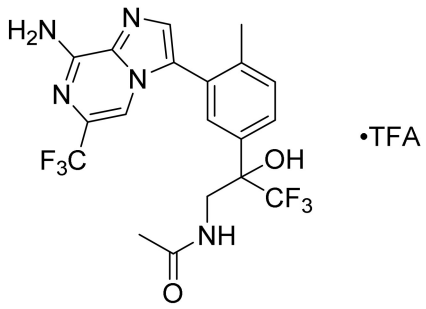
[01118] Uma solução de 3-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclobutano-1-carboxilato de etila (17 mg, 0,036 mmol) em THF (1 ml) foi tratada com $LiAlH_4$ (10 mg, 0,26 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas antes de ser diluída com MeOH (3 ml). Após ser filtrada através de um

cartucho. O filtrado foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar os produtos desejados eluídos como dois picos. O primeiro pico que eluiu (Exemplo 207, 3 mg, 0,0071 mmol, 20%) teve um tempo de retenção de 4,1 min. O segundo pico que eluiu (Exemplo 208, 4 mg, 0,0094 mmol, 26%) teve um tempo de retenção de 4,3 min.

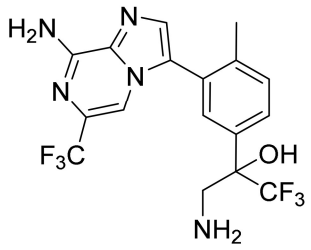
[01119] **Exemplo 207 (Diastereoisômero 1)**: LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; Encontrou: 421,2.

[01120] **Exemplo 208 (Diastereoisômero 2)**: LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421,2; Encontrou: 421,2.

EXEMPLO 211. TRIFLUOROACETATO DE N-(2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPIL)ACETAMIDA.



ETAPA 1. 3-AMINO-2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL.



[01121] Uma solução de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,06 g, 3,77 mmol) e 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (In-

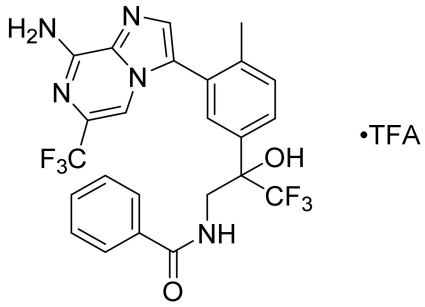
termediário 1, 1,00 g, 2,90 mmol, racêmico) em dioxano (42,6 ml) foi adicionado 1,0 M de carbonato de potássio aquoso (8,69 ml, 8,69 mmol) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,473 g, 0,579 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando-se com N_2 por 10 mins. A mistura resultante foi agitada a 100 °C por 36 h antes de ser diluída com MeOH e passada através de um coxim de Celite e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 100%) gerou o produto desejado (405 mg, 0,97 mmol, 33%) com óleo amarelo. LCMS para $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; Encontrou: 420,2.

ETAPA 2. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE N-(2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPIL)ACETAMIDA.

[01122] Uma solução de 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (5 mg, 0,012 mmol) e ácido acético (7,2 mg, 0,12 mmol) em DMF/base de Hünig (1 ml/0,1 ml) foi tratada com HATU (10 mg, 0,026 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 mins antes de ser diluída com MeOH (3 ml). Após ser filtrada através de um cartucho. O filtrado foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H),7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,97 (dd, J =14,2, 3,9 Hzm 1H), 3,73 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{18}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 462,1; Encontrou: 462,2.

EXEMPLO 212. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE N-(2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-

METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPIL)BENZAMIDA

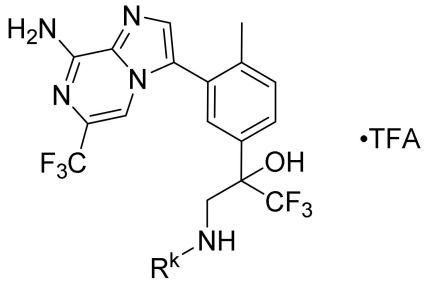


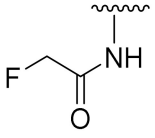
[01123] Exemplo **212** foi sintetizado de acordo com procedimentos análogos ao Exemplo **211,** que utiliza ácido benzoico como material de partida em vez de ácido acético. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71-7,37 (m, 9H), 7,12 (s, 1H), 4,22 (dd, J =14,2, 3,9 Hzm 1H), 3,92 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). LCMS para $C_{24}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 524,1; Encontrou: 524,2.

EXEMPLO 214.

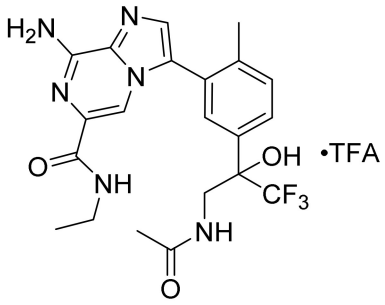
[01124] Exemplo **214** foi sintetizado de acordo com procedimentos análogos ao Exemplo **212** e os dados são listados na Tabela 19.

TABELA 19.

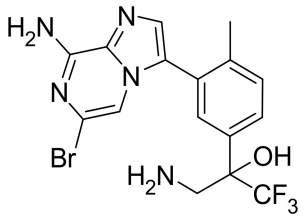


Exemplo nº	Nome	NHR^k	LCMS [M+H]$^+$
214	sal de trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-fluoroacetamida		480,2

EXEMPLO 221. TRIFLUOROACETATO DE 3-(5-(3-ACETAMIDO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-8-AMINO-N-ETILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

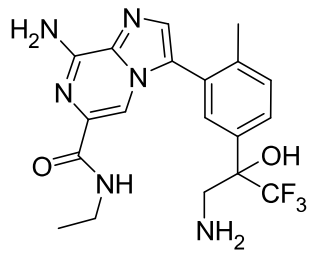


ETAPA 1. 3-AMINO-2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



[01125] Uma solução de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (305 mg, 0,90 mmol) e 3-amino-2-(3-(5-amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 0,58 mmol, racêmico) em dioxano/água (5 ml/1 ml) foi tratada com carbonato de sódio (184 mg, 1,74 mmol) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (24 mg, 0,029 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min, e agitada a 120 °C por 2,5 h. A mistura resultante foi diluída com MeOH e passada através de um coxim de Celite e concentrada. Purificação por meio de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila (que contém 5% de MeOH) em hexanos (0% a 100%) gerou o produto desejado (103 mg, 41%) como um óleo amarelo. LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 430,0; Encontrou: 430,1.

ETAPA 2. 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-ETILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



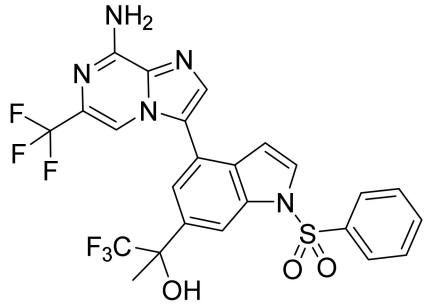
[01126] A um frasco de micro-ondas foi adicionado 3-amino-2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (103 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (47,0 mg, 0,058 mmol), etilamina (2 M em THF, 1,0 ml, 2,0 mmol), carbonato de sódio (61,1 mg, 0,58 mmol), dioxano (5 ml) e água (1 ml). O frasco foi tampado e desgaseificado com uma corrente de nitrogênio por 5 min e a solução saturada com CO borbulhando-se o gás através da mistura de reação por 10 min seguido por adição de isopropilamina adicional (2 M em THF, 0,4 ml, 0,8 mmol). A reação foi aquecida a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com metanol e passada através de um coxim de Celite®. A mistura resultante foi concentrada e purificada através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MeOH em CH_2Cl_2 (5% a 10%) para gerar o produto desejado (70 mg, 69%) como uma espuma amarela espessa. LCMS para $C_{19}H_{22}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,2; encontrou: 423,2.

ETAPA 3. TRIFLUOROACETATO DE 3-(5-(3-ACETAMIDO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-8-AMINO-N-ETILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA.

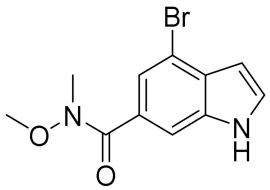
[01127] Uma solução de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (5 mg, 11,84 µmol) (racêmica) e ácido acético (20 mg, 0,33 mmol) em DMF/base de Hünig (0,5 ml/0,05 ml) foi tratada com HATU (10 mg, 26,32 µmol). A mistura resultante foi agitada por 1 h antes de ser diluída com MeOH (3 ml). Após ser filtrada através de um cartucho. O filtrado foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água

com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (2,5 mg, 45%) como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (dd, J =15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,7 Hz, 3H).; LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; encontrou: 465,2

EXEMPLO 224. 2-(4-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-1-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (RACÊMICO)



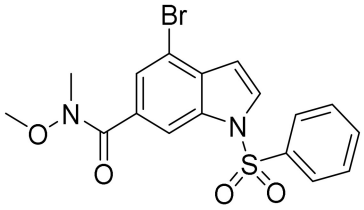
ETAPA 1. 4-BROMO-N-METÓXI-N-METIL-1H-INDOL-6-CARBOXAMIDA



[01128] Em ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (1,0 g, 4,2 mmol, Synthonix B15140), cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,45 g, 4,6 mmol) e piridina (0,84 ml, 10 mmol) em THF (21 ml) a 0 °C foi adicionado EDC (0,88 g, 4,6 mmol). Permitiu-se que a reação esquentasse até temperatura ambiente e agitasse de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado através de cromato-

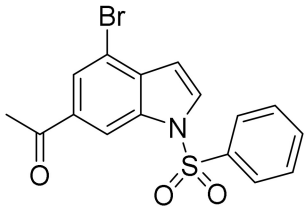
grafia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (0,15 g, 67%). LCMS para $C_{11}H_{12}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 283,0; encontrou 283,0.

ETAPA 2. 4-BROMO-N-METÓXI-N-METIL-1-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-CARBOXAMIDA



[01129] Em 4-bromo-N-metóxi-N-metil-1H-indol-6-carboxamida (0,93 g, 3,3 mmol em DMF (16,5 ml a 0 °C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 0,63 g, 16 mmol) e a reação foi agitada por 10 minutos. Cloreto de benzenossulfonila (0,47 ml, 3,6 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi despejada em água, e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (1,1 g, 80%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

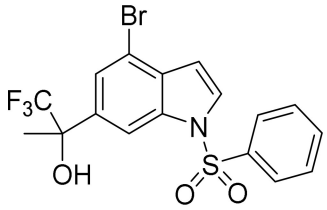
ETAPA 3. 1-(4-BROMO-1-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-IL)ETAN-1-ONA



[01130] Em 4-bromo-N-metóxi-N-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carboxamida (1,1 g, 2,7 mmol) em THF (27 ml) a 0 °C foi adicionado

brometo de metilmagnésio (3,0 M em Et_2O, 2,9 ml, 8,7 mmol). A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora, então, em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi resfriada em um banho de gelo, e foi arrefecida bruscamente através da adição de água, seguido por solução de NH_4Cl saturada. A mistura foi extraída com EtOAc (3x), e os extratos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional, rendimento teórico assumido. LCMS para $C_{16}H_{13}BrNO_3S$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 378,0; encontrou 377,9.

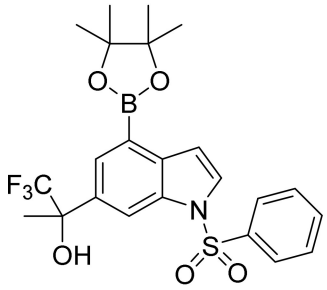
ETAPA 4. 2-(4-BROMO-1-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (RACÊMICO)



[01131] Uma solução de 1-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)etan-1-ona (0,20 g, 0,53 mmol) em THF seco (1,1 ml) foi resfriada até 0 °C, e trimetil(trifluorometil)silano (0,11 ml, 0,74 mmol, Combi Blocks QA-3660) foi adicionado. A solução foi tratada com uma quantidade catalítica de TBAF (1,0 M em THF, 0,026 ml, 0,026 mmol) a 0 °C. Após 5 minutos, o banho de gelo foi removido, e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi novamente resfriada até 0 °C, e trimetil(trifluorometil)silano (0,11 ml, 0,74 mmol) e TBAF (1,0 M em THF, 0,026 ml, 0,026 mmol) foram adicionados. Após 5 minutos, o banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada durante três noites. Água foi adicionada, e a reação foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi, então, extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos, para fornecer o com-

posto do título (0,15 g, 63%). LCMS para $C_{17}H_{14}BrF_3NO_3S$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 448,0; encontrou 447,9.

ETAPA 5. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(1-(FENILSULFONIL)-4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-1H-INDOL-6-IL)PROPAN-2-OL (RACÊMICO)



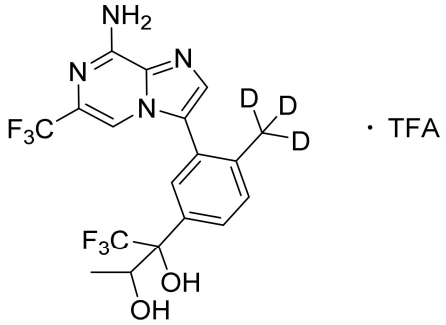
[01132] Uma mistura desgaseificada de 2-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,15 g, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,10 g, 0,40 mmol), acetato de potássio (0,11 g, 1,1 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (9,4 mg, 0,013 mmol) em THF (1,2 ml) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120 °C por 1,5 horas, então, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com água, e extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado através de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (0,11 g, 67%). LCMS para $C_{23}H_{25}BF_3NO_5S$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 496,2; encontrou 496,1.

ETAPA 6. 2-(4-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-1-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (RACÊMICO)

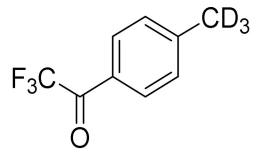
[01133] Um frasco de micro-ondas foi carregado com 1,1,1-trifluoro-2-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)propan-2-ol (0,030 g, 0,061 mmol), 3-bromo-6-

(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (26 mg, 0,091 mmol, Exemplo 4, Etapa 6) e THF (2,0 ml). Na solução foi adicionada solução de K_2CO_3 aquosa (1,0 M, 0,24 ml, 0,24 mmol). A mistura de reação foi borbulhada com N_2, e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (9,9 mg, 0,012 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi borbulhada com N_2, e foi aquecida no micro-ondas até 120 °C por 50 minutos. Uma alíquota da mistura de reação foi purificada por meio de purificações de HPLC-MS preparatória sequenciais (pH = 2, seguido por repurificação em pH = 6,5) para fornecer o composto do título (5,0 mg, 14%). LCMS para $C_{24}H_{18}F_6N_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z calculado = 570,1; encontrou 570,1. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 6,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -70,04 (s), -82,17 (s).

EXEMPLO 233. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROBUTANO-2,3-DIOL (DIASTEREOISÔMERO ÚNICO, RACÊMICO)



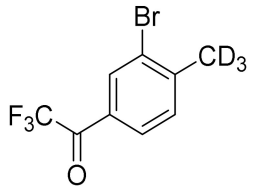
ETAPA 1. 2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-(METIL-D_3)FENIL)ETAN-1-ONA



[01134] 1,4-dibromobenzeno (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) em THF

(94 ml) e Et_2O (94 ml) a -78 °C foi tratado gota a gota com n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 26,5 ml, 42,4 mmol). 2,2,2-trifluoroacetato de etila (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich T5521) foi, então, adicionado, e a reação foi agitada por 30 minutos. Uma porção adicional de n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 26,5 ml, 42,4 mmol) foi adicionada, e após agitação por 10 minutos, iodometano-d_3 (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich 176036) foi adicionado. Após agitação por 30 minutos, uma solução pré-resfriada de HCl concentrado (12,5 ml) em EtOH (6,25 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi, então, despejada em HCl a 2,0 N (250 ml). As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada, para fornecer o composto do título (7,2 g, 89%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,33 (s).

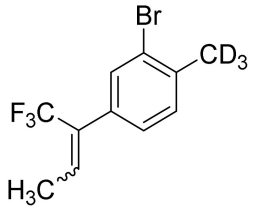
ETAPA 2. 1-(3-BROMO-4-(METIL-D_3)FENIL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-ONA



[01135] Uma solução de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona (7,20 g, 37,7 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml) foi adicionada lentamente gota a gota a uma mistura de $AlCl_3$ (11,0 g, 82,9 mmol) em 1,2-dicloroetano (25 ml). A mistura de reação foi, então, aquecida a 35 °C por 5 minutos. Bromo (1,94 ml, 37,7 mmol) foi, então, adicionado gota a gota na mistura aquecida. A reação foi agitada a 35 °C por 1,5 horas, então, a 45 °C por 7 horas. Mediante resfriamento até temperatura ambiente, a reação foi arrefecida bruscamente despejando-se lentamente a mistura de reação em uma mistura de DCM fria com gelo e HCl a 1,0 N. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de $NaHCO_3$ saturada, lavados com salmoura, secos

sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer o composto do título (9,9 g, 98%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71,50 (s).

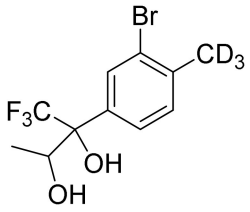
ETAPA 3. (E)- E (Z)-2-BROMO-1-(METIL-D_3)-4-(1,1,1-TRIFLUOROBUT-2-EN-2-IL)BENZENO



[01136] Brometo de etiltrifenilfosfônio (0,86 g, 2,3 mmol) foi suspenso em THF (4,1 ml) e a mistura foi resfriada até 0 °C. n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 1,4 ml, 2,2 mmol) foi adicionado gota a gota, e a reação foi agitada por 20 minutos. Uma solução de 1-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (0,50 g, 1,9 mmol) em THF (2,0 ml) foi adicionada gota a gota, e o banho de resfriamento foi removido. Permitiu-se que a mistura esquentasse até temperatura ambiente, e agitasse por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água, e foi extraída com DCM (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com 100% de hexanos, para fornecer o composto do título como uma mistura de 1,3: 1 de isômeros de olefina (0,51 g, 98%). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H, isômero principal), 7,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H, isômero menor), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H, isômero menor), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H, isômero principal), 7,17 – 7,13 (m, 1H, isômero principal), 7,11 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H, isômero menor), 6,60 – 6,52 (m, 1H, isômero menor), 6,19 – 6,11 (m, 1H, isômero principal), 2,05 (dq, J = 7,5, 3,0 Hz, 3H, isômero principal), 1,70 (dq, J = 7,3, 2,6 Hz, 3H, isômero menor).

