



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

(21) BR 112020008827-7 A2



(22) Data do Depósito: 02/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/10/2020

(54) Título: MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

(51) Int. Cl.: C07D 233/64; C07D 249/08; C07D 271/06; C07D 271/10; C07D 401/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2017 US 62/580,805; 14/03/2018 US 62/643,067.

(71) Depositante(es): CALICO LIFE SCIENCES LLC; ABBVIE INC..

(72) Inventor(es): KATHLEEN ANN MARTIN; CARMELA SIDRAUSKI; MARINA A. PLIUSHCHEV; YUNSONG TONG; XIANGDONG XU; QINGWEI I. ZHANG; RAMZI FARAH SWEIS; MICHAEL J. DART.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058960 de 02/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/090078 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 04/05/2020

(57) Resumo: São fornecidos neste documento compostos, composições e métodos úteis para modular a resposta integrada ao estresse (ISR) e para tratar as doenças, os distúrbios e condições relacionados.

MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório US Nº 62/580.805, depositado em 2 de novembro de 2017 e Pedido Provisório US Nº 62/643.067, depositado em 14 de março de 2018, que são incorporados neste documento por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

[0002] Em metazoa, diversos sinais de estresse convergem em um único evento de fosforilação na serina 51 de um efetor comum, o fator de iniciação de tradução eIF2 α . Essa etapa é realizada por quatro quinases eIF2 α em células de mamíferos: PERK, que responde a uma acumulação de proteínas desdobradas no retículo endoplasmático (ER), GCN2 para inanição de aminoácidos e luz UV, infecção de PKR a viral e estresse metabólico, e deficiência de HRI para heme. Essa coleção de vias de sinalização foi denominada “resposta de estresse integrado” (ISR), pois converge no mesmo evento molecular. A fosforilação de eIF2 α resulta em uma atenuação da tradução com consequências que permitem às células lidar com os estresses variados (Wek, RC et al., *Biochem Soc Trans* (2006) 34 (Pt 1): 7-11).

[0003] O eIF2 (composto de três subunidades α , β e γ) liga GTP e o iniciador Met-tRNA para formar o complexo ternário (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), que, por sua vez, se associa à subunidade ribossômica 40S o 5'UTR de mRNAs para selecionar o códon AUG inicial. Após a fosforilação da sua subunidade α , o eIF2 torna-se um inibidor competitivo do seu fator de troca de GTP (GEF), eIF2B (Hinnebusch, AG e Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10)). A ligação apertada e não produtiva de eIF2 a eIF2B fosforilada evita o carregamento do complexo eIF2 com GTP, bloqueando, assim, a formação do complexo ternário e reduzindo a iniciação da tradução (Krishnamoorthy, T. et al., *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030). Como o eIF2B é menos abundante que eIF2, a fosforilação de apenas uma pequena fração do eIF2 total tem um impacto dramático na atividade do eIF2B nas células.

[0004] eIF2B é uma máquina molecular complexa, composta de cinco subunidades diferentes, eIF2B1 a eIF2B5. O eIF2B5 catalisa a reação de troca de

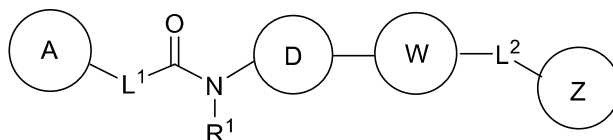
GDP/GTP e, juntamente com uma subunidade parcialmente homóloga eIF2B3, constitui o “núcleo catalítico” (Williams, D.D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). As três subunidades restantes (eIF2B1, eIF2B2 e eIF2B4) são também altamente homólogas umas às outras e formam um "subcomplexo regulador" que fornece sítios de ligação para substrato de eIF2B eIF2 (Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233). A troca de GDP com o GTP no eIF2 é catalisado pelo seu fator de troca de nucleotídeo guanina dedicado (GEF) eIF2B. O eIF2B existe como decâmero (B1₂ B2₂ B3₂ B4₂ B5₂) ou dímero de dois pentômeros nas células (Gordiyenko, Y. et al, *Nat Commun* (2014) 5:3902; Wortham, N.C. et al, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237). As moléculas tais como ISRIB interagem com e estabilizam a conformação do dímero eIF2B, aumentando assim a atividade do GEF intrínseco e tornando as células menos sensíveis aos efeitos celulares da fosforilação de eIF2α (Sidrauski, C. et al, *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. et al, *Science* (2015) 348:1027-1030). Como tal, as terapêuticas de pequenas moléculas que podem modular a atividade de eIF2B podem ter o potencial para atenuar a ramificação de PERK da UPR e a ISR geral e, portanto, podem ser usadas na prevenção e/ou tratamento de várias doenças, como uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] A presente invenção apresenta compostos, composições e métodos para a modulação de eIF2B (por exemplo, ativação de eIF2B) e a atenuação da via de sinalização ISR. Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um modulador eIF2B (por exemplo, um ativador eIF2B) compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outras modalidades, a presente invenção apresenta métodos de utilização de um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo para o tratamento de uma doença ou desordem, por exemplo, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou distúrbio associado a função prejudicada de eIF2B ou componentes na via ISR (por exemplo,

via eIF-2).

[0006] Em um aspecto, a presente invenção apresenta um composto da Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

D é um cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil, em que cada cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X ; e em que, caso o heterociclil bicíclico em ponte contenha uma fração de nitrogênio substituível, a fração de nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituída por R^{N1} ;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente C_1 - C_6 alquilenos, heteroalquilenos de 2-7 membros, ou $-O-$, em que cada C_1 - C_6 alquilenos ou heteroalquilenos de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X ;

R^1 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil;

R^{N1} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_2 - C_6 alquil, halo- C_2 - C_6 alquil, amino- C_2 - C_6 alquil, ciano- C_2 - C_6 alquil, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, e $-S(O)_2 R^D$;

A e W são, cada um, independentemente fenil ou heteroaril com 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril com 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

Z é hidrogênio, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

cada R^X é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, amino- C_1 - C_6 alquil, ciano- C_1 - C_6 alquil, oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, e $-S(O)_2 R^D$;

cada R^Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alcoxi,

amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D, e G¹; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um cicloalquil fundido de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituídos por 1-5 R^X;

cada G¹ é independentemente um cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-3 R^Z;

cada R^Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, e -S(O)₂R^D;