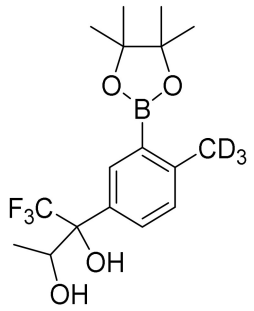
ETAPA 4. 2-(3-BROMO-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROBUTANO-2,3-DIOL (DOIS DIASTEREOISÔMEROS

ISOLADOS, CADA UM COMO RACEMATO)



[01137] A uma solução de 2-bromo-1-(metil-d_3)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benzeno (0,50 g, 1,8 mmol, uma mistura de isômeros (E) e (Z) da Etapa 3) em acetona (6,0 ml) e água (6,0 ml) foi adicionado N-óxido de N-metilmorfolina (0,27 g, 2,3 mmol), tetróxido de ósmio (4% em água, 0,68 ml, 0,11 mmol), e metanossulfonamida (0,17 g, 1,8 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura de meio ambiente de um dia para o outro, então, a 50 °C por 4,5 horas, então, a 60 °C por 1,5 horas, então, em temperatura de meio ambiente novamente de um dia para o outro. Um isômero de olefina foi reagido em uma taxa mais lenta do o outro e foi incompletamente consumido. A mistura de reação foi filtrada, através de Celite®, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. Purificação por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 30% de EtOAc em hexanos, forneceu separação parcial dos diastereoisômeros. Pico 1 (primeiro diastereoisômero para eluir): 40 mg, Pico 2 (segundo diastereoisômero para eluir): 180 mg. Frações misturadas agrupadas: 150 mg. Rendimento total: 370 mg, 66%. Pico 1 foi usado na Etapa 5.

ETAPA 5. 1,1,1-TRIFLUORO-2-(4-(METIL-D_3)-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)BUTANO-2,3-DIOL (DIASTEREOISÔMERO ÚNICO, RACÊMICO)



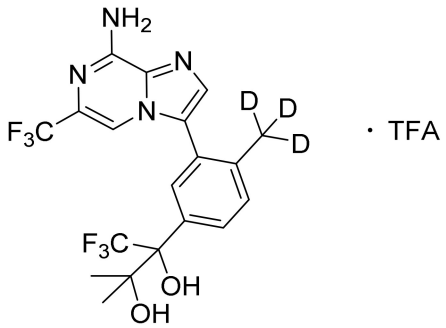
[01138] Uma mistura de 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (0,040 g, 0,13 mmol, Pico 1 da Etapa 4), bis(pinacolato)diboro (58 mg, 0,23 mmol), acetato de potássio (37 mg, 0,38 mmol) e cloreto de paládio de trifenilfosfino (5,3 mg, 7,6 µmol) em THF (0,8 ml) foi aquecida em um frasco vedado em um banho de óleo mantido a 120 °C por 2 horas, então, a mistura de reação foi aquecida a 70 °C de um dia para o outro. Mediante resfriamento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, filtrada, através de Celite®, e o filtrado foi concentrado. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que elui com um gradiente de 0 a 20% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (0,030 g, 65%). LCMS calculada para $C_{17}H_{25}D_3BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 381,2, encontrou: 381,2.

ETAPA 6. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROBUTANO-2,3-DIOL (DIASTEREOISÔMERO ÚNICO, RACÊMICO)

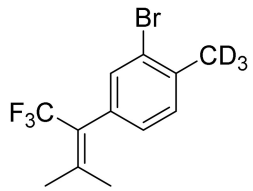
[01139] Uma mistura de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (0,030 g, 0,083 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (23 mg, 0,083 mmol, Exemplo 4, Etapa 6) e aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (14 mg, 0,017 mmol) em THF (0,5 ml) e solução de K_2CO_3 aquosa (1,0 M, 0,25 ml, 0,25 mmol) foi desgaseificada borbulhando-se com N_2. A mistura de reação foi aquecida a 120 °Cno micro-ondas por 35 minutos. Uma porção adicio-

nal de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4,6 mg, 0,017 mmol) foi adicionada, e a reação foi aquecida a 120 °Cno micro-ondas por 15 minutos. Mediante resfriamento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com MeCN e MeOH, e purificada por meio de HPLC-MS preparatória (pH = 2) para fornecer o composto do título (7,7 mg, 17%). LCMS calculada para $C_{18}H_{14}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 438,1, encontrou: 438,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -67,05 (s), -72,49 (s), -74,42 (s).

EXEMPLO 235. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-3-METILBUTANO-2,3-DIOL (RACÊMICO)

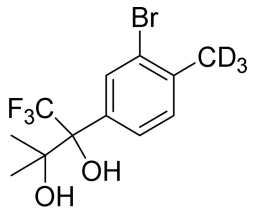


ETAPA 1. 2-BROMO-1-(METIL-D_3)-4-(1,1,1-TRIFLUORO-3-METILBUT-2-EN-2-IL)BENZENO



[01140] O procedimento do Exemplo **233**, Etapa 3, foi seguido, com o uso de iodeto de isopropiltrifenilfosfônio em vez de brometo de etiltrifenilfosfônio, para fornecer o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 2,5 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 2,3 Hz, 3H).

ETAPA 2. 2-(3-BROMO-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-3-METILBUTANO-2,3-DIOL (RACÊMICO)



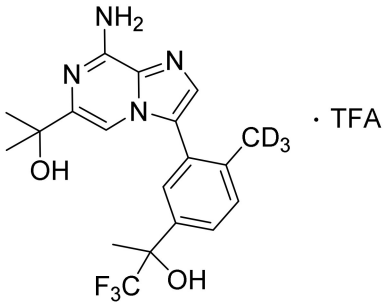
[01141] A uma solução de 2-bromo-1-(metil-d_3)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benzeno (190 mg, 0,64 mmol) em acetona (3,0 ml) e água (3,0 ml) foi adicionado N-óxido de N-metilmorfolina (160 mg, 1,4 mmol), seguido por tetróxido de ósmio (4% em água, 0,64 ml, 0,10 mmol), e metanosulfonamida (120 mg, 1,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C em um frasco vedado por 5 horas. Mediante resfriamento até temperatura de meio ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O produto foi purificado por meio de cromatografia rápida, que eluiu com um gradiente de 0 a 30% de EtOAc em hexanos, para fornecer o composto do título (67 mg, 32%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,63 (q, J = 1,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -70,81 (s).

ETAPA 3. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUORO-3-METILBUTANO-2,3-DIOL (RACÊMICO)

[01142] O procedimento do Exemplo **233**, Etapas 5 e 6 foram seguidas, com o uso de 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (racêmico) em vez de 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol. LCMS calculada para $C_{19}H_{16}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 452,2, encontrou: 452,2. RMN de ^{1}H

(400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -69,90 (s), -70,50 (s), -77,28 (s).

EXEMPLO 253. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 2-(3-(8-AMINO-6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL (ENANTIÔMERO ÚNICO)



· TFA

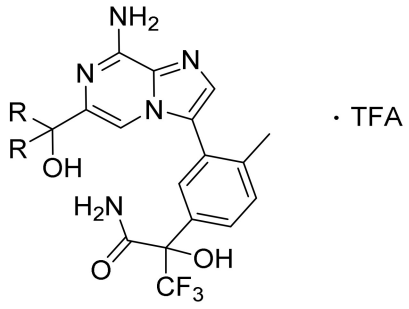
[01143] Em 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila (0,020 g, 0,050 mmol, do Exemplo 81, Etapa 7) em THF (1,0 ml) a 0 °C foi adicionado brometo de metilmagnésio (3,0 M em éter dietílico, 0,12 ml, 0,35 mmol). Após 1,5 h a 0 °C, a reação foi arrefecida bruscamente através da adição gota a gota de água (1,0 ml). A mistura de reação foi diluída com MeOH e foi filtrada. Purificação por meio de HPLC-MS preparatória (pH = 2) forneceu o composto do título (9,0 mg, 35%). LCMS calculada para $C_{19}H_{19}D_3F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 398,2, encontrou: 398,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,23 (s), -79,75 (s).

EXEMPLO 255.

[01144] Exemplo **255** foi sintetizado de acordo com procedimentos análogos àqueles no Exemplo **253**, com o uso de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de etila (Exemplo **288**),

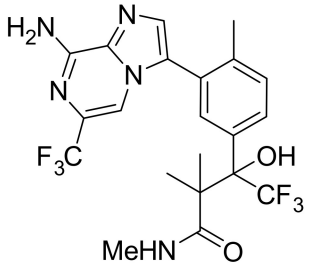
Etapa 1)) em vez de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila como material de partida, e o reagente de Grignard apropriado. Os dados estão listados na Tabela 20.

TABELA 20.

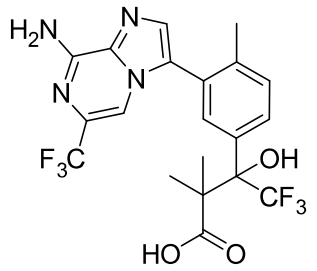


Exemplo nº	Nome	R	LCMS $[M+H]^+$
255	sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (enantiômero único)	Me	424,2

EXEMPLO 262. 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDRÓXI-N,2,2-TRIMETILBUTANAMIDA



ETAPA 1. ÁCIDO 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDRÓXI-2,2-DIMETILBUTANOICO



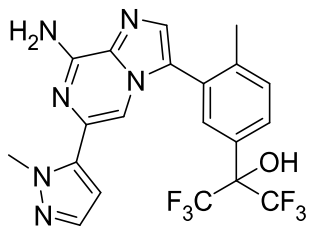
[01145] Uma solução de 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-2,2-dimetilbutanoato de metila (0,261 g, 0,532 mmol) em metanol (1,77 ml) e tetra-hidrofurano (1,77 ml) a 0 °C foi tratada com 1,0 M de hidróxido de sódio em água (1,60 ml, 1,60 mmol) gota a gota e agitada em RT por 20 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C, diluída com 1,0 M de HCl (2,13 ml, 2,13 mmol), água (15 ml) e salmoura (15 ml), e extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o produto desejado (0,247 g, 97,2%) como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477,1; Encontrou: 477,1.

ETAPA 2. 3-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDRÓXI-N,2,2-TRIMETILBUTANAMIDA

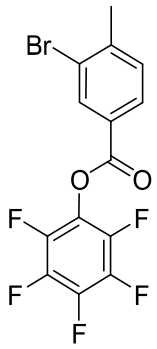
[01146] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 76, Etapa 2, com o uso de ácido 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-2,2-dimetilbutanoico no lugar de ácido 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico como o material de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 – 8,05 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). LCMS para $C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 490,1; Encontrou: 490,1.

EXEMPLO 264. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-

IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROPROPAN-2-OL

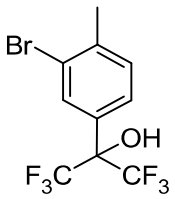


ETAPA 1. 3-BROMO-4-METILBENZOATO DE PERFLUOROFENILA



[01147] Uma solução de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (0,750 g, 3,49 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] em tetra-hidrofurano (12,9 ml) foi tratado com 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (0,719 g, 3,91 mmol) seguido por N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (0,813 g, 3,94 mmol) e agitada em RT por 14 h. A mistura de reação foi filtrada para remover os sólidos que foram lavados com tetra-hidrofurano. O filtrado foi concentrado em um sólido bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 30%) gerou o produto desejado (1,29 g, 97,0%) como um sólido bronzeado. LCMS para $C_{14}H_7BrF_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,0, 383,0; Encontrou: 380,9, 382,9.

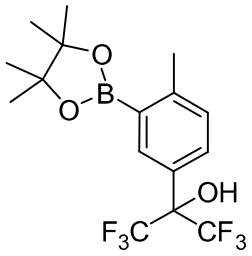
ETAPA 2. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROPROPAN-2-OL



[01148] Uma solução de 3-bromo-4-metilbenzoato de perfluorofenila (0,737 g, 1,93 mmol) em tolueno (9,67 ml) a 0 °C foi tratada com trime-

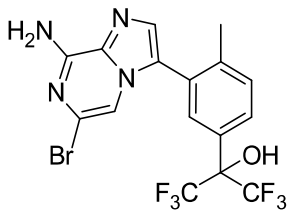
til(trifluorometil)silano (2,00 ml, 13,5 mmol) seguido por 1,0 M de fluoreto de tetrabutilamônia em tetra-hidrofurano (0,677 ml, 0,677 mmol) e agitada em RT por 17 h. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônia saturado (20 ml) e extraída com acetato de etila (40 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um sólido oleoso bronzeado. O sólido oleoso foi dissolvido em tetra-hidrofurano (9,67 ml), tratado com 6,0 M de HCl (4,83 ml, 29,0 mmol), e agitado por 14 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um sólido oleoso bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de MTBE em hexanos (0% a 50%) gerou o produto desejado (578 mg, 88,7%) como um óleo amarelo. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

ETAPA 3. 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



[01149] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, Etapa 2, com o uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol como o material de partida. LCMS para $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 385,1; Encontrou: 385,1.

ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROPROPAN-2-OL

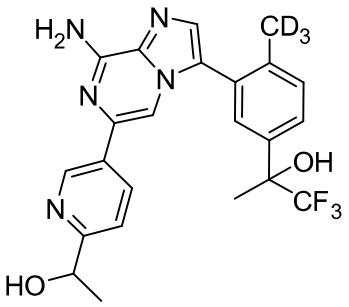


[01150] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 28, Etapa 2, com o uso de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol no lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como o material de partida. LCMS para $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,0, 471,0; Encontrou: 469,0, 471,0.

ETAPA 5. 2-(3-(8-AMINO-6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROPROPAN-2-OL

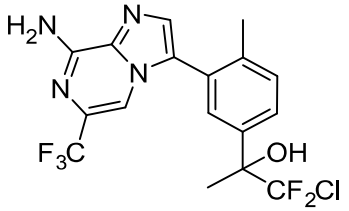
[01151] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 10 com o uso de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol no lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol no lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borônico como os materiais de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LCMS para $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 471,1; Encontrou: 471,1.

EXEMPLO 267. 2-(3-(8-AMINO-6-(6-(1-HIDROXIETIL)PIRIDIN-3-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-(METIL-D_3)FENIL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

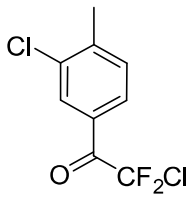


[01152] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 10 com o uso de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (do Exemplo 81, Etapa 6) no lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol e ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borônico (isômero único do Exemplo 136, Etapa 2) no lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borônico como os materiais de partida. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS para $C_{23}H_{20}D_3F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 461,2; Encontrou: 461,2.

EXEMPLO 268. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1-CLORO-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL

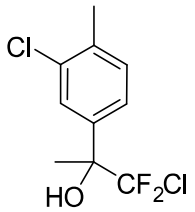


ETAPA 1. 2-CLORO-1-(3-CLORO-4-METILFENIL)-2,2-DIFLUOROETAN-1-ONA



[01153] Uma solução de 2-cloro-4-iodo-1-metilbenzeno (0,561 g, 2,22 mmol) em éter dietílico (4,94 ml) a -78 °C foi tratada com butil-lítio (2,5 M em hexanos) (0,933 ml, 2,33 mmol) e agitada a -78 °C por 30 min. A mistura de reação foi tratada com clorodifluoroacetato de etila (0,338 ml, 2,67 mmol), aquecida lentamente até 0 °C, e agitada a 0 °C por 1 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com solução de cloreto de amônia saturada a 0 °C e diluída com éter dietílico e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o produto desejado (0,45 g, 84,7%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS para $C_9H_7Cl_2F_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 239,0, 241,0; Encontrou: 239,0, 241,0.

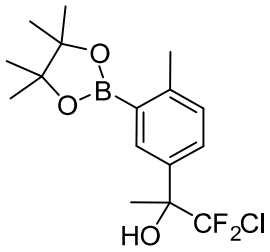
ETAPA 2. 1-CLORO-2-(3-CLORO-4-METILFENIL)-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL



[01154] Uma solução de 2-cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (0,598 g, 2,50 mmol) em tetra-hidrofurano (10,0 ml) a 0 °C foi tratada com brometo de metilmagnésio (3,0 M em éter dietílico) (1,67 ml, 5,00 mmol) gota a gota e agitada a 0 °C por 1 h. O banho de resfriamento foi removido e permitiu-se que a mistura de reação esquentasse até temperatura de meio ambiente. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e arrefecida bruscamente com cloreto de amônia saturado (30 ml) gota a gota. A mistura resultante foi diluída com água (20 ml) para dissolver todos os sólidos e extraída com éter dietílico (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar um óleo bronzeado. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de éter dietílico em hexanos (0% a 50%) gerou o

produto desejado (465 mg, 72,9%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{10}H_9Cl_2F_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 237,0, 239,0; Encontrou: 237,1, 238,9.

ETAPA 3. 1-CLORO-1,1-DIFLUORO-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPAN-2-OL



[01155] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 61, Etapa 3, com o uso de 1-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol no lugar de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol como o material de partida. LCMS para $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 347,1; Encontrou: 347,1.

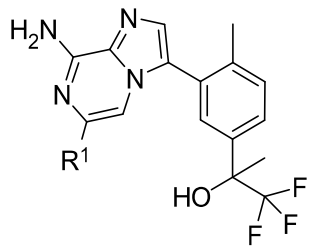
ETAPA 4. 2-(3-(8-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-1-CLORO-1,1-DIFLUOROPROPAN-2-OL

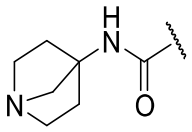
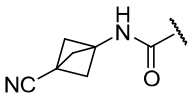
[01156] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, Etapa 7, com o uso de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina no lugar de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina e 1-cloro-1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol no lugar de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como os materiais de partida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}ClF_5N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 421,0; Encontrou: 421,0.

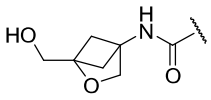
EXEMPLOS 277 A 279.

[01157] Exemplos **277 a 279** foram sintetizados de acordo com procedimentos análogos àqueles no Exemplo **283** (Método B). Os dados estão listados na Tabela 21.

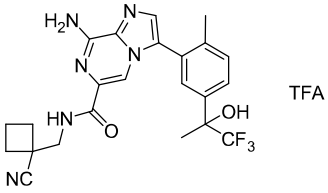
TABELA 21.



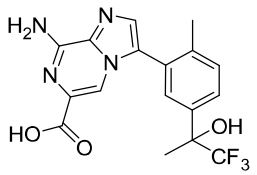
Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
277	sal de trifluoroacetato de 8-amino-N-(1-azabiciclo[2,2,1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	475,1	
278	sal de trifluoroacetato de 8-amino-N-(3-cianobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	471,1	

Exemplo nº	Nome	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
279	sal de trifluoroacetato de 8-amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	492,1	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 2H), 1,81 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).

EXEMPLO 283. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-N-((1-CIANOCICLOBUTIL)METIL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



ETAPA 1. ÁCIDO 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXÍLICO

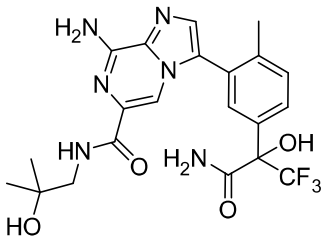


[01158] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 81, Etapa 8, com o uso de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila no lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1; Encontrou: 381,1.

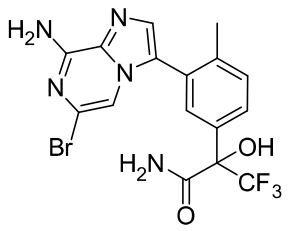
ETAPA 2. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-N-((1-CIANOCICLOBUTIL)METIL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

[01159] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 81, Etapa 9, com o uso de ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico no lugar de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico e 1-(aminometil)ciclobutano-1-carbonitrila no lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol como os materiais de partida. LCMS para $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 473,2; Encontrou: 473,1.

EXEMPLO 284. 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



ETAPA 1. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANAMIDA



[01160] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 28, Etapa 2, com o uso de 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (Exemplo 82, Etapa 5) no lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como o material de partida. LCMS para $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,0, 446,0; Encontrou: 444,1, 446,1.

ETAPA 2. 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA

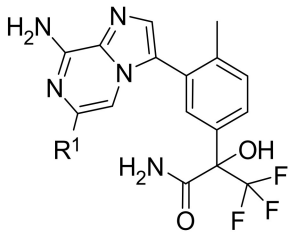
[01161] Em um frasco de micro-ondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,010 g, 0,023 mmol) e 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,020 g, 0,23 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (0,375 ml) e tratados com trietilamina (0,013 ml, 0,090 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (3,68 mg, 4,50 µmol), e desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min. O frasco foi tampado e a solução foi saturada com CO borbulhando-se o gás através da subsuperfície de reação por 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até RT, dissolvida em metanol e água DI, e passada através de um filtro de 0,45 µm. O filtrado foi purificado por meio de LCMS preparatória (Coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (6,30 mg, 58,2%)

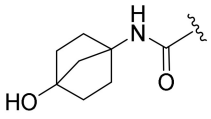
como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 – 8,02 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 3H), 7,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (br s, 2H), 3,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; Encontrou: 481,2.

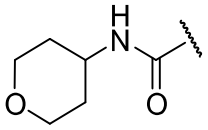
EXEMPLOS 260 E 285.

[01162] Exemplos **260** e **285** foram sintetizados de acordo com procedimentos análogos àqueles apresentados no Exemplo **284**. Os dados estão listados na Tabela 22.

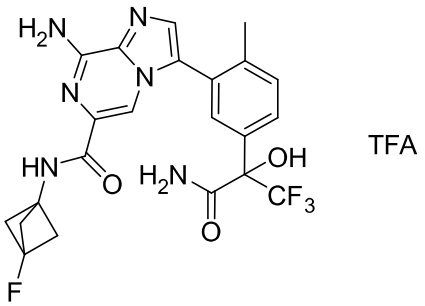
TABELA 22.



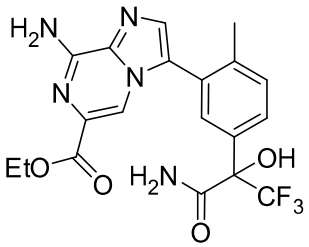
Exemplo nº	Nome	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
260	sal de trifluoroacetato de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (enantiômero único)		519,2	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,58 – 7,42 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H).

Exemplo nº	Nome	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectros de RMN
285	8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		493,2	

EXEMPLO 288. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(3-FLUOROBICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



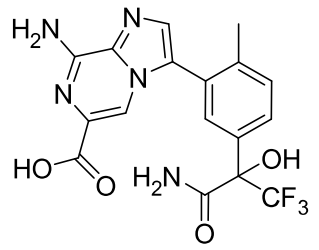
ETAPA 1. 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE ETILA



[01163] Em um frasco de micro-ondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,233 g, 0,525 mmol) (enantiômero único) foi dis-

solvido em etanol (14,0 ml) e tratado com trietilamina (0,292 ml, 2,10 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min, tratada com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,043 g, 0,052 mmol), e desgaseificada com nitrogênio por mais 5 min. O frasco foi tampado e a solução foi saturada com CO borbulhando-se o gás através da subsuperfície de reação por 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até RT, passada através de um filtro de 0,45 µm e enxaguada com metanol. O filtrado foi purificado através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 10%) para gerar o produto desejado (172 mg, 75,1%) como um sólido branco. LCMS para $C_{19}H_{19}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 438,1; Encontrou: 438,0.

ETAPA 2. ÁCIDO 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXÍLICO



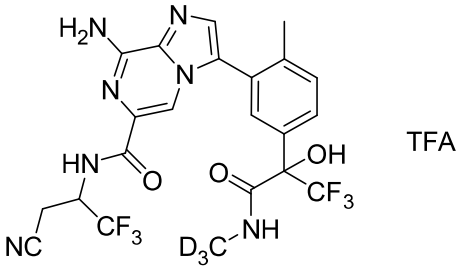
[01164] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 81, Etapa 8, com o uso de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de etila no lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{15}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 410,1; Encontrou: 410,0.

ETAPA 3. 8-AMINO-3-(5-(3-AMINO-1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-OXOPROPAN-2-IL)-2-METILFENIL)-N-(3-

FLUOROBICICLO[1,1,1]PENTAN-1-IL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA, TFA

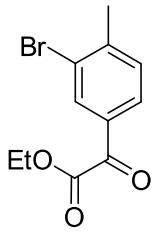
[01165] Um frasco foi carregado com HATU (6,97 mg, 0,018 mmol), ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (0,005 g, 0,012 mmol), e 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-amina, HCl (2,52 mg, 0,018 mmol) seguido por DMF (0,244 ml) e agitado a RT por 5 min. A mistura de reação foi tratada com trietilamina (5,11 µl, 0,037 mmol) e agitada em RT por 30 min. A mistura de reação foi diluída com metanol e água, e purificada por meio de LCMS preparatória (coluna XBridge® C18, que elui com um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de ácido trifluoroacético, com taxa de fluxo de 60 ml/min) para gerar o produto desejado (2,20 mg, 29,7%) como um sólido branco. LCMS para $C_{22}H_{21}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; Encontrou: 493,1.

EXEMPLO 289. SAL DE TRIFLUOROACETATO DE 8-AMINO-N-(3-CIANO-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-IL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-((METIL-D3)AMINO)-3-OXOPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA



TFA

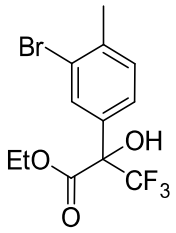
ETAPA 1. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-2-OXOACETATO DE ETILA



[01166] Um frasco de fundo redondo que contém 2-oxo-2-(p-tolil)acetato de etila (4,26 g, 22,16 mmol) [Oakwood 023031] foi resfri-

ado até 0 °C e tratado com ácido sulfúrico (11,8 ml, 222 mmol) lentamente. A mistura de reação foi mantida a 0 °C, tratada com N-bromossuccinimida (4,14 g, 23,3 mmol) em porções, e agitada a 0 °C por 1 h. Uma mistura de água (25 ml) e MTBE (25 ml) foi resfriada até 0 °C. A mistura de reação foi adicionada lentamente na mistura de água/MTBE. A camada aquosa foi separada e re-extraída com MTBE. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 10% de $Na_2S_2O_3$ e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo amarelo-claro. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 20%) gerou o produto desejado (5,71 g, 95,0%) como um óleo amarelo-claro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

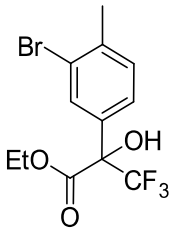
ETAPA 2. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANOATO DE ETILA



[01167] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etila (4,75 g, 17,5 mmol) em tetra-hidrofurano (35,0 ml) foi tratada com trimetil(trifluorometil)silano (3,63 ml, 24,5 mmol) seguido por carbonato de césio (2,85 g, 8,76 mmol) e agitada a 20 °C por 1 h. A mistura de reação foi filtrada para remover o carbonato de césio. O filtrado foi concentrado em um óleo que foi colocado sob vácuo por 1 h. O óleo bruto foi diluído com tetra-hidrofurano (35,0 ml), tratado com 1,0 M de fluoreto de tetrabutilamônia em tetra-hidrofurano (1,75 ml, 1,75 mmol) e água (4,10 ml), e agitado a 20 °C por 30 min. A mistura de reação foi diluída com água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e

a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para gerar um óleo amarelo-claro. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de acetato de etila em hexanos (0% a 20%) gerou o produto desejado (5,90 g, 98,7%) como um óleo amarelo-claro. LCMS para $C_{12}H_{13}BrF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 341,0, 343,0; Encontrou: 341,0, 343,0.

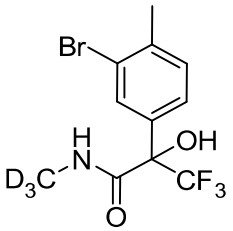
ETAPA 3. PRIMEIRO ENANTIÔMERO DE ELUIÇÃO DE 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXIPROPANOATO DE ETILA



[01168] A mistura racêmica de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etila foi separada por meio de HPLC quiral preparatória (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 mícron], que elui com 10% de etanol em hexanos, com taxa de fluxo de 20 ml/min, carregamento de ~ 81 mg em 1 ml de etanol). O primeiro enantiômero de eluição teve um tempo de retenção de 5,1 min. O segundo enantiômero de eluição teve um tempo de retenção de 6,5 min.

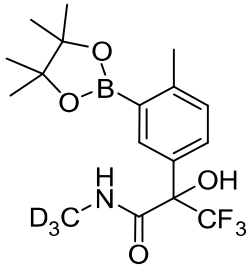
[01169] **Pico 1**: RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 2H), 4,31 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

ETAPA 4. 2-(3-BROMO-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-(METIL-D3)PROPANAMIDA



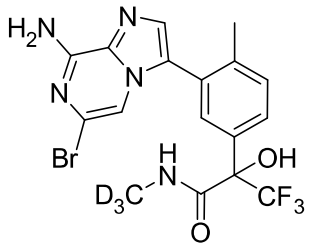
[01170] Uma solução de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etila (1,50 g, 4,40 mmol) (primeiro enantiômero de eluição da Etapa 3) e cloridrato de metan-d_3-amina (1,55 g, 22,0 mmol) em tetra-hidrofurano (36,6 ml) foi tratada com trietilamina (6,12 ml, 44,0 mmol) e resfriada até 0 °C. A mistura de reação foi tratada com 2,0 M de trimetilalumínio em tolueno (11,0 ml, 22,0 mmol) durante 5 min, agitada em RT por 2 h e, então, a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até RT e diluída com HCl a 1 N (150 ml) que foi resfriado em um banho de gelo. A mistura de reação foi aquecida até RT e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em um óleo amarelo pálido. Purificação através de cromatografia de coluna rápida com o uso de metanol em diclorometano (0% a 10%) gerou o produto desejado (1,46 g, 98,7%) como um óleo incolor. LCMS para $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329,0, 331,0; Encontrou: 329,1, 331,1.

ETAPA 5. 3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-(METIL-D3)-2-(4-METIL-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)FENIL)PROPANAMIDA



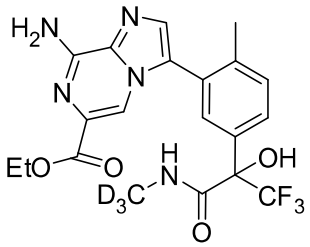
[01171] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo **1**, Etapa 5, com o uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-(metil-d3)propanamida no lugar de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{21}D_3BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 377,2; Encontrou: 377,1.

ETAPA 6. 2-(3-(8-AMINO-6-BROMOIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-3-IL)-4-METILFENIL)-3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-N-(METIL-D3)PROPANAMIDA



[01172] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo **28**, Etapa 2, com o uso de 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-(metil-d_3)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida no lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como o material de partida. LCMS para $C_{17}H_{13}D_3BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 461,1, 463,1; Encontrou: 461,0, 463,0.

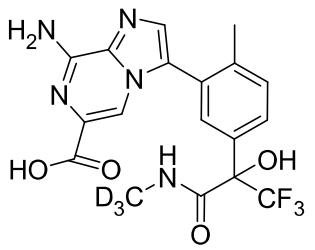
ETAPA 7. 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-((METIL-D3)AMINO)-3-OXOPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXILATO DE ETILA



[01173] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo **288**, Etapa 1, com o uso de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-N-(metil-d_3)propanamida no lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida como o material de partida. LCMS para $C_{20}H_{18}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2; Encontrou: 455,1.

ETAPA 8. ÁCIDO 8-AMINO-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-

HIDRÓXI-3-((METIL-D3)AMINO)-3-OXOPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXÍLICO



[01174] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo **81**, Etapa 8, com o uso de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-((metil-d3)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de etila no lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila como o material de partida. LCMS para $C_{18}H_{14}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 427,1; Encontrou: 427,2.

ETAPA 9. 8-AMINO-N-(3-CIANO-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-IL)-3-(2-METIL-5-(1,1,1-TRIFLUORO-2-HIDRÓXI-3-((METIL-D3)AMINO)-3-OXOPROPAN-2-IL)FENIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRAZINA-6-CARBOXAMIDA, TFA

[01175] O composto desejado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo **288**, Etapa 3, com o uso de ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-((metil-d3)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico no lugar de ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico e 3-amino-4,4,4-trifluorobutanonitrila no lugar de cloridrato de 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-amina como os materiais de partida. LCMS para $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 547,2; Encontrou: 547,2.

EXEMPLO A. ENSAIO ELISA THP-1 RPS6

[01176] Para medir a Proteína Ribossômica Fosforilada S6 (RPS6) em lisados de célula, células THP-1 (Leucemia Monocítica Aguda Hu-

mana) são adquiridas da ATCC (Manassas, VA) e mantidas em RPMI com 10% de FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para o ensaio, células THP-1 carecem de soro de um dia para o outro em RPMI, então, colocadas em placa em RPMI ($2x10^5$ células/poço em 90 µl) em placas tratadas com cultura de tecido de fundo plano de 96 poços (Corning, Corning, NY), na presença ou ausência de uma faixa de concentração de compostos de teste. Placas cobertas são incubadas por 2 horas a 37 ^{0}C, 5% de CO_2, então, tratadas com ou sem 10 nM de MCP-1(MYBioSource, San Diego, CA) por 15 minutos a 37 ^{0}C, 5% de CO_2. Placas são centrifugadas a 1600 RPM e os sobrenadantes são removidos. Células são lisadas em Tampão de Lise (Cell Signaling, Danvers, MA) com Inibidor de Protease (Calbiochem/EMD, Alemanha), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) por 30 min em gelo. Lisados de célula são congelados a -80 ^{0}C antes do teste. Os lisados são testados em ELISA Fosfo-RPS6 em Humanos/Camundongo/Rato (R&D Systems, Inc. Minn, MN). A placa é medida com o uso de um leito de microplaca (SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) definido em 450 nm com uma correção de comprimento de onda de 540. A determinação de IC_{50} é realizada adequando-se a curva de inibição percentual do inibidor contra o log da concentração de inibidor com o uso do software GraphPad Prism 5.0.

EXEMPLO B. ENSAIO DE PROXIMIDADE DE CINTILAÇÃO DE PI3K-γ

MATERIAIS

[01177] Microesferas de Cintilação de SPA YSi de [γ-^{33}P]ATP (10 mCi/ml) e Aglutinina do Germe de Trigo (WGA) foram adquiridos da Perkin–Elmer (Waltham, MA). Substrato de lipídeo quinase, 4,5-bisfosfato de D-mio-fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerila, 3-O-fosfo ligado (PIP2), CAS 204858-53-7, foi adqui-

rido da Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Proteína Humana Recombinante PI3Kγ (p110γ) foi adquirida da Life technology (Grand Island, NY). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS e CHAPS foram adquiridas da Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

[01178] A reação de quinase foi conduzida em placa branca da Greiner Bio-ona de 384 poços de poliestireno da Thermo Fisher Scientific em um volume final de 25 µl. Inibidores foram primeiro diluídos em série em DMSO e adicionados nos poços de placa antes da adição de outros componentes de reação. A concentração final de DMSO no ensaio foi de 2%. O ensaio de PI3Kγ foi conduzido em temperatura ambiente em 20 mM de MOPS, pH 6,7, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT e 0,03% de CHAPS. Reações foram iniciadas através da adição de ATP, a mistura de reação final consistiu em 20 µM de PIP2, 2 µM de ATP, 0,5 µCi de [γ-^{33}P] ATP, 13 nM de PI3Kγ. Reações foram incubadas por 120 min e terminaram pela adição de 40 µl de microesferas de SPA suspensas em tampão de arrefecimento brusco: 163 mM de fosfato de potássio, pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. A concentração final de microesferas de SPA é de 1,0 mg/ml. Após a vedação de placa, as placas foram agitadas de um dia para o outro em temperatura ambiente e centrifugaram a 1500 rpm por 10 min, a radioatividade do produto foi determinada através da contagem de oscilação em Topcount (Perkin–Elmer). A determinação de IC_{50} foi realizada adequando-se a curva de percentual da atividade de controle de solvente contra o log da concentração de inibidor com o uso do software GraphPad Prism 6.0.