R^A é, em cada ocorrência, independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, ou -C(O)OR^D;

cada um dentre R^B e R^C é, independentemente, hidrogênio ou C₁-C₆ alquil; ou

R^B e R^C juntamente com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel heterociclil de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^Z;

cada R^D é independentemente C₁-C₆ alquil ou halo-C₁-C₆ alquil;

cada R^E é independentemente hidrogênio C₁-C₆ alquil, ou halo-C₁-C₆ alquil;

cada R^F é, independentemente, hidrogênio, C₁-C₆ alquil ou halo; e

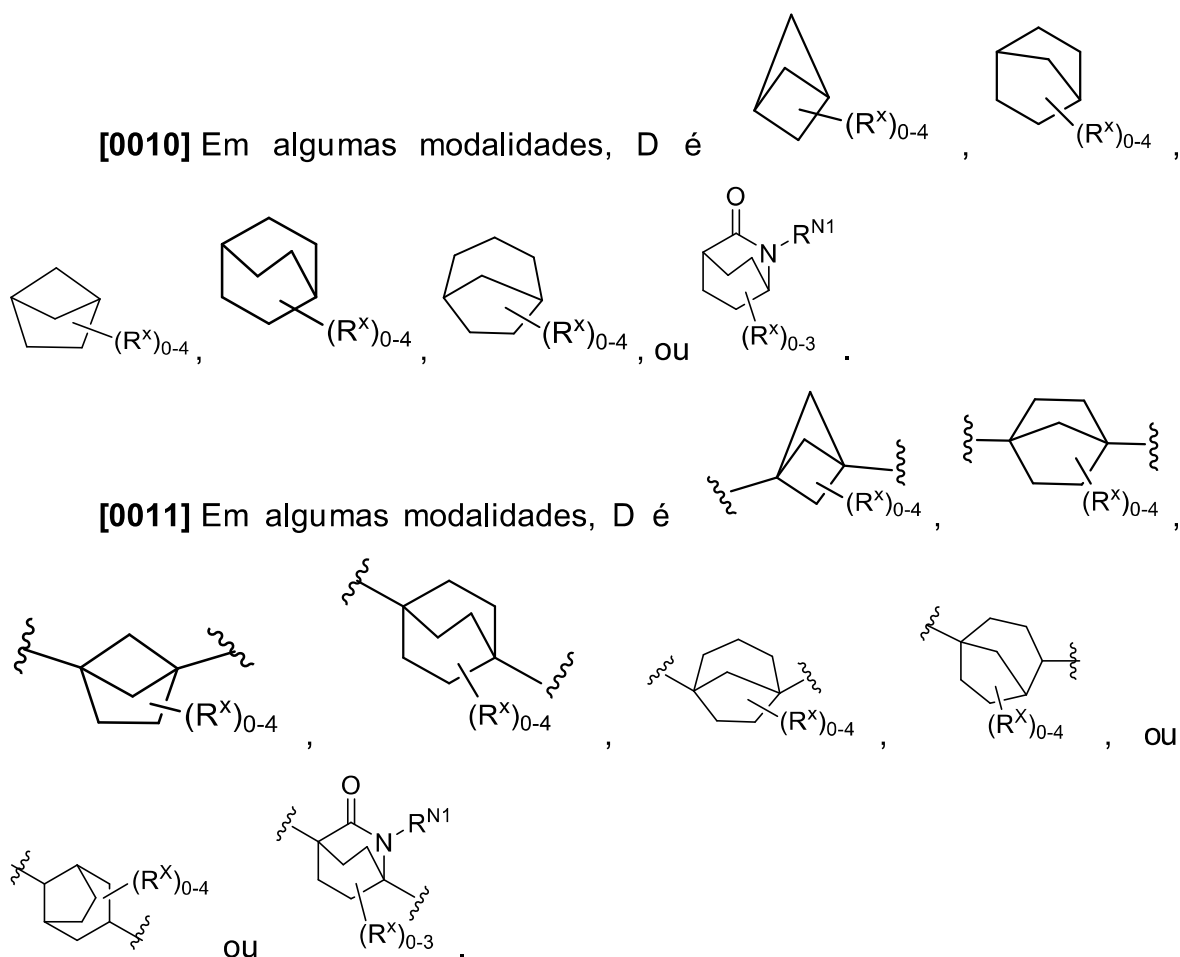
m é 1 quando R^F é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil, 3 quando R^F é C₁-C₆ alquil, ou 5 quando R^F é halo.

[0007] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil bicíclico em ponte, um heterociclil bicíclico em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X.

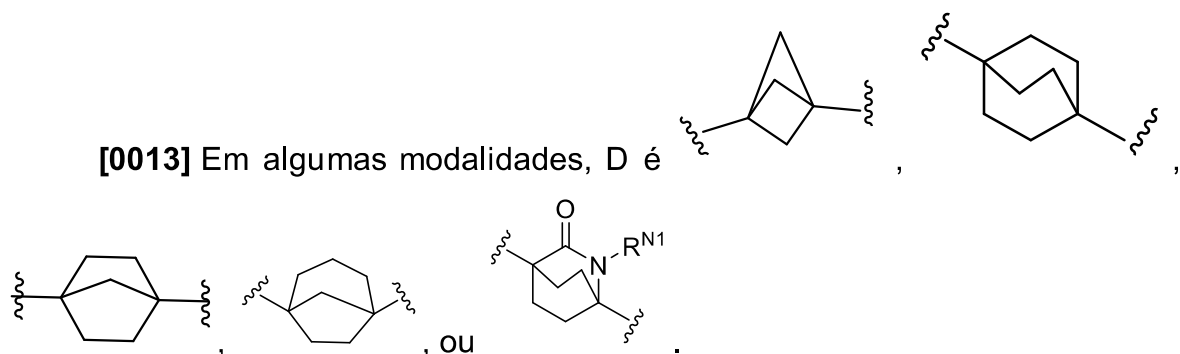
[0008] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil ou heterociclil bicíclico com 5-8 membros em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X.

[0009] Em algumas modalidades, D é biciclo[1.1.1]pentano,

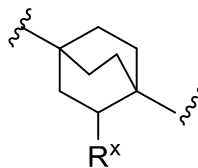
biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano ou 2-azabicyclo[2.2.2]octano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .



[0012] Em algumas modalidades, D é substituído por 0 R^X .



[0014] Em algumas modalidades, D é substituído por 1 R^X .



[0015] Em algumas modalidades, D é

[0016] Em algumas modalidades, R^X é oxo ou OH.

[0017] Em algumas modalidades, ambos L^1 e L^2 são independentemente heteroalquileno de 2-7 membros ou $-O-$, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0018] Em algumas modalidades, L^1 é heteroalquileno de 2-7 membros, L^2 é heteroalquileno de 2-7 membros ou $-O-$, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0019] Em algumas modalidades, L^1 é heteroalquileno de 2-7 membros, L^2 é heteroalquileno de 2-7 membros ou $-O-$, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é substituído por 0 R^X .

[0020] Em algumas modalidades, cada L^1 e L^2 é independentemente selecionado dentre CH_2O^* , $CH_2OCH_2^*$ ou $-O-$, e “-*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

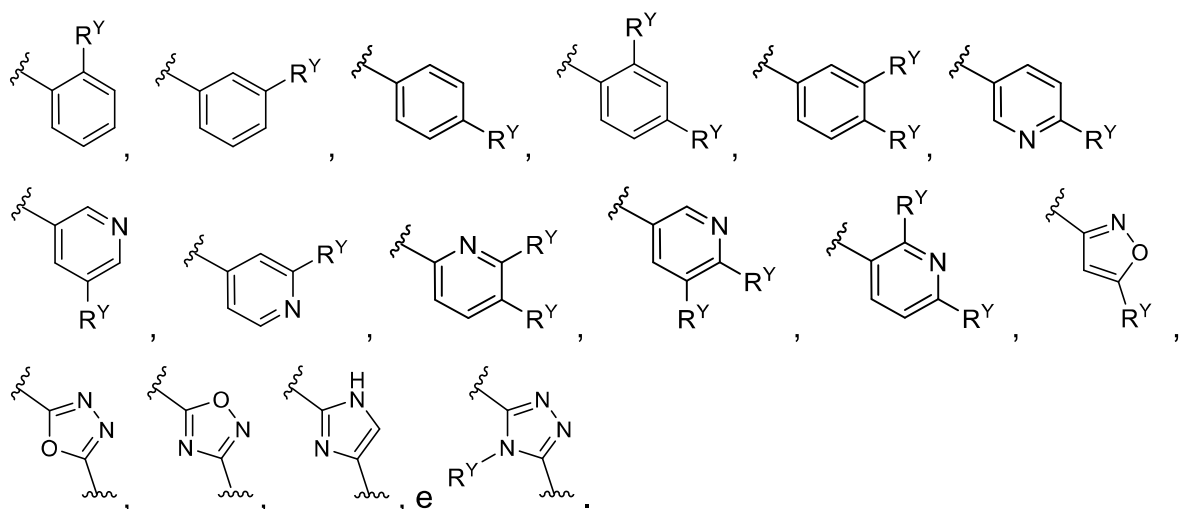
[0021] Em algumas modalidades, L^1 é CH_2O^* ou $CH_2OCH_2^*$, L^2 é selecionado dentre CH_2O^* , $CH_2OCH_2^*$, ou $-O-$, e “-*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

[0022] Em certas modalidades, R^1 é hidrogênio.

[0023] Em alguma modalidade, cada A e W é independentemente fenil ou heteroaril de 5-6 membros e Z é hidrogênio, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y , e cada R^Y é independentemente C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, halo, ciano, $-OR^A$, ou G^1 .

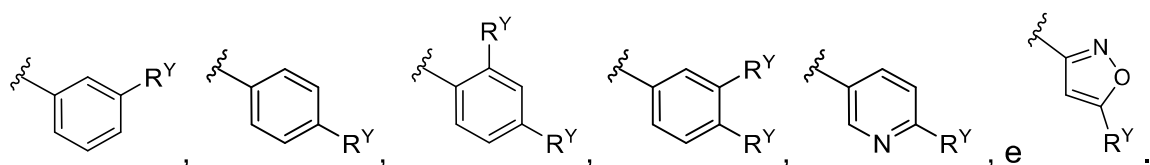
[0024] Em algumas modalidades, cada um de A, W e Z é independentemente fenil, piridil, oxadiazolil, imidazolil, triazolil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y .

[0025] Em algumas modalidades, cada um de A, W e Z é independentemente selecionado dentre:



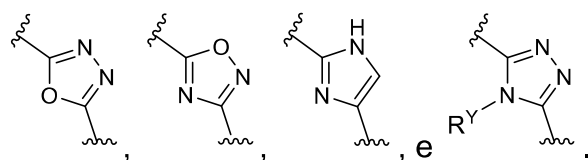
[0026] Em algumas modalidades, A é fenil, piridil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y .

[0027] Em algumas modalidades, A é selecionado dentre:



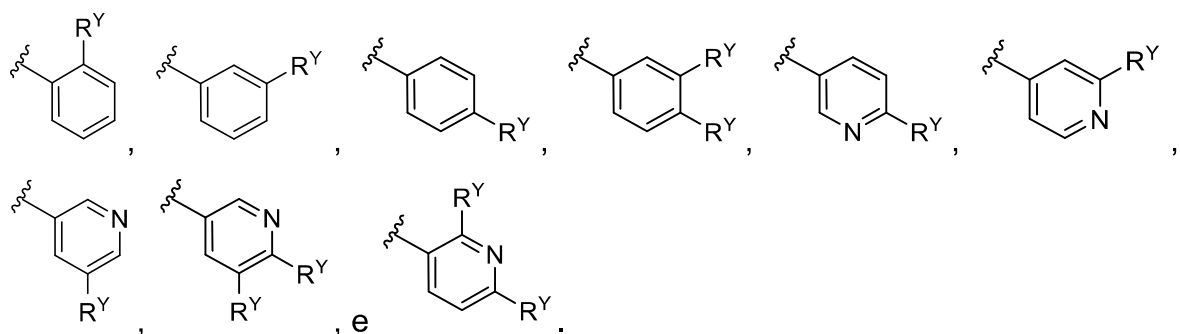
[0028] Em algumas modalidades, W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil.

[0029] Em algumas modalidades, W é selecionado dentre:



[0030] Em algumas modalidades, Z é fenil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y .

[0031] Em algumas modalidades, Z é selecionado dentre:



[0032] Em algumas modalidades, A é fenil, piridil ou isoxazolil, W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil, e Z é fenil ou piridil, em que cada fenil, piridil,

oxadiazolil, triazolil, imidazolil e isoxazolil é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y , e cada R^Y é independentemente C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, halo, ciano, $-OR^A$, ou G^1 .

[0033] Em algumas modalidades, Z é hidrogênio.

[0034] Em algumas modalidades, cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$, CN , ou G^1 .

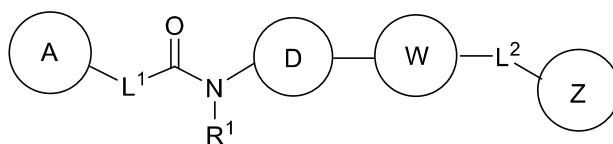
[0035] Em algumas modalidades, cada A e Z é independentemente substituído por 2 R^Y em átomos adjacentes, e o 2 R^Y , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam heterociclí fundido de 3-7 membros ou anel heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0036] Em algumas modalidades, os 2 R^Y , em conjunto com os átomos ao qual estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0037] Em algumas modalidades, cada R^X é independentemente fluoro.

[0038] Em algumas modalidades, G^1 é ciclopropil opcionalmente substituído por 1-5 R^Z .

[0039] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

D é biciclo[1.1.1]pentanil ou biciclo[2.2.2]octanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X ;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente CH_2O^* , $CH_2OCH_2^*$ ou $-O-$, e “-” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente;

R^1 é hidrogênio;

A e W são, cada um, independentemente fenil, piridil, oxadiazolil, imidazolil, triazolil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y ;

Z é hidrogênio, fenil ou piridil, em que cada fenil ou piridil é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y ;

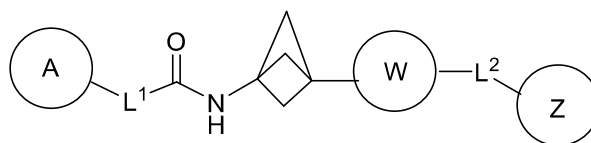
cada R^X é fluoro, oxo ou OH;

cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$, CN, ou G^1 ; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil, ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 R^X ; e

G^1 é ciclopropil.