EXEMPLO C. ENSAIO DE PROXIMIDADE DE CINTILAÇÃO DE PI3Kδ

MATERIAIS

[01179] Microesferas de Cintilação de SPA YSi de [γ-^{33}P]ATP (10 mCi/ml) e Aglutinina do Germe de Trigo (WGA) foram adquiridos da

Perkin–Elmer (Waltham, MA). Substrato de lipídeo quinase, 4,5-bisfosfato de D-mio-fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerila, 3-O-fosfo ligado (PIP2), CAS 204858-53-7, foi adquirido da Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Proteína Humana Recombinante PI3Kδ (p110δ/p85α) foi adquirida da Eurofins (St Charles, MO). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS e CHAPS foram adquiridas da SigmaAldrich (St. Louis, MO).

[01180] A reação de quinase foi conduzida em placa branca da Greiner Bio-ona de 384 poços de poliestireno da Thermo Fisher Scientific em um volume final de 25 µl. Inibidores foram primeiro diluídos em série em DMSO e adicionados nos poços de placa antes da adição de outros componentes de reação. A concentração final de DMSO no ensaio foi de 2%. O ensaio de PI3Kδ foi conduzido em temperatura ambiente em 20 mM de MOPS, pH 6,7, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT e 0,03% de CHAPS. Reações foram iniciadas através da adição de ATP, a mistura de reação final consistiu em 20 µM de PIP2, 2 µM de ATP, 0,5 µCi de [γ-^{33}P] ATP, 3,4 nM de PI3Kδ. Reações foram incubadas por 120 min e terminaram pela adição de 40 µl de microesferas de SPA suspensas em tampão de arrefecimento brusco: 163 mM de fosfato de potássio, pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. A concentração final de microesferas de SPA é de 1,0 mg/ml. Após a vedação de placa, as placas foram agitadas de um dia para o outro em temperatura ambiente e centrifugaram a 1500 rpm por 10 min, a radioatividade do produto foi determinada através da contagem de oscilação em Topcount (PerkinElmer). A determinação de IC_{50} foi realizada adequando-se a curva de percentual da atividade de controle de solvente contra o log da concentração de inibidor com o uso do software GraphPad Prism 6.0.

[01181] Os compostos dos Exemplos foram testados nos ensaios descritos nos Exemplos A, B e C, e tiveram os valores de IC_{50} mostra-

dos na Tabela 23.

TABELA 23.

Exemplo nº	IC_{50} de PI3Kγ (nM)	IC_{50} de PI3Kδ (nM)	IC_{50} de PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	nº
13	+	++	##
14	+	++	nº
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##

Exemplo nº	IC_{50} de PI3Kγ (nM)	IC_{50} de PI3Kδ (nM)	IC_{50} de PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	nº
34	+	+	##
35	+	+	nº
36	+	+	##
37	+	+	nº
38	+	+	nº
39	+	+	nº
40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	nº
45	+	+	##
46	+	++	nº
47	+	+	nº
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	nº
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####

Exemplo nº	IC_{50} de PI3Kγ (nM)	IC_{50} de PI3Kδ (nM)	IC_{50} de PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	nº
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	nº
70	+	+	nº
71	+	+	nº
72	+	++	nº
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	nº
83	+	++	nº
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	nº
100	+	++	##
106	+	++	##

Exemplo nº	IC_{50} de PI3Kγ (nM)	IC_{50} de PI3Kδ (nM)	IC_{50} de PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
108	+	+	nº
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	nº
120	+	++	####
128	+	+	nº
129	+	+	nº
136	+	++	nº
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	nº
208	+	+	nº
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	nº
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	nº
267	+	+	nº
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####

Exemplo nº	IC_{50} de PI3Kγ (nM)	IC_{50} de PI3Kδ (nM)	IC_{50} de PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA (nM)
284	+	++	nº
285	+	+++	##
288	+	++	nº
289	+	++	nº

+ se refere ao $IC_{50} \leq 100$ nM; ++ se refere ao $IC_{50} \leq 500$ nM; +++ se refere a um $IC_{50} < 2000$ nM; ++++ se refere a um $IC_{50} \geq 2000$ nM.

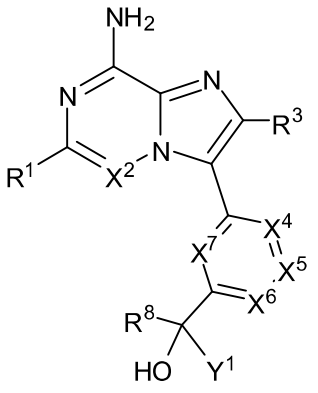
se refere ao $IC_{50} \leq 100$ nM; ## se refere ao $IC_{50} \leq 500$ nM; ### se refere ao $IC_{50} < 1000$ nM; #### se refere a um $IC_{50} \geq 1000$ nM.

- se refere aos dados não disponíveis.

[01182] Várias modificações da invenção, adicionalmente àquelas descritas no presente documento, estarão aparentes àqueles versados na técnica a partir da descrição supracitada. Tais modificações destinam-se também a serem abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas. Cada referência, inclusive todos os documentos de patente, pedidos de patente e publicações de patente, citada no presente pedido está incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

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



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

X^2 é N ou CR^2;

X^4 é N ou CR^4;

X^5 é N ou CR^5;

X^6 é N ou CR^6;

X^7 é N ou CR^7;

desde que X^4, X^5 e X^6 não sejam todos N;

Y^1 é a C_{1-6} haloalquila, em que cada halogênio é selecionado dentre F ou Cl, em que a haloalquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes Y^2 independentemente selecionados;

R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10}cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5,

$P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^1 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 substituintes R^b independentemente selecionados;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituídos R^h independentemente selecionados;

R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10}cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^8 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

ou quaisquer dois R^4, R^5, R^6 e R^7 substituintes, juntamente com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados;

cada R^i é independentemente selecionado dentre H, CN, OH, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi;

cada Y^2 é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} al-

quil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino;

cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^a são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

cada R^b é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$,

$S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^b são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^9 é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$ e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^9 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10

membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^c são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

ou dois substituintes R^c, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um grupo heteroarila ou heterocicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$ e $S(O)_2NR^eR^e$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} al-

quila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^d são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

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

cada R^f é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$ e $S(O)_2NR^gR^g$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-,

heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^f são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

cada R^g é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^g são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados;

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

cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heteroci-

cloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, -$P(O)R^mR^m$, -$P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$ e $S(O)_2NR^mR^m$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, arila com 6 a 10 membros-C_{1-6} alquila-, C_{3-10} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 a 10 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 10 membros-C_{1-6} alquila- de R^q são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

cada R^m é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-}

$_{6}$ alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^m são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados;

cada R^n é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, e $S(O)_2NR^oR^o$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^n são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados; e

cada R^o é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} ciclo-

alquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^o são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^2 é N ou CH.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^4 é CR^4.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado dentre H, D, halo e C_{1-6} alquila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado dentre H, flúor, metila e CD_3.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de

que X^4 é N.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^5 é CH.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^5 é N.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^6 é CR^6.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado dentre H, D e halo.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado dentre H e flúor.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^6 é N.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^7 é CH.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^7 é N.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, CN, OR^a e SR^a, em que a C_{1-}

$_6$ alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila e C_{1-6} haloalcóxi de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^h independentemente selecionados.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$ e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)NR^aR^a$ e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5

ou 6 membros, heterocicloalquila com 5 ou 6 membros, $C(O)NR^aR^a$ e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros e heterocicloalquila com 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados; e cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila e a dita C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída por OH.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-5-il), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-fluorobenzamida-3-ila, 2-ciclopropiltiazol-5-ila, 5-metoxitiazol-2-ila, 2-(hidroximetil)piridin-4-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, 2-metiloxazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-5-ila, pirimidin-3-ila, 2-metoxipiridin-3-ila, 2-metiltiazol-5-ila, 3-flúor-2-metilpiridin-4-ila, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1-metil-1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ila, 1H-pirazol-4-ila, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 6-(hidroximetil)piridin-3-ila, 3-metil-1H-pirazol-4-ila, 3-metilisoxazol-5-ila, 1H-1,2,4-triazol-1-ila, 4-cianopiperidin-1-ila, 4-hidroxipiperidin-1-ila, 1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-ila, oxazol-5-ila, 1-(hidroximetil)cicloprop-2-ila,

1-(etoxicarbonil)cicloprop-2-ila, 1-(N-metilaminocarbonil)cicloprop-2-ila, 1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloprop-2-ila e 1-(N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil)cicloprop-2-ila.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que Y^1 é selecionado dentre CF_3, CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y^2, CCl_2Y^2, CFH_2, $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ e $CCl(Y^2)_2$.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y^1 é selecionado dentre CH_2F, CHF_2, CF_3 e CF_2CF_3.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila,

arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 a 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila e heteroarila com 5 a 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 ou 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquila-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-3} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquila-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-3} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila- de R^9 são, cada uma, opcionalmente substituídas por

1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^9 é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, OR^k e NR^kR^k.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^9 é independentemente selecionado dentre metila, OH, N-metilamino e N-(tetra-hidropiran-4-il)amino.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27 e 29 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^q são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados; e

cada R^n é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} al-

quilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27 e 29 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3, ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados; e

cada R^q é independentemente selecionado halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila e di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27 e 29 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 grupos C_{1-6} alquila independentemente selecionados.

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

ções 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre Cl e F.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo 2-fluorociclopentila.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é H.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3, R^5 e R^7 são, cada um, H.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, carac-

terizado pelo fato de que cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por metila.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, OR^c e $C(O)NR^cR^c$, em que a

C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados dentre D, C_{1-6} alquila e OH; e cada grupo R^c é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila.

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^b é independentemente selecionado dentre flúor, metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$, ciclopropila e 3-metilisoxazol-5-ila.

46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

cada R^c é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^c são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi,

amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^d são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados; e

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

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3

ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados; e cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e di(C_{1-6} alquil)amino.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada grupo R^c é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila; e cada R^d é independentemente selecionado dentre selecionado dentre D, C_{1-6} alquila e OH.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é N ou CR^2;

X^4 é CR^4;

X^5 é N ou CR^5;

X^6 é N ou CR^6;

X^7 é CR^7;

em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 é N;

R^2 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^3 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^4 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^5 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^6 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^7 é H, halo, CN, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila;

R^1 é selecionado dentre H, D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$ e $S(O)_2NR^aR^a$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila

com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é independentemente selecionado dentre Cl e F;

R^8 é selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5, 6 ou 7 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre Cl e F;

cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 ou 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquila-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-3} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila-, CN, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ e $S(O)_2NR^kR^k$, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 6 membros, fenila-C_{1-3} alquila-, C_{3-6} cicloalquila-C_{1-3} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-3} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 6 membros-C_{1-3} alquila- de R^9 são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou

4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^a é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados;

cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} al-

quil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^d são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^f independentemente selecionados;

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

cada R^k é independentemente selecionado dentre H, D, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 mem-

bros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-4} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-4} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-4} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-4} alquila- de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^q é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, fenila, C_{3-7} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 4 a 7 membros, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila-, heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^q são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^n independentemente selecionados; e

cada R^n é independentemente selecionado dentre OH, NO_2, CN, halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, ciano-C_{1-6} alquila, HO-C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi-C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, car-

bamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila, aminossulfonilamino, C_{1-6} alquilaminossulfonilamino, di(C_{1-6} alquil)aminossulfonilamino, aminocarbonilamino, C_{1-6} alquilaminocarbonilamino e di(C_{1-6} alquil)aminocarbonilamino.

50. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é N ou CR^2;

X^4 é CR^4;

X^5 é N ou CR^5;

X^6 é N ou CR^6;

X^7 é CR^7;

em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 é N;

R^2 é H;

R^3 é H;

R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

R^5 é H;

R^6 é H ou halo;

R^7 é H;

R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 5 ou 6 membros, $C(O)NR^aR^a$ e $C(O)OR^a$, em que a C_{1-6} alquila, fenila, cicloalquila com 3 a 6 membros, heteroarila com 5 ou 6 membros, heterocicloalquila com 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10

membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros, em que a C_{1-6} alquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 F;

cada R^9 é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, CN, OR^k e NR^kR^k; em que a C_{1-6} alquila de R^9 é, cada uma, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^q independentemente selecionados;

cada R^a é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila-, em que a C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila-C_{1-6} alquila-, C_{3-7} cicloalquila-C_{1-6} alquila-, heteroarila com 5 ou 6 membros-C_{1-6} alquila- e heterocicloalquila com 4 a 7 membros-C_{1-6} alquila- de R^a são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2 ou 3 substituintes R^b independentemente selecionados;

cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, heterocicloalquila com 4 a 10 membros, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ e $S(O)_2NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, arila com 6 a 10 membros, C_{3-10} cicloalquila, heteroarila com 5 a 10 membros, e heterocicloalquila com 4 a 10 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1

ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^c é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila, em que a C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila de R^c são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada R^d é independentemente selecionado dentre D, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino e di(C_{1-6} alquil)amino;

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

cada R^q é independentemente selecionado halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, OH, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} alquilsulfonila, carbamila, C_{1-6} alquilcarbamila, di(C_{1-6} alquil)carbamila, carbóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, aminossulfonila, C_{1-6} alquilaminossulfonila e di(C_{1-6} alquil)aminossulfonila.

51. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é N ou CR^2;

X^4 é CR^4;

X^5 é N ou CR^5;

X^6 é N ou CR^6;

X^7 é CR^7;

em que 0 ou 1 de X^5 e X^6 é N;

R^2 é H;

R^3 é H;

R^4 é H, halo ou C_{1-6} alquila;

R^5 é H;

R^6 é H ou halo;

R^7 é H;

R^1 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila; em que a dita C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1, 2, 3 ou 4 substituintes R^b independentemente selecionados;

Y^1 é C_{1-6} haloalquila, em que cada halo é F;

R^8 é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heteroarila com 5 ou 6 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila e heteroarila com 5 ou 6 membros são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^9 independentemente selecionados; ou

Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquila com 4, 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído por um F;

cada R^9 é independentemente selecionado dentre C_{1-6} alquila, OR^k e NR^kR^k;

cada R^a é selecionado dentre H, C_{1-6} alquila e isoxazol-5-ilmetila; em que a dita isoxazol-5-ilmetila é substituída por e a dita C_{1-6}

alquila é opcionalmente substituída por OH;

cada R^b é independentemente selecionado dentre halo, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, OR^c e $C(O)NR^cR^c$, em que a C_{1-6} alquila e C_{3-6} cicloalquila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^d independentemente selecionados;

cada grupo R^c é independentemente selecionado dentre H e C_{1-6} alquila;

cada R^d é independentemente selecionado dentre D, C_{1-6} alquila e OH; e

cada R^k é independentemente selecionado dentre H, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros, em que a C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila e heterocicloalquila com 4 a 7 membros de R^k são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 grupos C_{1-6} alquila independentemente selecionados.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

X^2 é N ou CR^2;

X^4 é CR^4;

X^5 é N ou CR^5;

X^6 é N ou CR^6;

X^7 é CR^7;

em que 0 ou 1 X^5 e X^6 é N;

R^2 é H;

R^3 é H;

R^4 é H, F, metila ou CD_3;

R^5 é H;

R^6 é H ou F;

R^7 é H;

Y^1 é CF_3, CHF_2, CH_2F ou CF_2CF_3;

R^1 é selecionado dentre H, metila, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperindinila, em que a fenila, ciclopropila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirimidinila, piridinila, isoxazolila, 1,2,4-triazolila e piperidinila são, cada uma, opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes R^b independentemente selecionados;

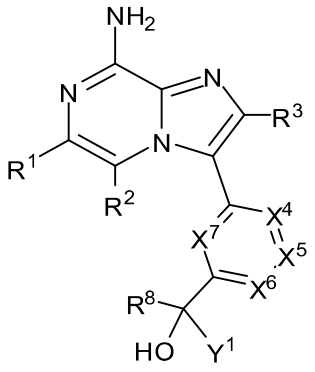
R^8 é selecionado dentre H, metila, hidroximetila, etila, 2-hidroxietila, 2-(N-metilamino)etila, 2-(N-{tetra-hidro-2H-piran-4-il}amino)etila, ciclopropila e 1-metil-1H-tetrazol-5-ila;

ou Y^1 e R^8, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de 2-flourociclopentila;

cada R^a é independentemente selecionado dentre H, metila, 2-hidróxi-2-metilpropila e (3-metilisoxazol-5-il)metila; e

cada R^b é independentemente selecionado dentre flúor, metila, CD_3, hidroximetila, metóxi, $C(O)NH_2$ e ciclopropila.

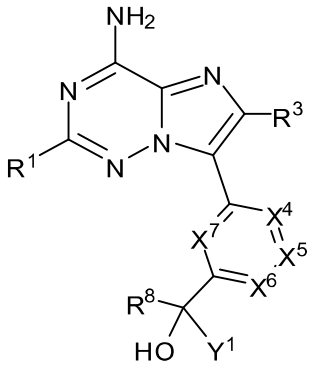
53. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

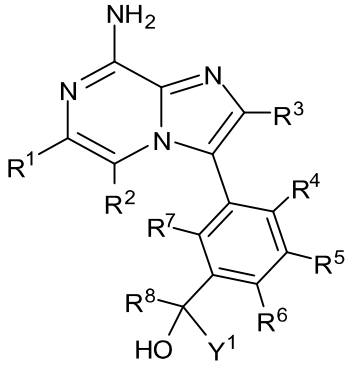
54. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

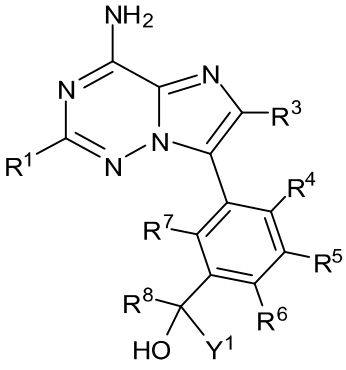
55. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IV):



(IV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

57. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metila;

8-Amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-triflúor-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-triflúor-4-(metilamino)butan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-triflúor-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-ol;

3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-

metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol;

1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamida;

2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-flúor-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-

a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-flúor-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-

metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol; e

8-amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidina-4-carbonitrila;

1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol;

2-(8-amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila;

2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropano-1-carboxamida;

(2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropano-1-carboxamida;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol; e

8-Amino-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropanamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluorometil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrila;

2-(3-(8-Amino-6-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; e

3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difllúor-2-hidroxipropanamida;

2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanocarbonil)azetidin-3-il)acetonitrila;

2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

Ácido (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difllúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)borônico;

2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol;

Ácido ((1S)-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)borônico;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-

metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-metilpropanamida;

Ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropanoico;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidróxi-N-(3-metilazetidin-3-il)propanamida;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropanamida;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(ciclopropiletinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-morpholinoetanona;

2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropil)acetamida;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropil)benzamida;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropil)-2-fluoroacetamida;

3-(5-(3-acetamido-1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-triflúor-3-metilbutano-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-triflúor-2-hidroxipropanamida;

3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-triflúor-3-hidróxi-N,2,2-trimetilbutanamida;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol;

8-Amino-N-(1-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-N-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)imidazo[1,2-

a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida; e

8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-triflúor-2-hidróxi-3-((metil-d_3)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

61. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

62. Método para inibir uma atividade de PI3Kγ quinase caracterizado pelo fato de que compreende colocar a quinase em contato com um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

63. Método, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o dito composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um inibidor seletivo para PI3Kγ em relação a um ou mais dentre PI3Kα, PI3Kβ e PI3Kδ.