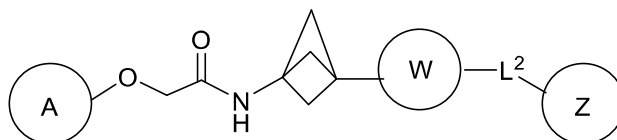
[0040] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

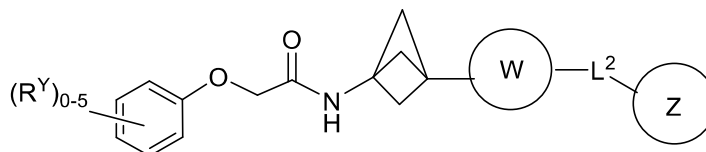
[0041] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):



Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0042] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):

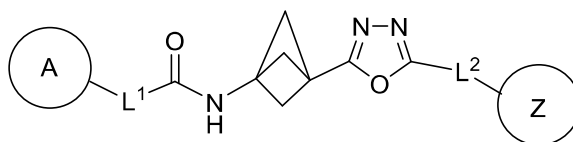


Fórmula (I-d)

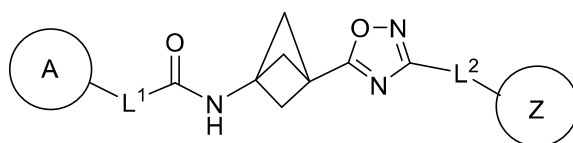
ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente

aceitável do mesmo.

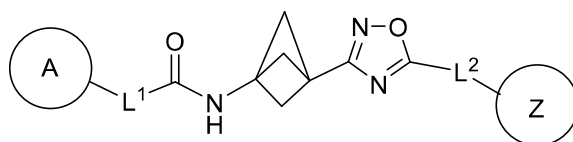
[0043] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4) ou Fórmula (I-e-5):



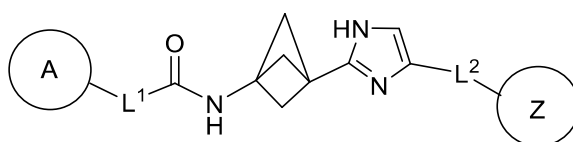
Fórmula (I-e-1)



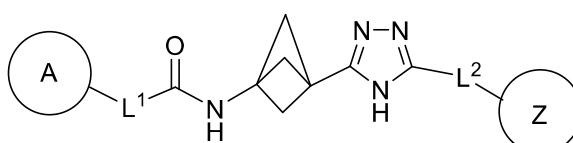
Fórmula (I-e-2)



Fórmula (I-e-3)



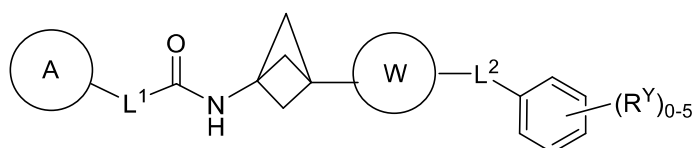
Fórmula (I-e-4)



Fórmula (I-e-5)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

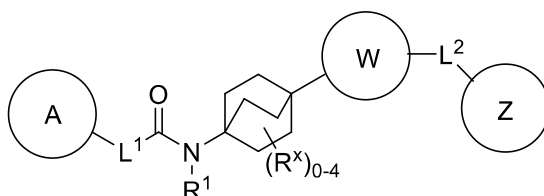
[0044] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0045] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0046] Em algumas modalidades, um composto divulgado é selecionado dentre qualquer um dos compostos listados na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0047] Em algumas modalidades, um composto divulgado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é formulado como uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo um composto divulgado e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0048] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratar uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica, uma doença mitocondrial ou uma doença ou distúrbio associado à função prejudicada de eIF2B ou componentes na via ISR (por exemplo, via eIF2) em um sujeito, em que o método compreende administrar um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição desta a um sujeito.

[0049] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende o a doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipo-mielinização do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de incapacidade intelectual, paralisia supranuclear progressiva, degeneração

corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X, adrenoleucodistrofia cerebral, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia devido a mutação no gene DARS2 (às vezes conhecida como lucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), distúrbios do espectro relacionados ao DARS2, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica doença de Creutzfeldt-Jakob, demência frontotemporal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência do corpo de Lewy), kuru, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, tauopatia ou doença por príon. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende a doença da substância branca evanescente. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença psiquiátrica como agorafobia, doença de Alzheimer, anorexia nervosa, amnésia, distúrbio de ansiedade, transtorno bipolar, transtorno dismórfico corporal, bulimia nervosa, claustrofobia, depressão, delírios, síndrome de Diógenes, dispraxia, insônia, síndrome de Munchausen, narcolepsia, distúrbio de personalidade narcisista, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicose, distúrbio fóbico, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio de personalidade esquizoide, sonambulismo, fobia social, abuso de substâncias, discinesia tardia, síndrome de Tourette ou tricotilomania. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença ou distúrbio com sintomas de deficiência cognitiva ou declínio cognitivo, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, mal de Huntington, esquizofrenia, autismo, demência frontotemporal, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência por corpos de Lewy), demência relacionada à idade, encefalopatia traumática crônica, deficiência neurocognitiva induzida pelo HIV, um distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, uma lesão hipóxica (por exemplo, lesão cerebral prematura, hipóxia perinatal crônica), lesão cerebral traumática ou disfunção cognitiva pós-operatória. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma síndrome de deficiência intelectual. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende um comprometimento cognitivo moderado.

[0050] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de

câncer. Em algumas modalidades, o câncer compreende câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou um câncer das células secretoras. Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de câncer em combinação com um agente quimioterapêutico para o aumento da memória (por exemplo, memória de longo prazo).

[0051] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma doença inflamatória. Em algumas modalidades, a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, lesão cerebral traumática, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (LES), miastenia grave, diabetes (por exemplo, diabetes inicial juvenil ou diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tireoidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjogren, vasculite, glomerulonefrite, tireoidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, penfigoide bolhoso, sarcoidose, ictiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intestinal, aterosclerose ou dermatite atópica.

[0052] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma doença musculoesquelética. Em algumas modalidades, a doença musculoesquelética compreende distrofia muscular, esclerose múltipla, ataxia de Friedreich, um transtorno da perda muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), miopatia por corpos de inclusão, atrofia muscular progressiva, doença motora neuronal, síndrome do túnel do carpo, epicondilite, tendinite, dor nas costas, dor muscular, distúrbios de esforço repetitivo ou paralisia.

[0053] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma doença metabólica. Em algumas modalidades, a doença metabólica compreende esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose hepática, obesidade, doença cardíaca, aterosclerose, artrite, cistinose, fenilcetonúria, retinopatia proliferativa ou doença de Kearns-Sayre.