64. Método para tratar uma doença ou distúrbio em um paciente, em que a dita doença ou distúrbio está associado à expressão ou atividade anormal de quinase PI3Kγ, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

65. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio autoimune, câncer, doença cardiovascular ou doença neurodegenerativa.

66. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer de pulmão, melanoma, câncer pancreático, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de cólon, câncer endometrial, câncer de bexiga, câncer de pele, câncer do útero, câncer renal, câncer gástrico, seminoma, teratocarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou sarcoma.

67. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que o sarcoma é tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteossarcoma, sarcoma de parte mole alveolar, angiosarcoma, cistossarcoma filodo, dermatofibrossarcoma protuberante, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequenas, sarcoma epitelioide, condrossarcoma extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, linfossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial ou sarcoma pleomórfico não diferenciado.

68. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é leucemia mieloide aguda, leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico pequeno, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielógena crônica (CML), mieloma múltiplo, leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), linfoma cutâneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasma de

células t maduras (periféricas) (PTCL), linforma anaplásico de células grandes (ALCL) ou linfoma linfoblástico.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o neoplasma de células t maduras (periféricas) (PTCL) é leucemia pró-linfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia de células NK agressiva, micose fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes (tipo células T), linfoma de células T do tipo enteropatia, leucemia/linfoma de células T em adultos ou linfoma angioimunoblástico de células T.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) é ALCL sistêmico ou ALCL cutâneo primário.

71. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de célula do manto, linfoma linfocítico pequeno, linfoma folicular, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, linfoma linfoplasmacítico, linfoma da zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia pró-linfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrose, linfoma de tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma mediastinal (tímico) de células B grandes, granulomatose linfomatoide, linfoma esplênico da zona marginal, linfoma de efusão primária, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (também conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significância não determinada (MGUS) ou linfoma difuso de células B grandes.

72. Método, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que o linfoma não Hodgkin (NHL) é NHL recidivo, NHL refratário, NHL folicular recorrente, NHL indolente (iNHL) ou NHL

agressivo (aNHL).

73. Método, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que o linfoma difuso de células B grandes é linfoma difuso de células B grandes do tipo célula B ativada (ABC) ou linfoma difuso de células B grandes de células B do centro germinal (GCB).

74. Método, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que o linfoma de Burkitt é linfoma de Burkitt endêmico, linfoma de Burkitt esporádico ou linfoma semelhante a Burkitt.

75. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, asma, alergia, rinite alérgica, pancreatite, psoríase, anafilaxia, glomerulonefrite, doença inflamatória intestinal, trombose, meningite, encefalite, retinopatia diabética, hipertrofia prostática benigna, miastenia grave, síndrome de Sjögren, osteoartrite, restenose ou aterosclerose.

76. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é hipertrofia do coração, disfunção miocítica cardíaca, síndrome coronária aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite crônica, pressão sanguínea elevada, isquemia, isquemia-reperfusão, vasoconstrição, anemia, infecção bacteriana, infecção viral, rejeição de enxerto, doença renal, fibrose por choque anafilático, atrofia de músculo esquelético, hipertrofia de músculo esquelético, angiogênese, sepse, de enxerto-contra-hospedeiro, transplante alogeneico ou xenogeneico, glomeruloesclerose, fibrose renal progressiva, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), anemia hemolítica autoimune, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lípica, pênfigo neuropatia membranosa.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que a púrpura trombocitopênica idiopática (ITP) é ITP recidiva ou ITP refratária.

78. Método, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que a vasculite é doença de Behçet, síndrome de Cogan, artrite da célula gigante, polimialgia reumática (PMR), arterite de Takayasu, doença de Buerger (tromboangite obliterante), vasculite do sistema nervoso central, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculite crioglobulinêmica misturada (induzida por vírus da hepatite C (HPC) ou essencial), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculite hipersensível, poliangiíte microscópica, granulomatose de Wegener ou vasculite sistêmica (AASV) associada a anticorpo de citoplasma antineutrófilo (ANCA).

79. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é doença de Alzheimer, trauma do sistema nervoso central ou derrame.

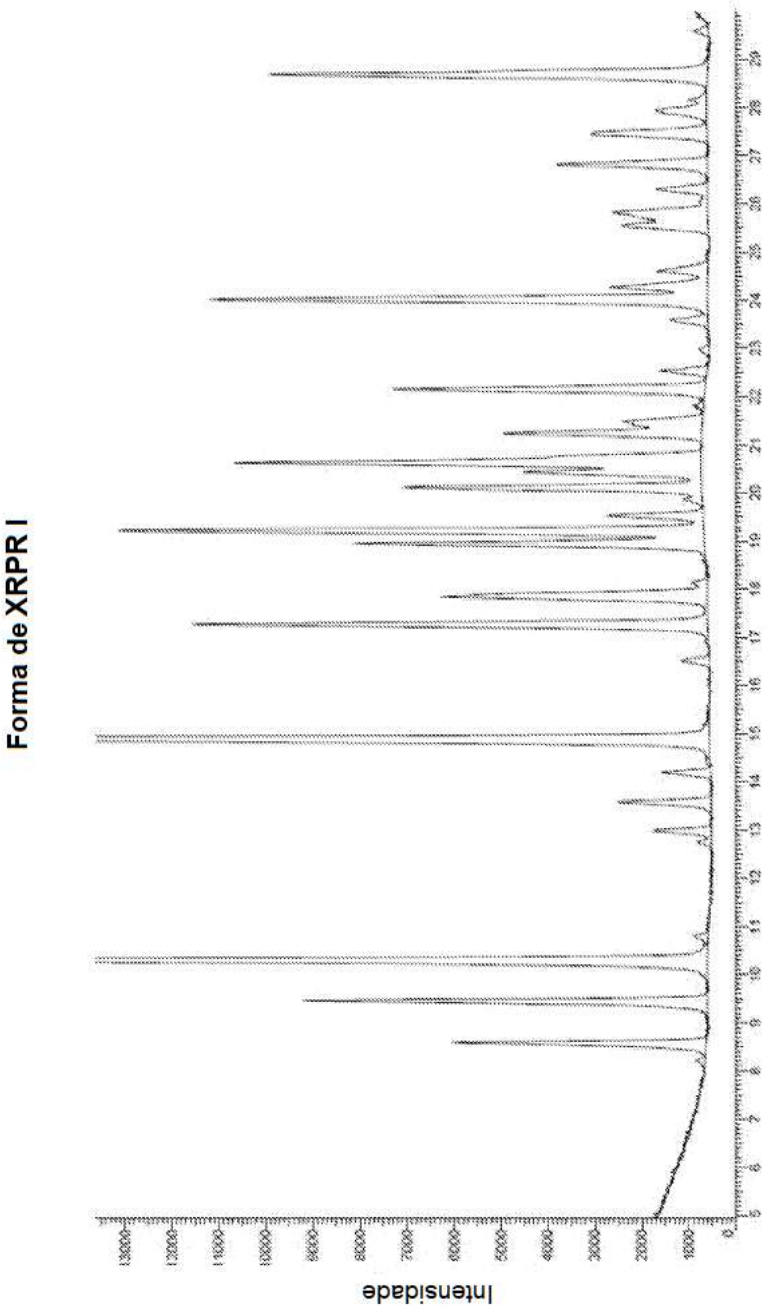


Figura 1

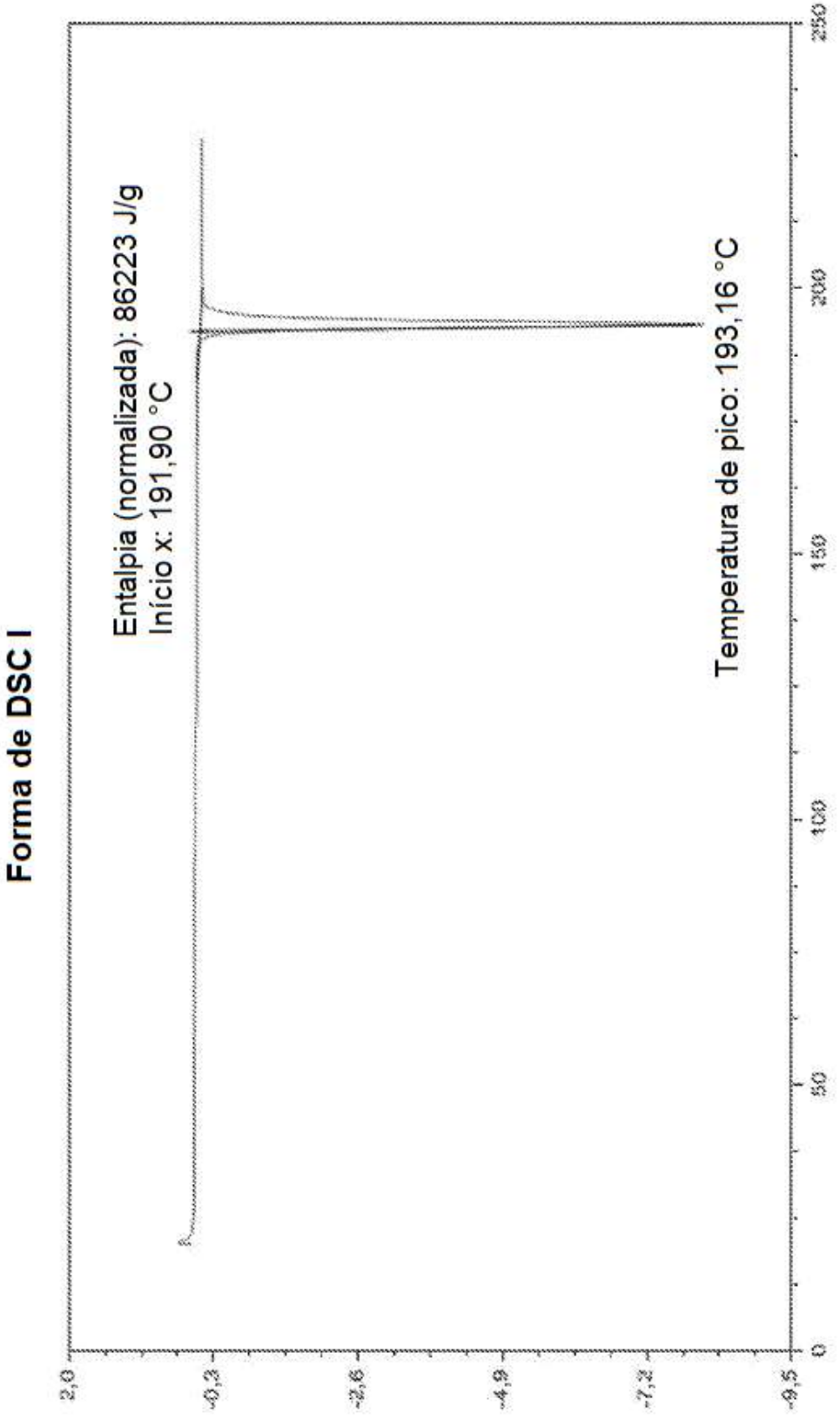

Forma de DSC I
Entalpia (normalizada): 86223 J/g
Início x: 191,90 °C
Temperatura de pico: 193,16 °C
Peso
2,0
-0,3
-2,6
-4,9
-7,2
-9,5
0
50
100
150
200
250
Temperatura (Celsius)

Figura 2

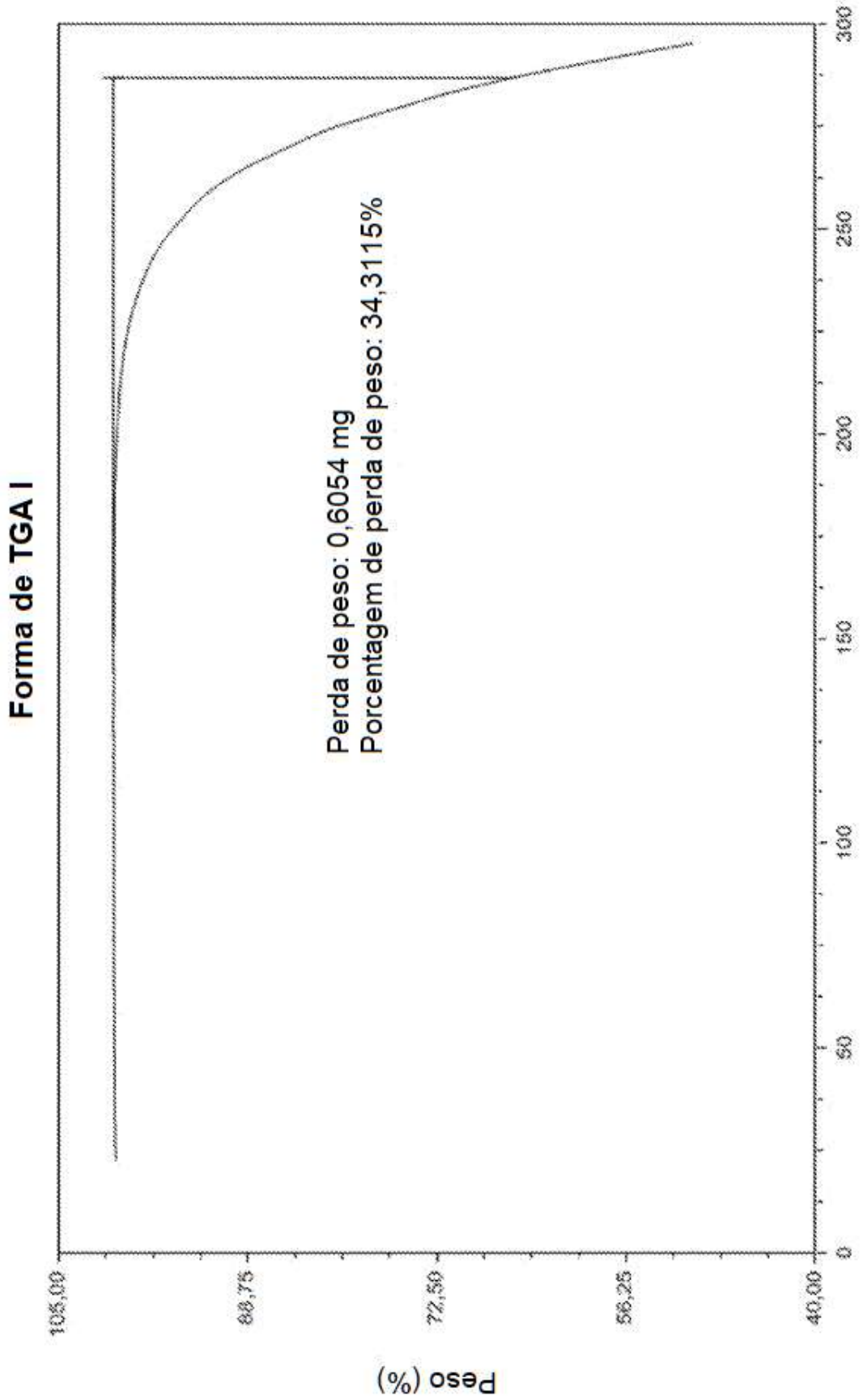

Forma de TGA I
Perda de peso: 0,6054 mg
Porcentagem de perda de peso: 34,3115%
Peso (%)
105,00
88,75
72,50
56,25
40,00
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (Celsius)