[0054] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de

uma doença mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial está associada, ou é resultado de, ou é causada por disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial, por exemplo, a miopatia mitocondrial, é selecionada do grupo consistindo em síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada matematicamente), síndromes de depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

[0055] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratar uma doença ou distúrbio relacionado à modulação (por exemplo, diminuição) na atividade ou nível de eIF2B, modulação (por exemplo, diminuição) da atividade ou nível de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) na fosforilação de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) da atividade da via de eIF2 α fosforilada ou modulação (por exemplo, um aumento) da atividade ISR em um indivíduo, em que o método compreende a administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo ou uma composição dos mesmos a um indivíduo. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, a via de sinalização de eIF2 α ou ISR).

[0056] Noutro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratamento de uma leucodistrofia, tal como a doença da matéria branca evanescente (VWMD) ou a ataxia infantil com hipomielinização do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, a leucodistrofia é caracterizada por uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de

aminoácido ou substituição de aminoácido) em uma tRNA sintetase. Em algumas modalidades, a administração de um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade de eIF2B em um indivíduo com uma leucodistrofia, tal como doença do desaparecimento da substância branca (VWMD) ou ataxia da infância com hipomielinização do sistema nervoso central.

[0057] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratar uma doença ou distúrbio relacionado a uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de aminoácido ou substituição de aminoácido) em um gene ou produto gênico (por exemplo, RNA ou proteína) que modula (por exemplo, reduz) a síntese de proteínas. Em algumas modalidades, a administração de um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade GEF residual de um complexo GEF mutante em um indivíduo.

[0058] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença mitocondrial em um sujeito, em que a composição compreende um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0059] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende o a doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipo-mielinização do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de incapacidade intelectual, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X, adrenoleucodistrofia cerebral, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia devido a mutação no gene DARS2 (às vezes conhecida como lucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), distúrbios do espectro relacionados ao DARS2, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica doença de Creutzfeldt-Jakob, demência frontotemporal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência do corpo de Lewy), kuru, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, tauopatia ou doença por prion. Em algumas modalidades, a doença

neurodegenerativa compreende a doença da substância branca evanescente. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença psiquiátrica como agorafobia, doença de Alzheimer, anorexia nervosa, amnésia, distúrbio de ansiedade, transtorno bipolar, transtorno dismórfico corporal, bulimia nervosa, claustrofobia, depressão, delírios, síndrome de Diógenes, dispraxia, insônia, síndrome de Munchausen, narcolepsia, distúrbio de personalidade narcisista, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicose, distúrbio fóbico, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio de personalidade esquizoide, sonambulismo, fobia social, abuso de substâncias, discinesia tardia, síndrome de Tourette ou tricotilomania. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença ou distúrbio com sintomas de deficiência cognitiva ou declínio cognitivo, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, mal de Huntington, esquizofrenia, autismo, demência frontotemporal, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência por corpos de Lewy), demência relacionada à idade, encefalopatia traumática crônica, deficiência neurocognitiva induzida pelo HIV, um distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, uma lesão hipóxica (por exemplo, lesão cerebral prematura, hipóxia perinatal crônica), lesão cerebral traumática ou disfunção cognitiva pós-operatória. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma síndrome de deficiência intelectual. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende um comprometimento cognitivo moderado.

[0060] Em algumas modalidades, o câncer compreende câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou um câncer das células secretoras. Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de câncer em combinação com um agente quimioterapêutico para o aumento da memória (por exemplo, memória de longo prazo).

[0061] Em algumas modalidades, a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, lesão cerebral traumática, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (LES), miastenia grave, diabetes (por exemplo, diabetes inicial juvenil ou diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tireoidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjögren,

vasculite, glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, penfigoide bolhoso, sarcoidose, ictiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intestinal, aterosclerose ou dermatite atópica.

[0062] Em algumas modalidades, a doença musculoesquelética compreende distrofia muscular, esclerose múltipla, ataxia de Freidrich, um transtorno da perda muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), miopatia por corpos de inclusão, atrofia muscular progressiva, doença motora neuronal, síndrome do túnel do carpo, epicondilite, tendinite, dor nas costas, dor muscular, distúrbios de esforço repetitivo ou paralisia.

[0063] Em algumas modalidades, a doença metabólica compreende esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose hepática, obesidade, doença cardíaca, aterosclerose, artrite, cistinose, fenilcetonúria, retinopatia proliferativa ou doença de Kearns-Sayre.

[0064] Em algumas modalidades, a doença mitocondrial está associada, ou é resultado de, ou é causada por disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial, por exemplo, a miopatia mitocondrial, é selecionada do grupo consistindo em síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada matematicamente), síndromes de depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

[0065] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado à modulação (por

exemplo, uma diminuição) na atividade ou nível de eIF2B, modulação (por exemplo, uma diminuição) da atividade ou nível de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) na fosforilação de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) da atividade da via de eIF2 α fosforilada ou modulação (por exemplo, um aumento) da atividade ISR em um sujeito, em que a composição compreende a administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, a via de sinalização de eIF2 α ou ISR).

[0066] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para uso no tratamento de uma leucodistrofia, tal como a doença da matéria branca evanescente (VWMD) ou a ataxia infantil com hipomielinização do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, a leucodistrofia é caracterizada por uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de aminoácido ou substituição de aminoácido) em uma tRNA sintetase. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade de eIF2B em um indivíduo com uma leucodistrofia, tal como doença do desaparecimento da substância branca (VWMD) ou ataxia da infância com hipomielinização do sistema nervoso central.

[0067] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de aminoácido ou substituição de aminoácido) em um gene ou produto gênico (por exemplo, RNA ou proteína) que modula (por exemplo, reduz) a síntese de proteínas. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade GEF residual de um complexo GEF mutante em um sujeito.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0068] A presente invenção apresenta compostos, composições e métodos compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso, por exemplo, na modulação (por exemplo, ativação) de eIF2B e atenuação da via de sinalização

ISR.

Definições

Definições Químicas

[0069] Definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritas mais detalhadamente abaixo. Os elementos químicos são identificados em conformidade com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed., parte interna da capa e grupos funcionais específicos são geralmente definidos conforme descritos neste. Além disso, princípios gerais de química orgânica, bem como frações funcionais específicas e reatividade, são descritos em *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith e March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; e Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª Edição, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0070] As abreviaturas usadas neste documento têm seu significado convencional nas técnicas químicas e biológicas. As estruturas e fórmulas químicas representadas neste documento são construídas de acordo com as regras padrão de valência química conhecida nas técnicas químicas.

[0071] Os compostos descritos neste documento podem compreender um ou mais centros assimétricos e, assim, podem existir em várias formas isoméricas, por exemplo, enantiômeros e/ou diastereômeros. Por exemplo, os compostos descritos neste documento podem estar sob a forma de um enantiômero individual, diastereômero ou isômero geométrico ou podem estar sob a forma de uma mistura de estereoisômeros, incluindo as misturas racêmicas e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. Os isômeros podem ser isolados a partir de misturas por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) quiral e a formação e cristalização de sais quirais; ou isômeros preferidos podem ser preparados por sínteses assimétricas. Ver, por exemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, *Tables*

of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). A invenção contempla, adicionalmente, compostos descritos neste documento como isômeros individuais substancialmente livres de outros isômeros e alternativamente, como misturas de vários isômeros.

[0072] Conforme usado neste documento, um composto enantiomérico puro é substancialmente isento de outros enantiômeros ou estereoisômeros do composto (isto é, em excesso enantiomérico). Em outras palavras, uma forma "S" do composto é substancialmente livre da forma "R" do composto e está, portanto, em excesso enantiomérico da forma "R". O termo "enantiomericamente puro" ou "enantiômero puro" significa que o composto compreende mais de 75% em peso, mais de 80% em peso, mais de 85% em peso, mais de 90% em peso, mais de 91% em peso, mais de 92% em peso, mais de 93% em peso, mais de 94% em peso, mais de 95% em peso, mais de 96% em peso, mais de 97% em peso, mais de 98% em peso, mais de 99% em peso, mais de 99,5% em peso ou mais de 99,9% em peso do enantiômero. Em certas modalidades, os pesos são baseados no peso total de todos os enantiômeros ou estereoisômeros do composto.

[0073] Nas composições fornecidas neste documento, um composto enantiomericamente puro pode estar presente com outros ingredientes ativos ou inativos. Por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo o composto R enantiomericamente puro pode compreender, por exemplo, cerca de 90% de excipiente e cerca de 10% do composto R enantiomericamente puro. Em certas modalidades, o composto R enantiomericamente puro em tais composições pode, por exemplo, compreender, pelo menos cerca de 95% em peso de composto R e no máximo cerca de 5% em peso do composto S, em peso total do composto. Por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo o composto S enantiomericamente puro pode compreender, por exemplo, cerca de 90% de excipiente e cerca de 10% do composto S enantiomericamente puro. Em certas modalidades, o composto S enantiomericamente puro em tais composições pode, por exemplo, compreender, pelo menos cerca de 95% em peso do composto S e no máximo cerca de 5% em peso do composto R, em peso total do composto. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode ser formulado com pouco ou nenhum

excipiente ou carreador.

[0074] O composto descrito neste documento também pode compreender uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^1H , ^2H (D ou deutério) e ^3H (T ou trítio); C pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C ; O pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O ; e semelhantes.

[0075] Os artigos “um” e “uma” podem ser usados neste documento para se referir a um ou mais de um (*ou seja*, pelo menos um) dos objetos gramaticais do artigo. A título de exemplo, “análogo” significa um análogo ou mais do que um análogo.

[0076] Quando uma faixa de valores é listada, ela pretende abranger cada valor e subfaixa dentro da faixa. Por exemplo “C₁-C₆ alquil” pretende abranger, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ e C₅-C₆ alquil.

[0077] Os termos a seguir pretendem ter os significados abaixo apresentados e são úteis para compreender a descrição e o escopo pretendido da presente invenção.

[0078] “Alquil” se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo a partir de 1 a 20 átomos de carbono (“C₁-C₂₀ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 12 átomos de carbono (“C₁-C₁₂ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 8 átomos de carbono (“C₁-C₈ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 6 átomos de carbono (“C₁-C₆ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 5 átomos de carbono (“C₁-C₅ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 4 átomos de carbono (“C₁-C₄ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 3 átomos de carbono (“C₁-C₃ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 2 átomos de carbono (“C₁-C₂ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 átomo de carbono (“C₁ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 2 a 6 átomos de carbono (“C₂-C₆ alquil”). Exemplos de grupos C₁-C₆ alquil incluem metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), isopropil (C₃), n-butil (C₄), terc-butil (C₄), sec-butil (C₄), iso-butil (C₄), n-pentil (C₅), 3-pentanil (C₅), amil (C₅), neopentil (C₅), 3-metil-2-butanil (C₅), amil terciário (C₅), e n-hexil (C₆). Exemplos

adicionais de grupos alquil incluem n-heptil (C₇), n-octil (C₈) e semelhantes. Cada instância de um grupo alquil pode ser independentemente opcionalmente substituída, isto é, não substituída (um “alquil não substituído”) ou substituída (um “alquil substituído”) por um ou mais substituintes; por exemplo, a partir de 1 a 5 substituintes, 1 a 3 substituintes, ou 1 substituinte. Em certas modalidades, o grupo alquil é C₁₋₁₀ alquil (por exemplo, -CH₃). Em certas modalidades, o grupo alquil é C₁₋₆ alquil substituído. As abreviaturas comuns de alquil incluem Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) ou i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

[0079] O termo “alquilenos”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical divalente derivado de um alquil, como exemplificado, mas não limitado por, -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, um grupo alquil (ou alquilenos) terá a partir de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. O termo “alquilenos”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical divalente derivado de um alqueno. Um grupo alquilenos pode ser descrito como, por exemplo, um alquilenos de C₁-C₆ membros, em que o termo “membro” refere-se aos átomos de não hidrogênio no interior da fração.

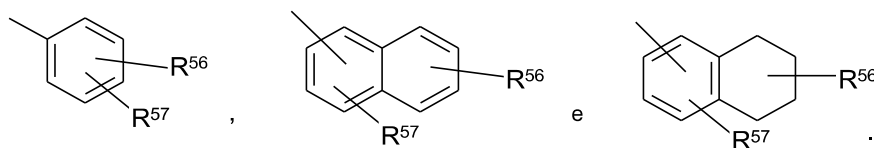
[0080] “Alquenil” refere-se a um radical de um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 2 a 20 átomos de carbono, uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e nenhuma ligação tripla (“C₂-C₂₀ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 10 átomos de carbono (“C₂-C₁₀ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 8 átomos de carbono (“C₂-C₈ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 6 átomos de carbono (“C₂-C₆ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 5 átomos de carbono (“C₂-C₅ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 4 átomos de carbono (“C₂-C₄ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 3 átomos de carbono (“C₂-C₃ alquenil”). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 átomos de carbono (“C₂ alquenil”). As uma ou mais ligações duplas carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butenil) ou terminais (tal como em 1-butenil). Exemplos de grupos C₂-C₄ alquenil incluem

etenil (C₂), 1-propenil (C₃), 2-propenil (C₃), 1-butenil (C₄), 2-butenil (C₄), butadienil (C₄) e semelhantes. Exemplos de grupos C₂-C₆ alquenil incluem já mencionados grupos C₂₋₄ alquenil assim como pentanil (C₅), pentadienil (C₅), hexenil (C₆) e semelhantes. Exemplos adicionais de alquenil incluem heptenil (C₇), octenil (C₈), octatrienil (C₈) e semelhantes. Cada exemplo de um grupo alquenil pode ser independentemente opcionalmente substituído, isto é, não substituído (um “alquenil não substituído”) ou substituído (um “alquenil substituído”) por um ou mais substituintes, *por exemplo*, de 1 a 5 substituintes, 1 a 3 substituintes ou 1 substituinte. Em certas modalidades, o grupo alquenil é um C₂₋₁₀ alquenil não substituído. Em certas modalidades, o grupo alquenil é um C₂₋₆ alquenil substituído.