Figura 3

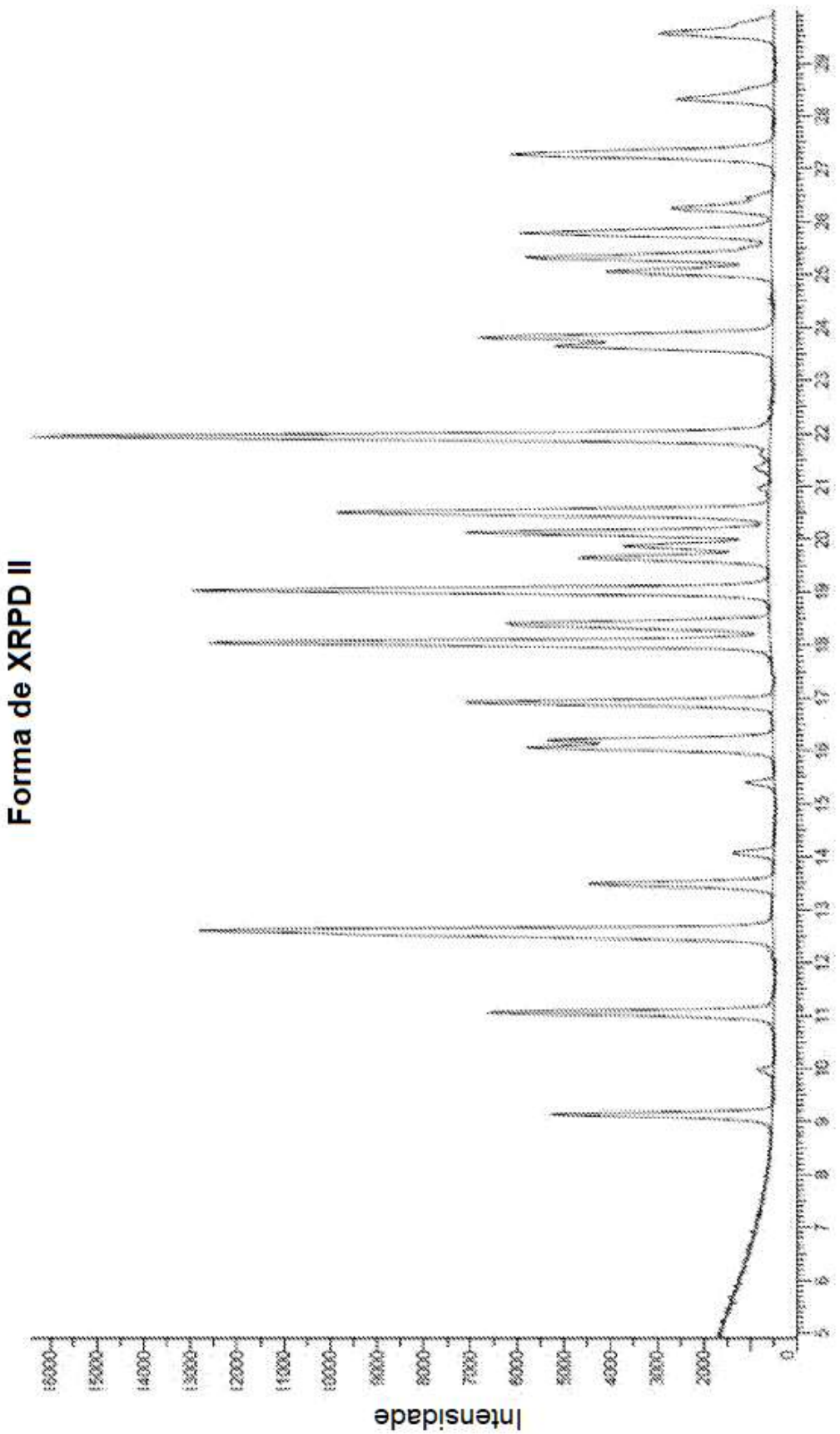


Figura 4

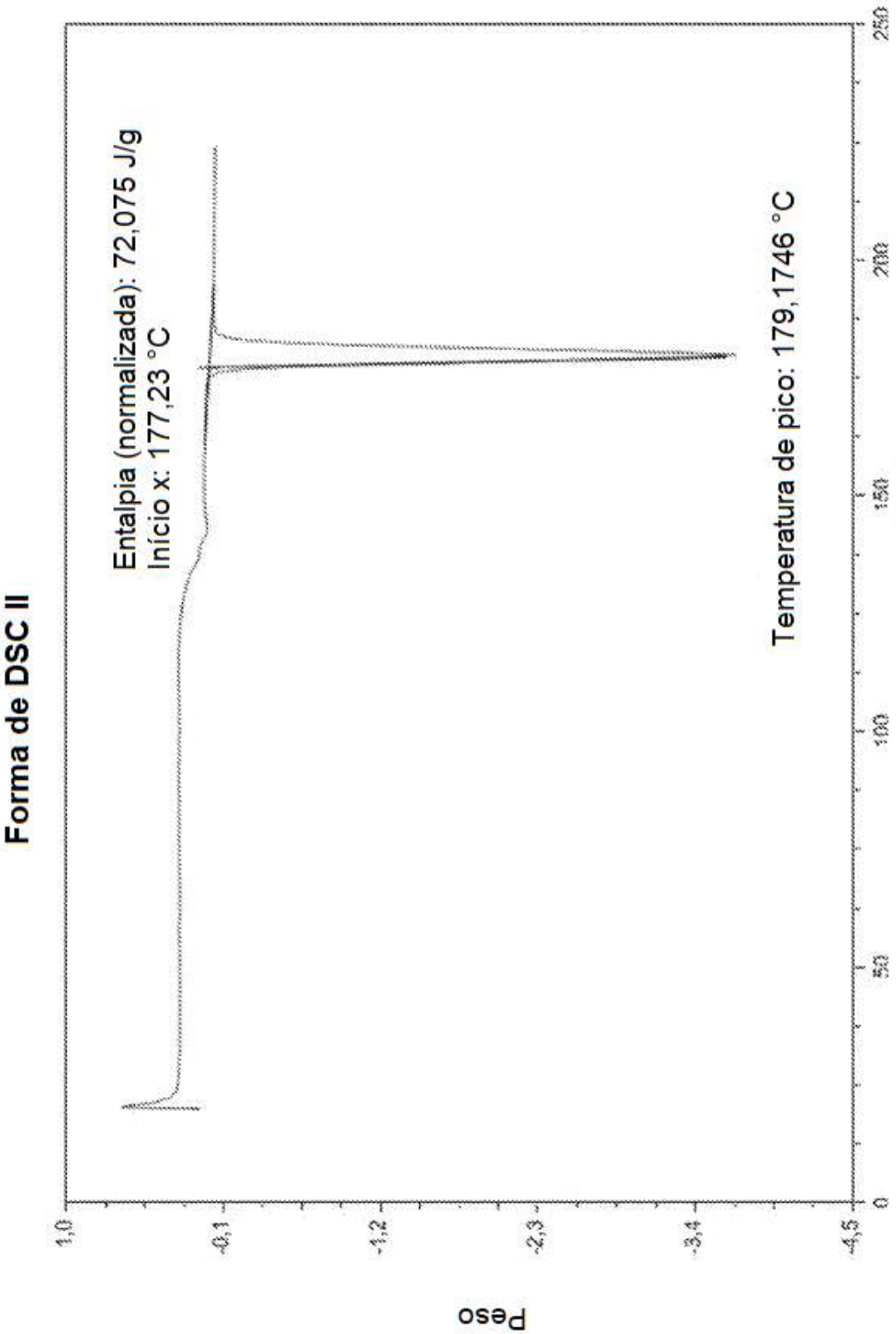

Forma de DSC II
Entalpia (normalizada): 72,075 J/g
Início x: 177,23 °C
Temperatura de pico: 179,1746 °C
Peso
1,0
-0,1
-1,2
-2,3
-3,4
-4,5
0
50
100
150
200
250
Temperatura (Celsius)

Figura 5

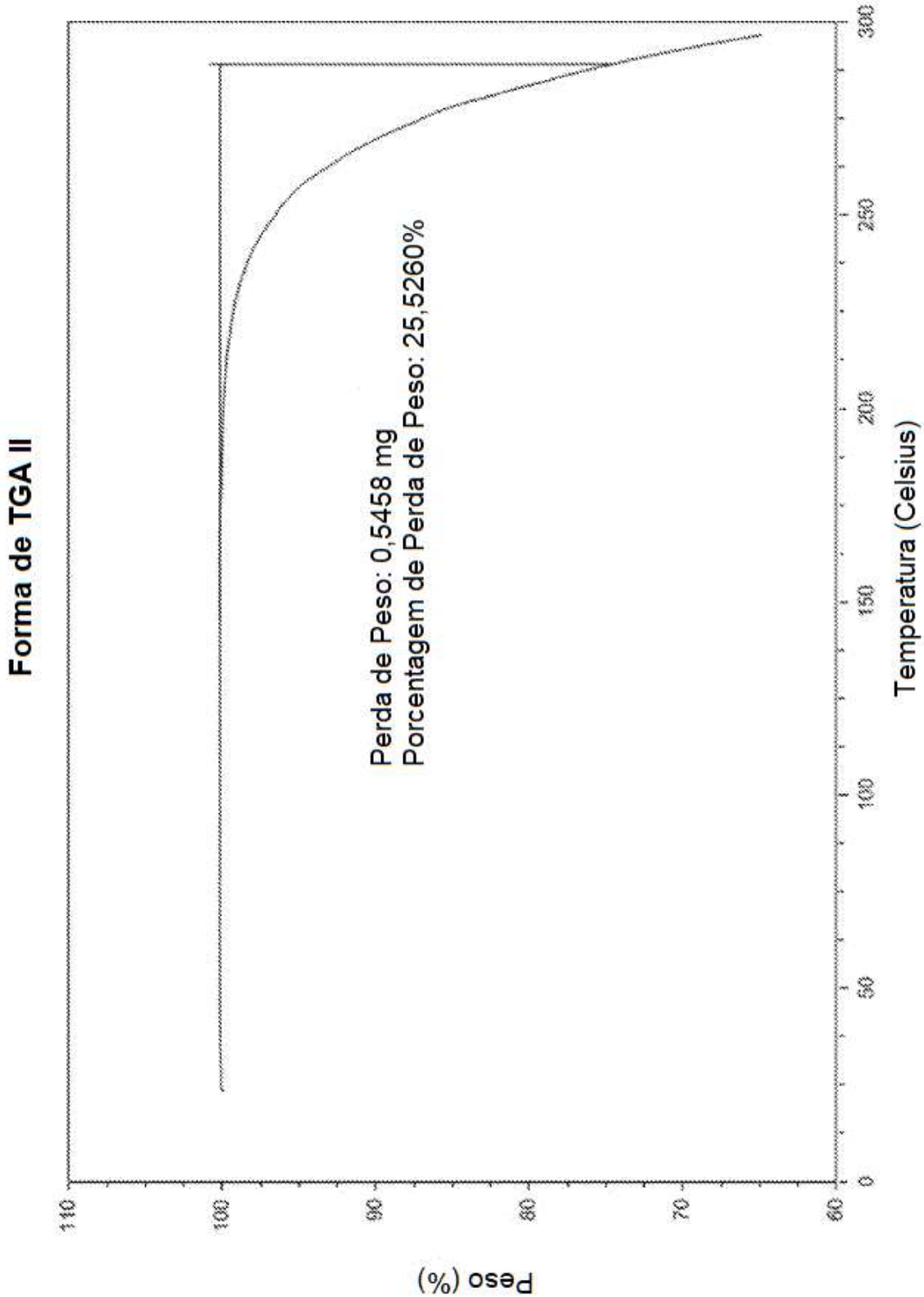

Forma de TGA II
Perda de Peso: 0,5458 mg
Porcentagem de Perda de Peso: 25,5260%
Peso (%)
Temperatura (Celsius)
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300

Figura 6

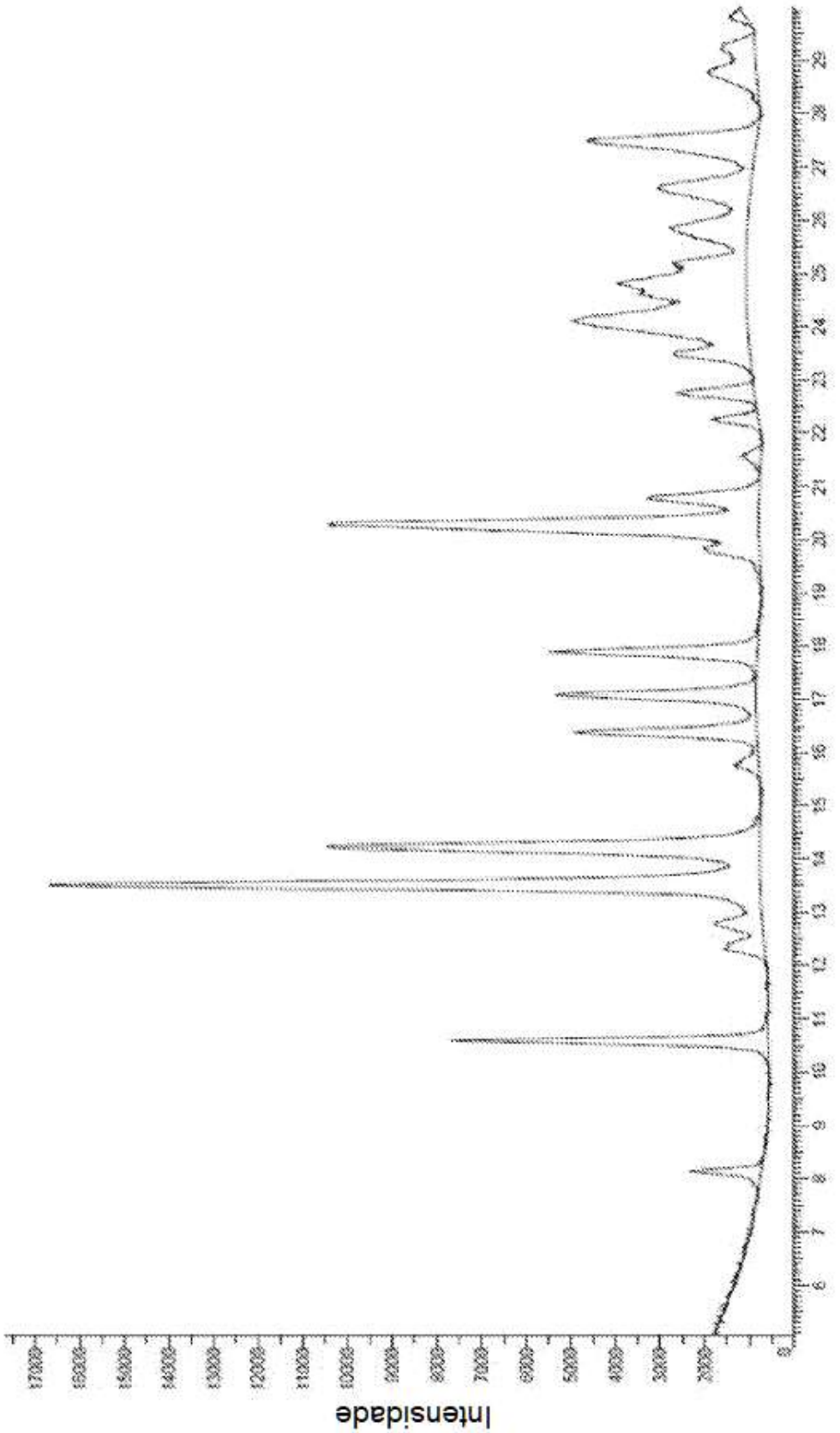


Figura 7

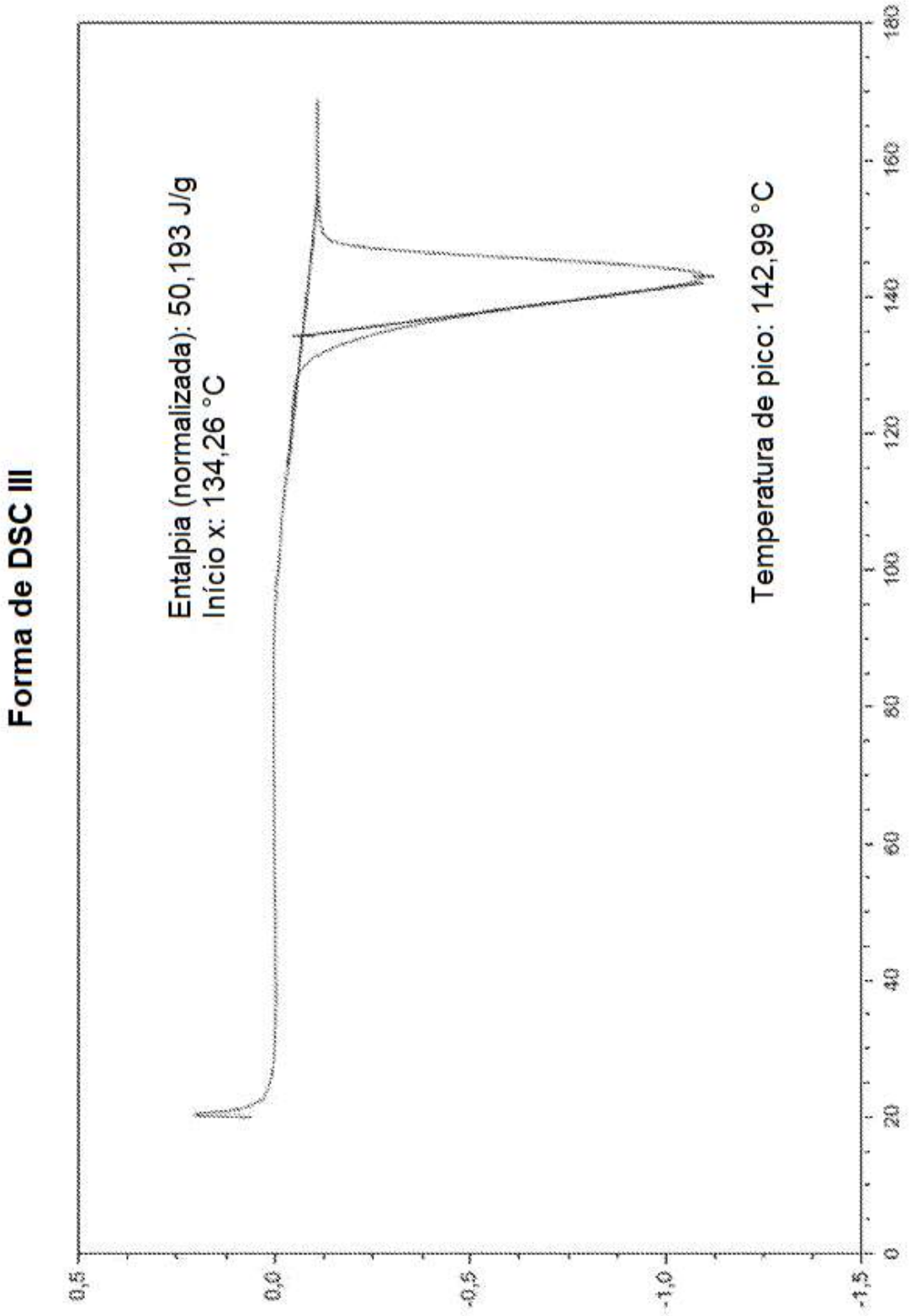

Forma de DSC III
Entalpia (normalizada): 50,193 J/g
Início x: 134,26 °C
Temperatura de pico: 142,99 °C
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Figura 8