[0081] “Aril” refere-se a um radical de um sistema de anel aromático 4n+2 monocíclico ou policíclico (*por exemplo*, bicíclico ou tricíclico) (*por exemplo* com 6, 10 ou 14 π elétrons compartilhados em um arranjo cíclico) com de 6–14 átomos de carbono no anel e zero heteroátomos fornecidos no sistema de anel aromático (“C₆-C₁₄ aril”). Em algumas modalidades, um grupo aril tem seis átomos de carbono no anel (“C₆ aril”; *por exemplo*, fenil). Em algumas modalidades, um grupo aril tem dez átomos de carbono no anel (“C₁₀ aril”; *por exemplo*, naftil, como 1-naftil e 2-naftil). Em algumas modalidades, um grupo aril tem catorze átomos de carbono no anel (“C₁₄ aril”; *por exemplo*, antracil). <Um grupo aril pode ser descrito como, por exemplo, um aril de C₆-C₁₀ membros, em que o termo “membro” refere-se aos átomos do anel não-hidrogênio na fração. Grupos aril incluem, mas não estão limitados a, fenil, naftil, indenil e tetrahidronaftil. Cada instância de um grupo aril pode ser independentemente opcionalmente substituída, isto é, não substituída (um “aril não substituído”) ou substituído (um “aril substituído”) por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo aril é um C₆-C₁₄ aril não substituído. Em certas modalidades, o grupo aril é um C₆-C₁₄ aril substituído.

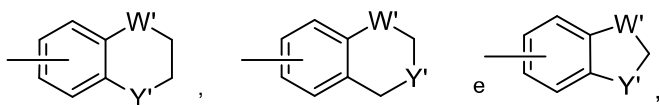
[0082] Em certas modalidades, um grupo aril é substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halo, C₁-C₈ alquil, halo-C₁-C₈ alquil, haloxi-C₁-C₈ alquil, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₈ alquil e amino.

[0083] Exemplos de arils substituídos representativos incluem os seguintes



em que um dentre R^{56} e R^{57} pode ser hidrogênio e pelo menos um dentre R^{56} e R^{57} é cada um independentemente selecionado de C_1-C_8 alquil, halo- C_1-C_8 alquil, heterociclil de 4–10 membros, alcanoil, alcoxi- C_1-C_8 alquil, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$, $NR^{58}SO_2R^{59}$, $C(O)O$ alquil, $C(O)O$ aril, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alquil, S(O)-alquil, S(O)₂-alquil, S-aril, S(O)-aril, S(O₂)-aril; ou R^{56} e R^{57} podem ser unidos para formar um anel cíclico (saturado ou não saturado) de 5 a 8 átomos, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo N, O ou S.

[0084] Outros grupos aril representativos com um grupo heterociclil fundido incluem os seguintes:



em que cada W' é selecionado de $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O e S; e cada Y' é selecionado de carbonil, NR^{66} , O e S; e R^{66} é independentemente hidrogênio, C_1-C_8 alquil C_3-C_{10} cicloalquil, heterociclil de 4–10 membros, C_6-C_{10} aril e heteroaril com 5–10 membros.

[0085] Um "arileno" e um "heteroarileno", usados isoladamente ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um aril e heteroaril, respectivamente. Exemplos não limitativos de grupos aril e heteroaril incluem piridinil, pirimidinil, tiofenil, tienil, furanil, indolil, benzoxadiazolil, benzodioxolil, benzodioxanil, tianofetil, pirrolopiridinil, indazolil, quinolinil, quinoxalinil, piridopirazinil, quinazolinonil, benzoisoxazolil, imidazopiridinil, benzofuranil, benzotienil, benzotiofenil, fenil, naftil, bifenil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, pirazinil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, furiltienil, piridil, pirimidil, benzotiazolil, purinil, benzimidazolil, isoquinolil, tiadiazolil, oxadiazolil, pirrolil, diazolil, triazolil, tetrazolil, benzotiadiazolil, isotiazolil, pirazolopirimidinil, pirrolopirimidinil, benzotriazolil, benzoxazolil ou quinolil. Os exemplos acima podem ser substituídos ou não substituídos e os radicais divalentes de cada um dos

exemplos de heteroaril acima são exemplos não limitativos de heteroarileno.

[0086] “Halo” ou “halogênio,” independentemente ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um átomo de fluorina (F), clorina (Cl), bromina (Br), ou iodina (I). O termo "haleto" por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um átomo de flúor, cloreto, brometo ou iodeto. Em certas modalidades, o grupo halo é flúor ou cloro.

[0087] Adicionalmente, termos tais como "haloalquil" pretendem incluir mono-haloalquil e poli-haloalquil. Por exemplo, o termo "halo-C₁-C₆ alquil" induz, mas não está limitado a, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 4-clorobutil, 3-bromopropil e semelhantes.

[0088] O termo "heteroalquil", por si próprio ou em combinação com outro termo, significa, salvo indicação em contrário, uma cadeia linear ou ramificada não cíclica estável, ou combinações destas, incluindo pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado dentre o grupo que consiste em O, N, P, Si e S, e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Os heteroátomos O, N e S e Si podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquil ou na posição a que o grupo alquil está ligado ao restante da molécula. Grupos heteroalquil exemplificativos incluem, mas não estão limitados a: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)₂, -S(O)-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, e -O-CH₂-CH₃. Até dois ou três heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, -CH₂-NH-OCH₃ e -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Onde "heteroalquil" é recitado seguido por recitações de grupos heteroalquil específicos, tal como -CH₂O, -NR^{BRC} ou semelhantes, será compreendido que os termos heteroalquil e -CH₂O ou -NR^{BRC} não são redundantes ou mutualmente exclusivos. Pelo contrário, os grupos heteroalquil específicos são recitados para adicionar clareza. Assim, o termo "heteroalquil" não deve ser interpretado neste documento como excluindo grupos heteroalquil específicos, tais como -CH₂O, -NR^{BRC} ou semelhantes.

[0089] De um modo semelhante, o termo "heteroalquileno", por si próprio ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical

divalente derivado de heteroalquil, tal como exemplificado, mas não limitado por $\text{--CH}_2\text{O--}$ e $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O--}$. Um grupo heteroalquilenos pode ser descrito como, por exemplo, um heteroalquilenos de 2 a 7 membros, em que o termo "membro" refere-se aos átomos não hidrogênio na fração. Para os grupos heteroalquilenos, os heteroátomos também podem ocupar qualquer um ou ambos os terminais da cadeia (por exemplo, alquilenóxi, alquilenodióxi, alquilenamino, alquilenodiamino e similares). Ainda adicionalmente, para grupos que ligam alquilenos e heteroalquilenos, nenhuma orientação do grupo de ligação está implícita pela direção em que está escrita a fórmula do grupo de ligação. Por exemplo, a fórmula $\text{--C(O)}_2\text{R'--}$ pode representar $\text{--C(O)}_2\text{R'--}$ e $\text{--R'C(O)}_2\text{--}$.