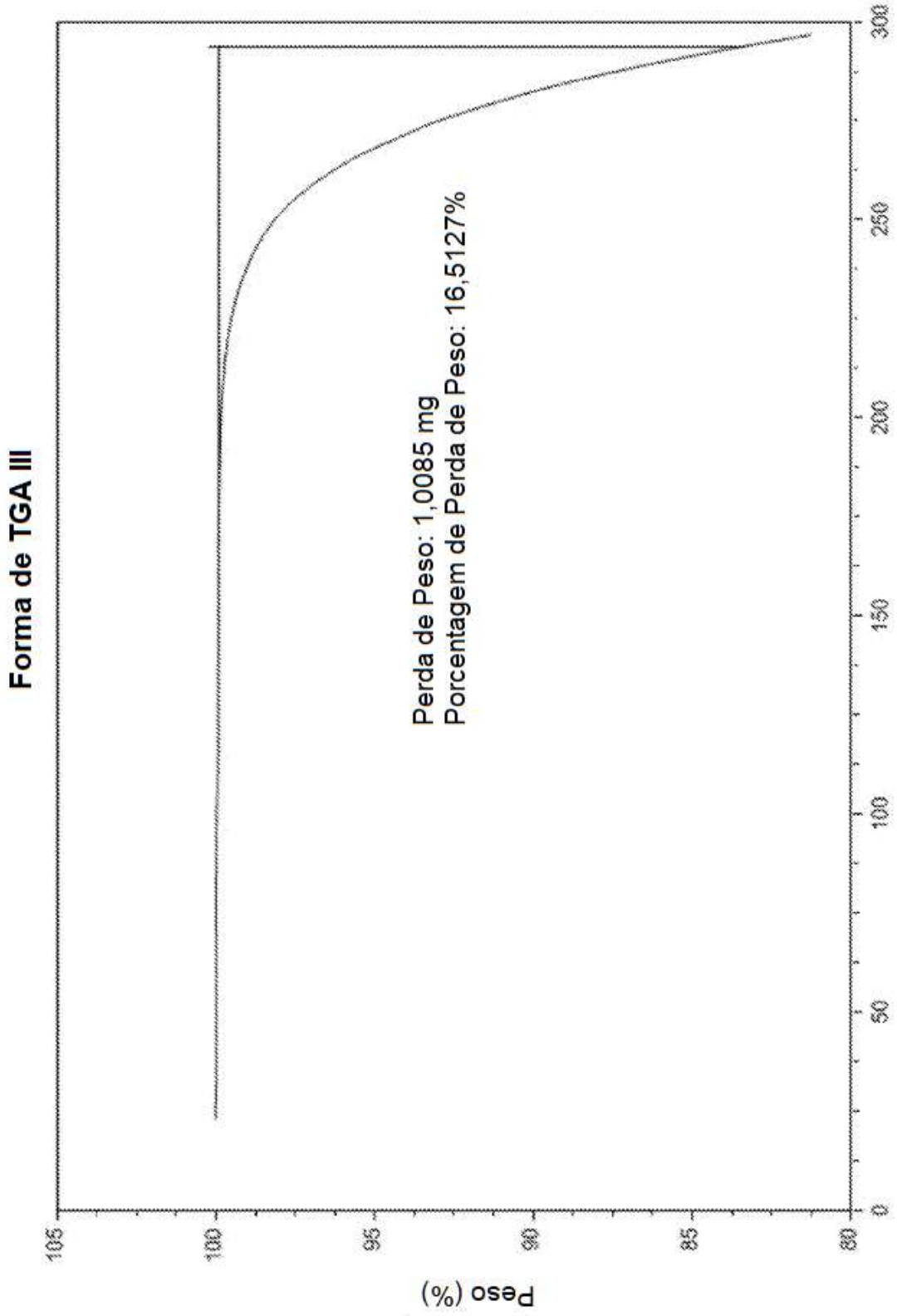

Forma de TGA III
Perda de Peso: 1,0085 mg
Porcentagem de Perda de Peso: 16,5127%
Peso (%)
Temperatura (Celsius)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300

Figura 9

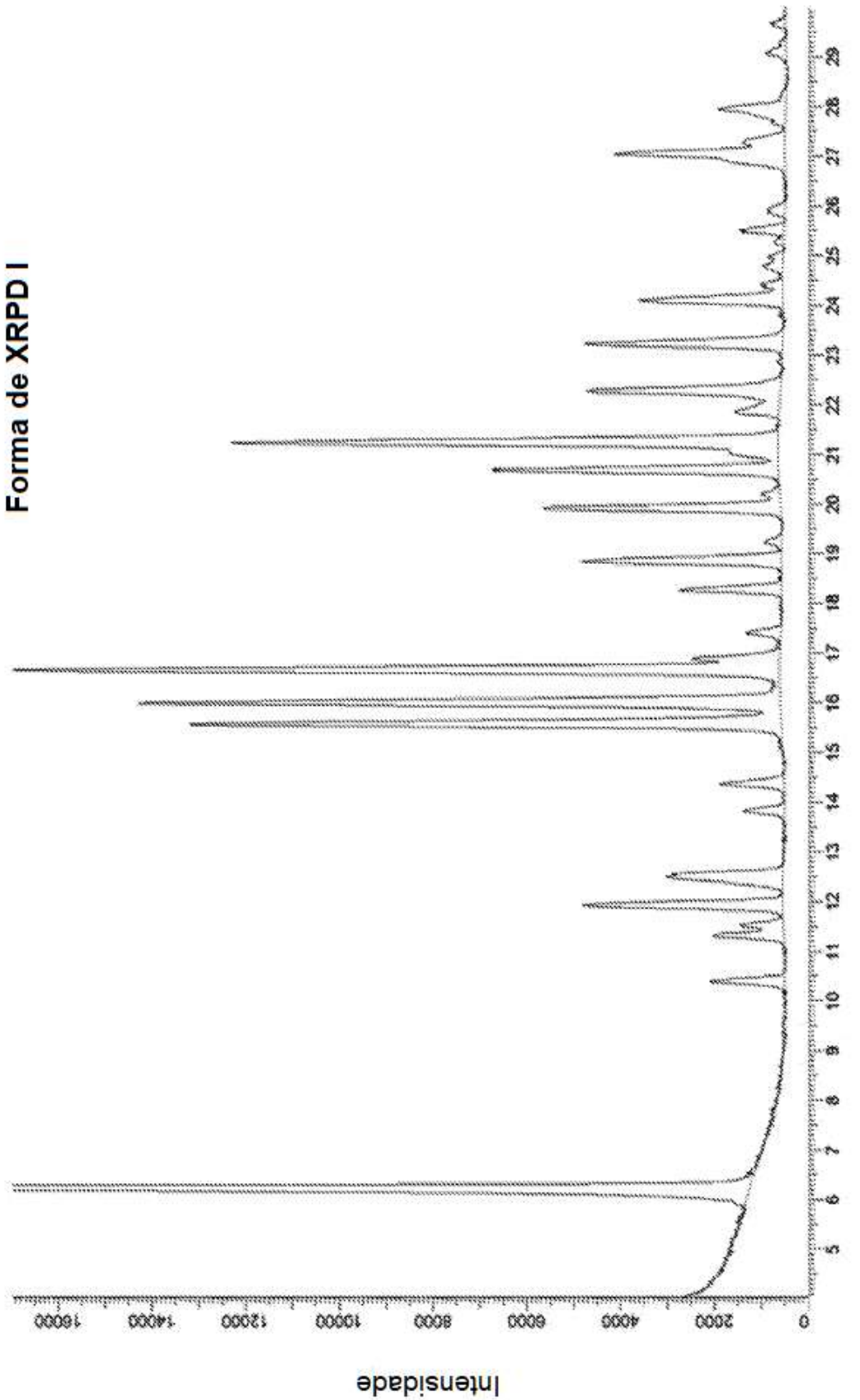

Forma de XRPD I
Intensidade
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
2 Teta

Figura 10

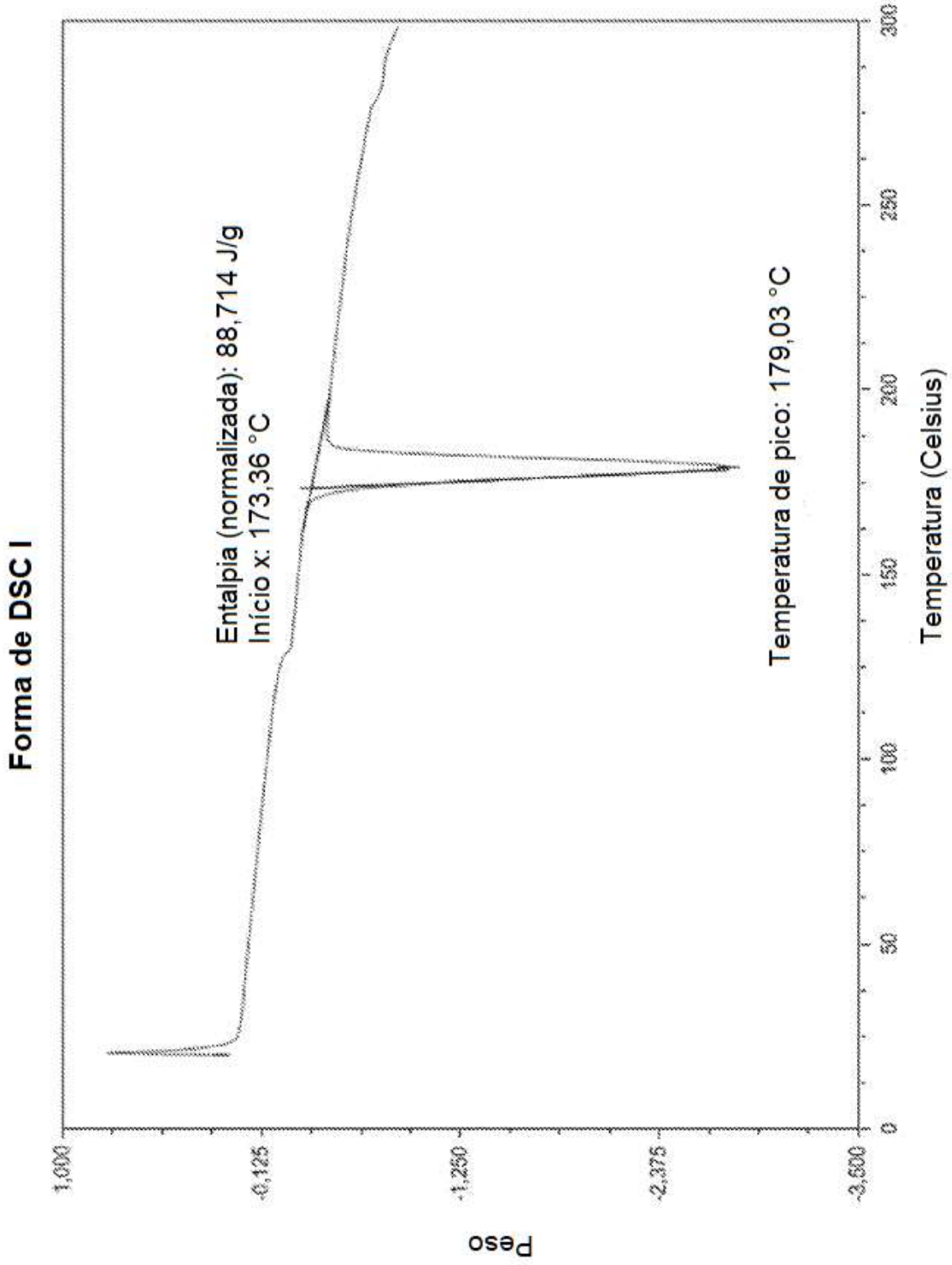

Forma de DSC I
Entalpia (normalizada): 88,714 J/g
Início x: 173,36 °C
Temperatura de pico: 179,03 °C
Peso
1,000
-0,125
-1,250
-2,375
-3,500
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (Celsius)

Figura 11

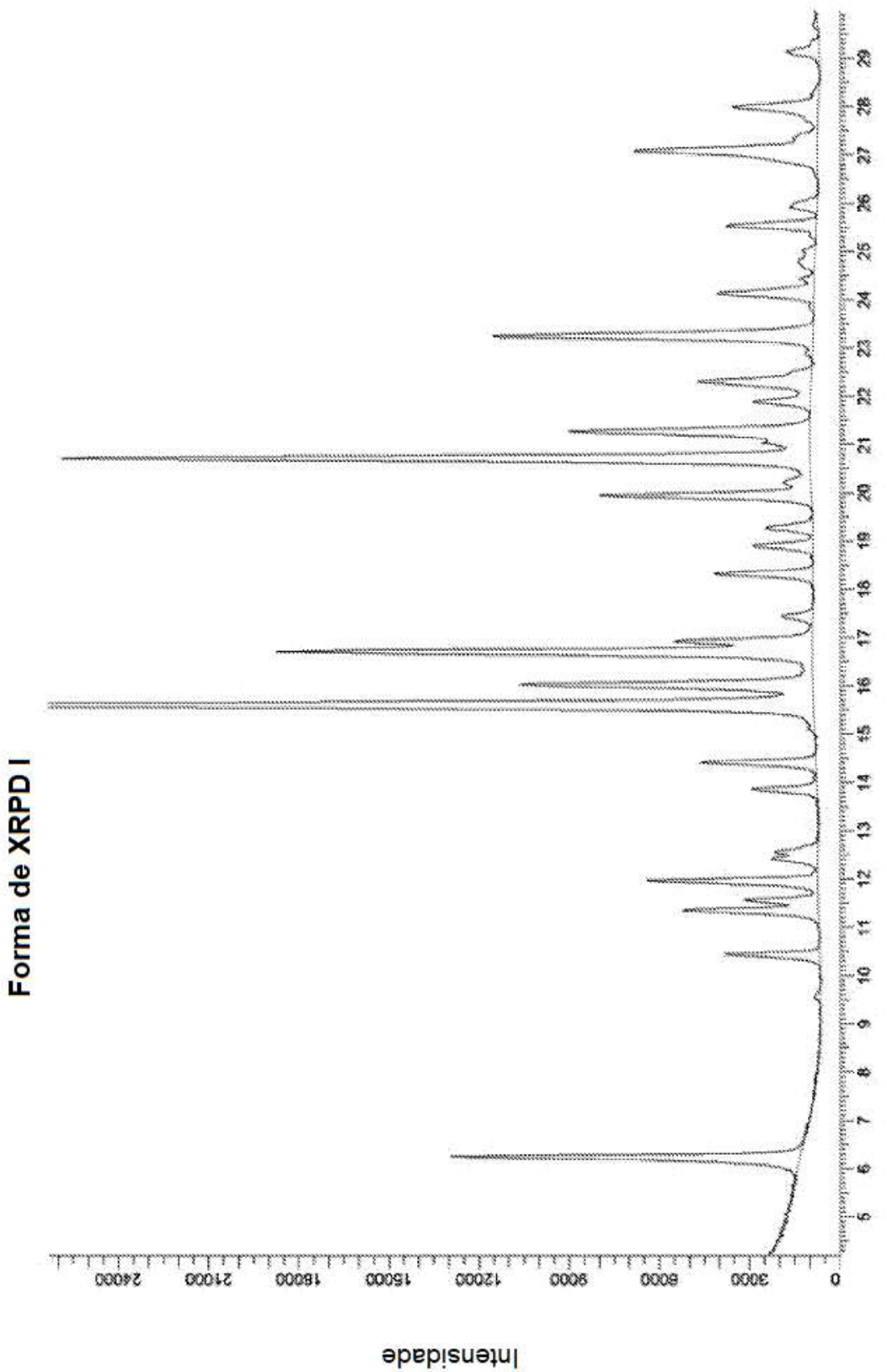

Forma de XRPD I
Intensidade
0
3000
6000
9000
12000
15000
18000
21000
24000
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
2 Teta

Figura 12

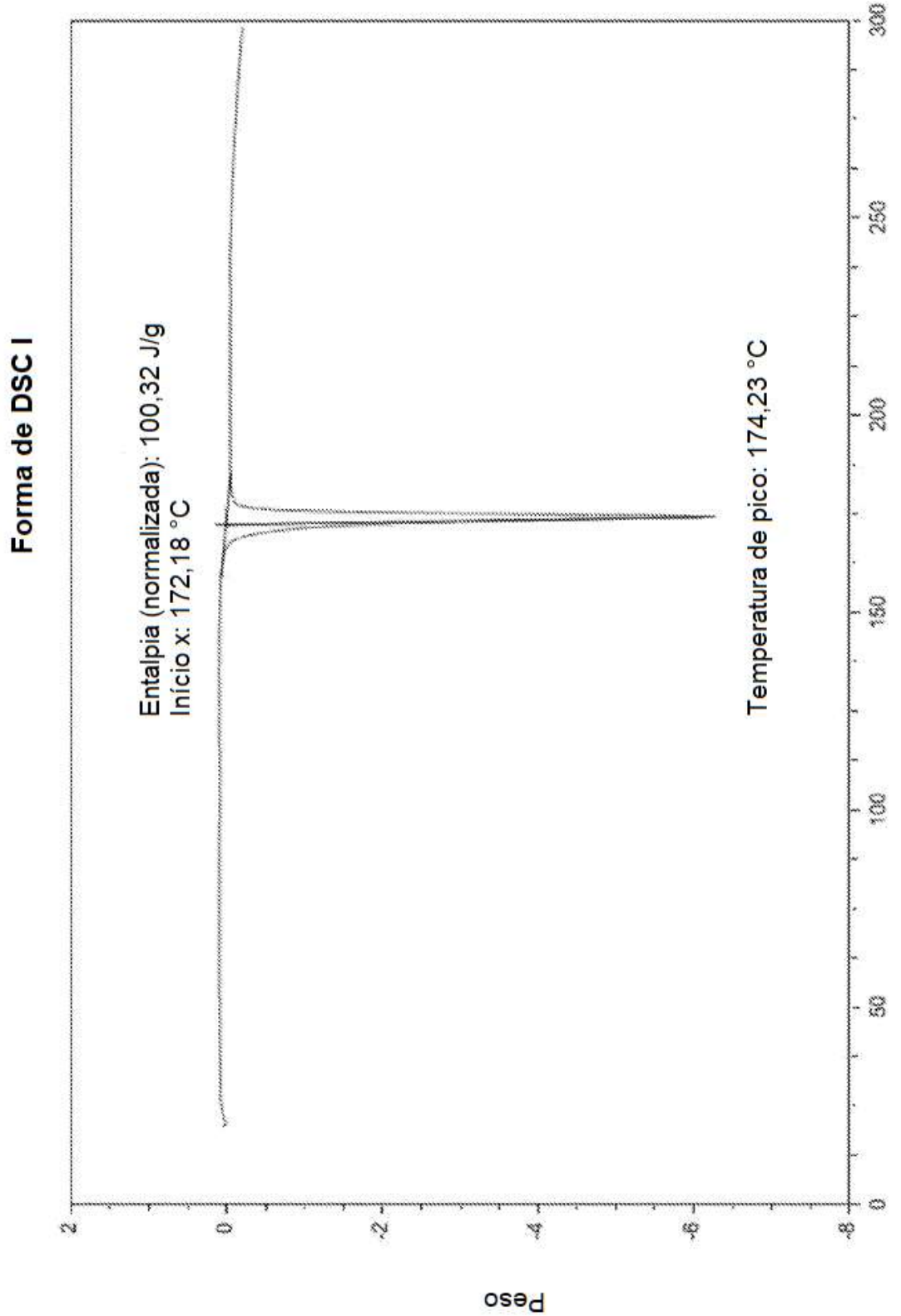

Forma de DSC I
Entalpia (normalizada): 100,32 J/g
Início x: 172,18 °C
Temperatura de pico: 174,23 °C
Peso
Temperatura (Celsius)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

Figura 13

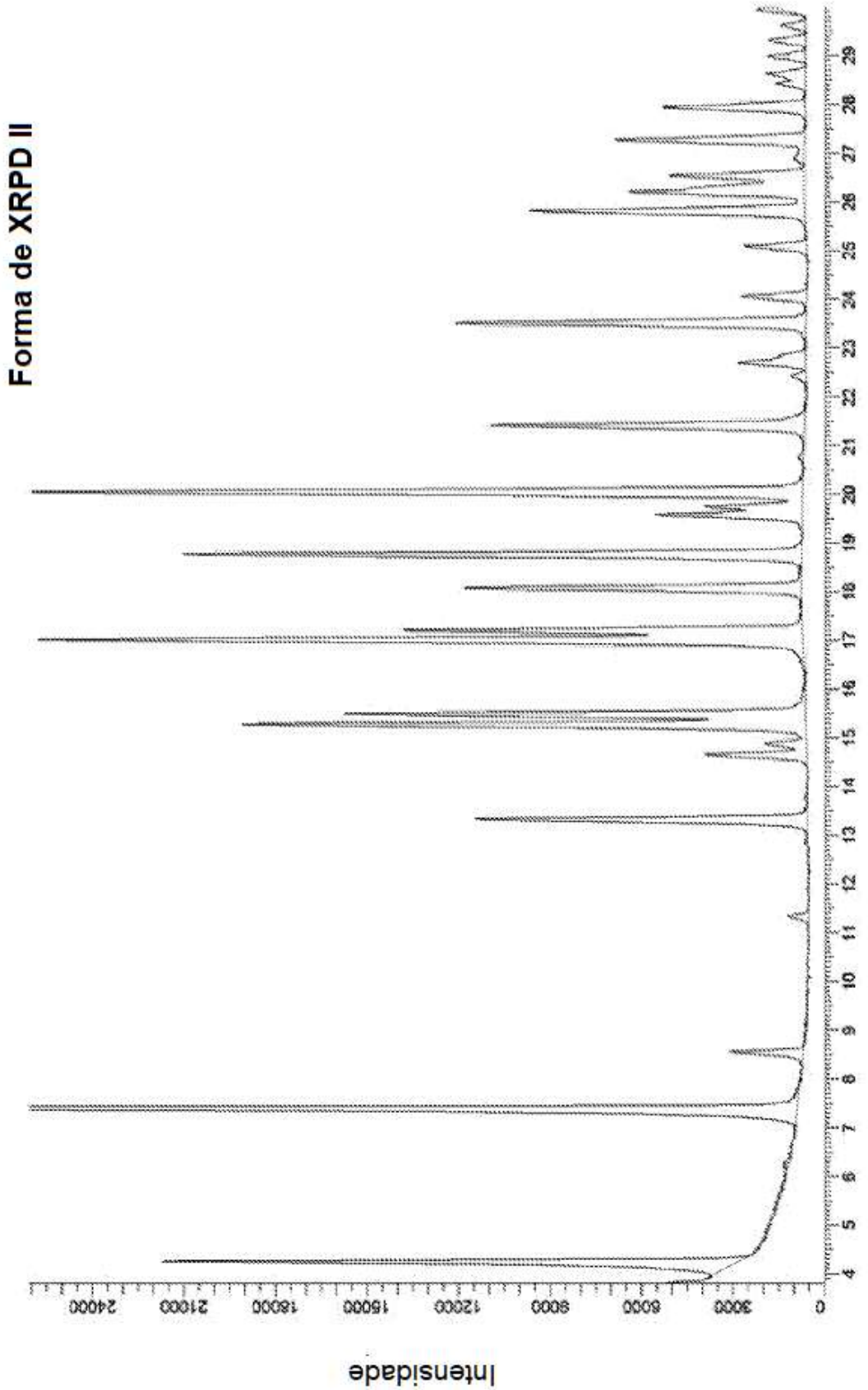

Forma de XRPD II
Intensidade
0
3000
6000
9000
12000
15000
18000
21000
24000
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
2 Teta

Figura 14

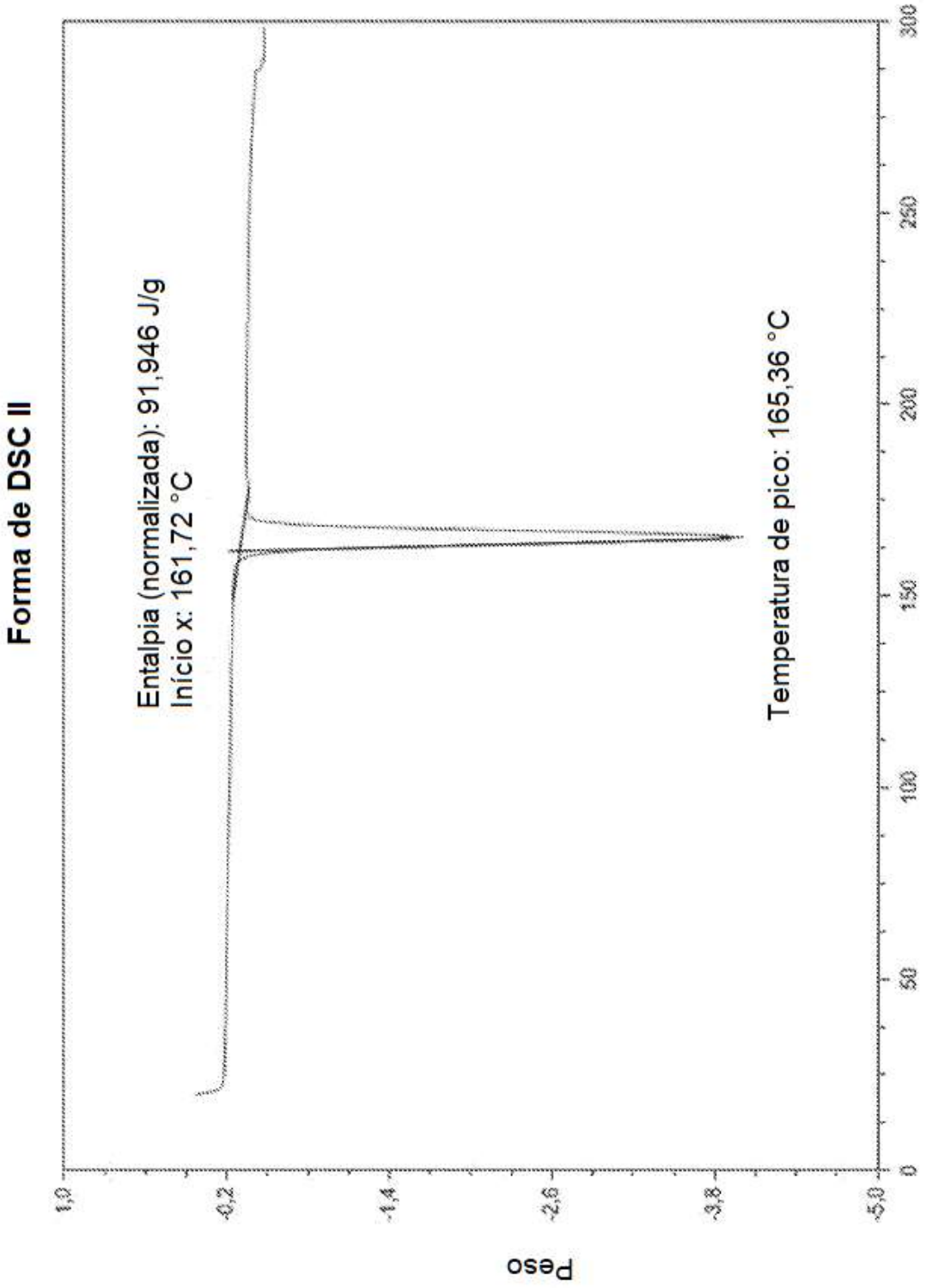

Forma de DSC II
Entalpia (normalizada): 91,946 J/g
Início x: 161,72 °C
Temperatura de pico: 165,36 °C
Peso
1,0
-0,2
-1,4
-2,6
-3,8
-5,0
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (Celsius)

Figura 15

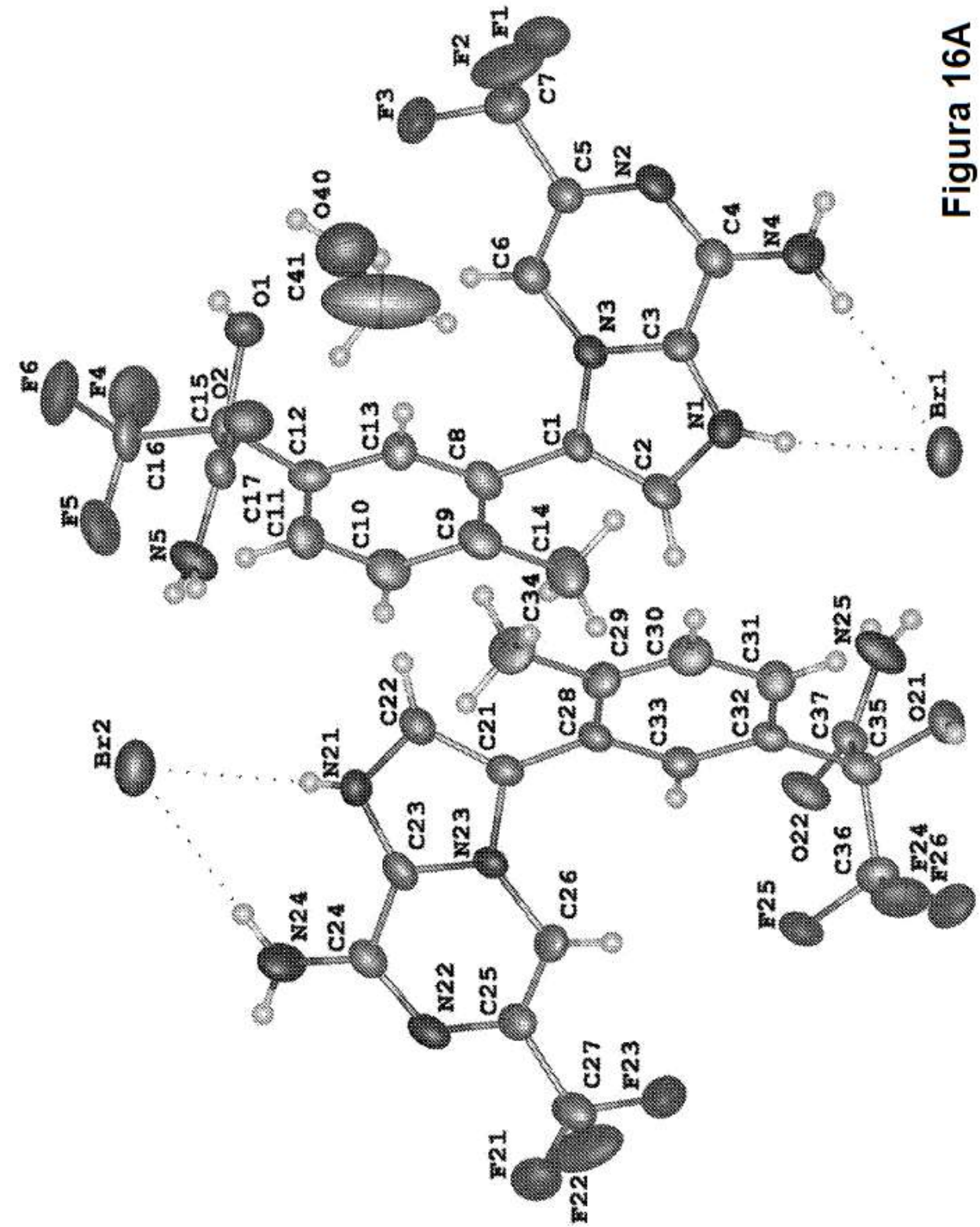

F1
F2
F3
C7
C5
N2
C4
N4
C6
N3
C3
N1
Br1
C1
C2
C8
C13
C12
C17
C11
C10
C9
C14
C34
C29
C30
C31
N25
C22
C21
C28
C33
C32
C37
C35
O21
Br2
N21
C23
N23
C26
N24
C24
N22
C25
C27
F23
F21
F22
O22
C36
F24
F26
F25
O40
C41
O1
F6
F4
C15
O2
C16
F5
N5

Figura 16A

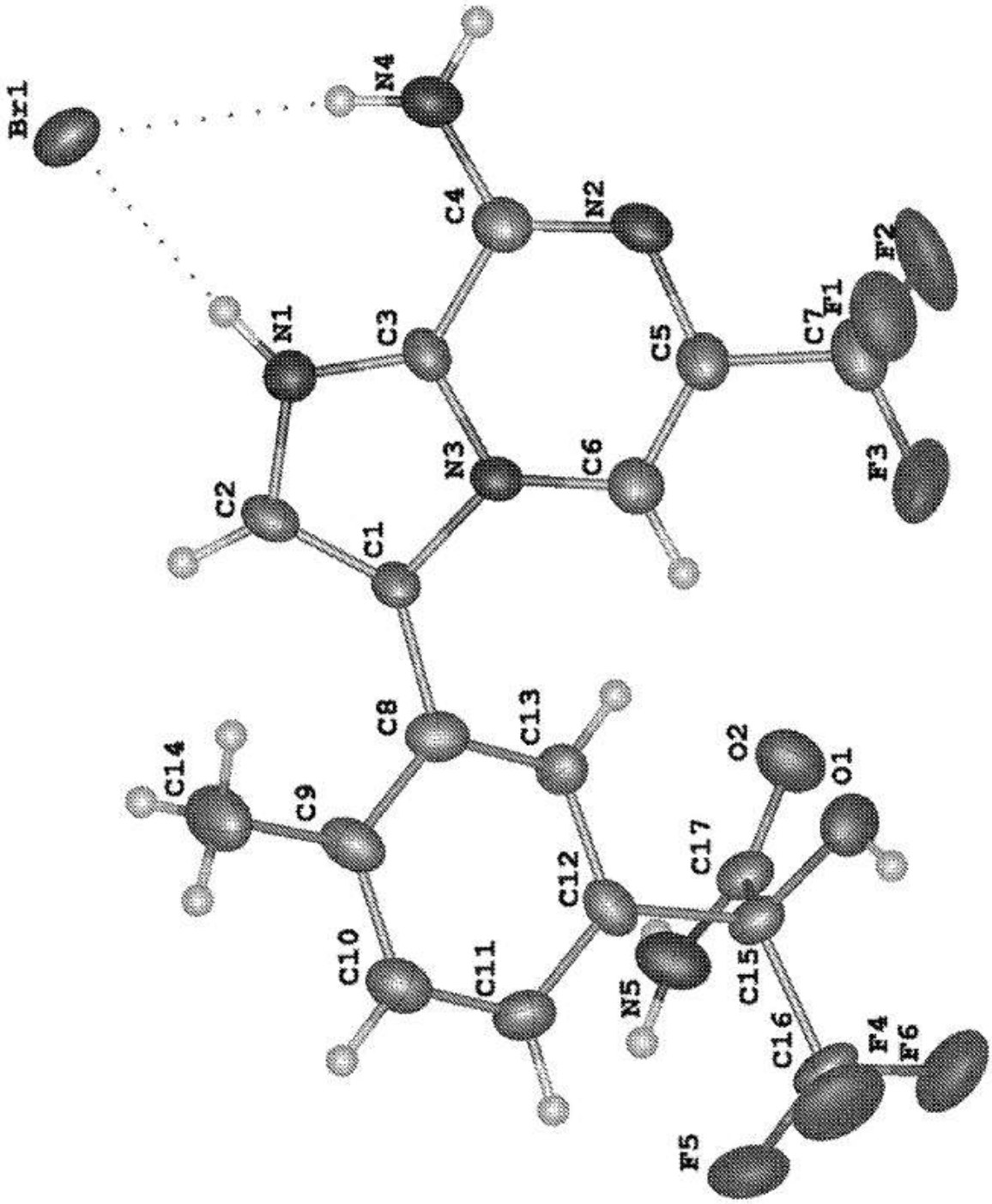
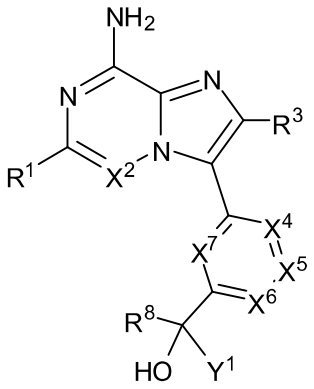

Br1
N4
C4
N2
N1
C3
C5
C7
F1
F2
F3
C2
N3
C6
C1
C8
C13
C14
C9
O2
O1
C17
C12
C10
C11
N5
C15
C16
F4
F6
F5

Figura 16B

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS POR GRUPOS HIDRÓXI TERCIÁRIOS COMO INIBIDORES DE PI3K-GAMA".**

A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I):



(I)

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são inibidores de PI3K-γ que são úteis para o tratamento de distúrbios, tais como doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.