[0090] "Heteroaril" refere-se a um radical de um sistema de anel aromático $4n+2$ monocíclico ou bicíclico de 5-10 membros (*por exemplo*, tendo 6 ou 10 π de elétrons compartilhados em uma matriz cíclica) com átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroaril de 5-10 membros"). Em grupos heteroaril que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência permitir. Os sistemas de anel bicíclico heteroaril podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heteroaril" também inclui sistemas de anel em que o anel de heteroaril, como definido acima, é fundido a um ou mais grupos aril, em que o ponto de ligação está tanto no anel de aril quanto no de heteroaril e, nesses casos, o número de membros do anel designa o número de membros do anel no sistema de anel (aril/heteroaril) fundido. Grupos heteroaril bicíclicos em que um anel não contém um heteroátomo (*por exemplo*, indolil, quinolinil, carbazolil e semelhantes) o ponto de ligação pode estar em qualquer anel, ou seja, *seja no* anel contendo um heteroátomo, (*por exemplo*, 2-indolil) *seja no* anel que não contém um heteroátomo (*por exemplo*, 5-indolil). Um grupo heteroaril pode ser descrito como, por exemplo, um heteroaril de 6-10 membros, em que o termo "membro" refere-se a átomos de anel não hidrogênio na fração.

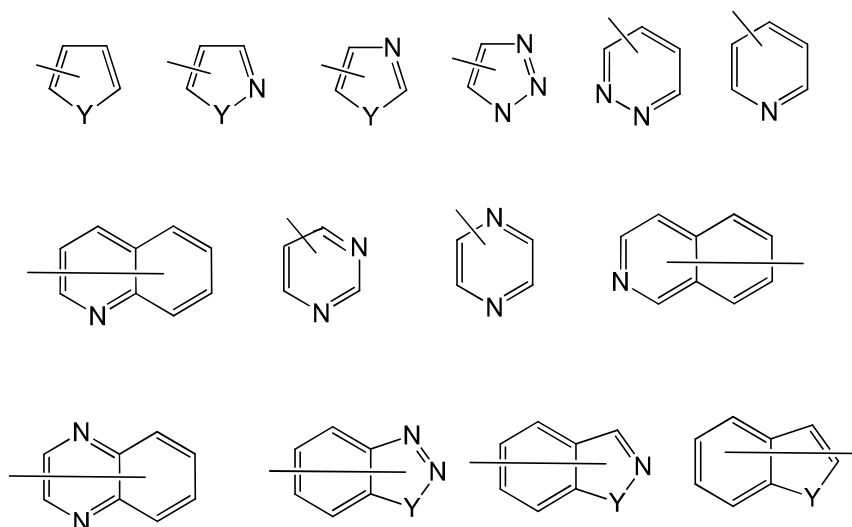
[0091] Em algumas modalidades, um grupo heteroaril é um sistema de anel aromático de 5-10 membros possuindo átomos de carbono do anel e 1-4 heteroátomos do anel proporcionados no sistema de anel aromático, em que cada

heteroátomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroaril de 5-10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroaril é um sistema de anel aromático de 5-8 membros tendo átomos de carbono do anel e 1-4 heteroátomos do anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroaril de 5- 8 membros "). Em algumas modalidades, um grupo heteroaril é um sistema de anel aromático com 5-6 membros possuindo átomos de carbono do anel e 1-4 heteroátomos do anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroaril com 5-6 membros"). Em algumas modalidades, o heteroaril com 5-6 membros tem 1-3 heteroátomos do anel selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, o heteroaril com 5-6 membros tem 1-2 heteroátomos do anel, selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, o heteroaril com 5-6 membros tem um heteroátomo de 1 anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Cada instância de um grupo heteroaril pode ser independentemente opcionalmente substituída, isto é, não substituída (um "heteroaril não substituído") ou substituída (um "heteroaril substituído") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heteroaril é um heteroaril de 5-14 membros não substituído. Em certas modalidades, o grupo heteroaril é um heteroaril de 5-14 membros substituído.

[0092] Exemplos de grupos heteroaril de 5 membros contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, pirrolil, furanil e tiofenil. Exemplos de grupos heteroaril com 5 membros contendo dois heteroátomos inclui, sem limitação, imidazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil e isotiazolil. Exemplos de grupos heteroaril com 5 membros contendo três heteroátomos incluem, sem limitação, triazolil, oxadiazolil e tiadiazolil. Exemplos de grupos heteroaril com 5 membros contendo quatro heteroátomos incluem, sem limitação, tetrazolil. Exemplos de grupos heteroaril com 6 membros contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, piridinil. Exemplos de grupos heteroaril com 6 membros contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, piridazinil, pirimidinil e pirazinil. Exemplos de grupos heteroaril com 6 membros contendo três ou quatro heteroátomos incluem, sem limitação, triazinil e tetrazinil, respectivamente. Grupos heteroaril com 7

membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azepinil, oxepinil e tiepinil. Grupos heteroaril 5,6-bicíclicos exemplificativos incluem, sem limitação, indolil, isoindolil, indazolil, benzotriazolil, benzotiofenil, isobenzotiofenil, benzofuranil, benzoisofuranil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzoxadiazolil, benzotiazolil, benzisotiazolil, benzotiadiazolil, indolizinil e purinil. Grupos heteroaril 6,6-bicíclicos exemplificativos incluem, sem limitação, naftiridinil, pteridinil, quinolinil, isoquinolinil, cinolinil, quinoxalinil, ftalazinil e quinazolinil.

[0093] Exemplos de heteroarils representativos incluem as seguintes fórmulas:



em que cada Y é selecionado dentre carbonil, N, NR⁶⁵, O e S; e R⁶⁵ é independentemente hidrogênio, C₁–C₈ alquil, C₃–C₁₀ cicloalquil, heterociclil com 4–10 membros, C₆–C₁₀ aril, e heteroaril com 5-10 membros.

[0094] “Cicloalquil” se refere a um radical de um grupo de hidrocarbono cíclico não aromático de 3 a 10 átomos de carbono no anel (“C₃–C₁₀ cicloalquil”) e zero heteroátomos no sistema de anel não aromático. Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 8 átomos de carbono do anel (“C₃–C₈ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 6 átomos de carbono do anel (“C₃–C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 6 átomos de carbono do anel (“C₃–C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 5 a 10 átomos de carbono do anel (“C₅–C₁₀ cicloalquil”). Um grupo cicloalquil pode ser descrito como, por exemplo, um cicloalquil com C₄–C₇

membros, em que o termo “membros” refere-se aos átomos de anel sem hidrogênio na fração. Grupos C₃-C₆ cicloalquil exemplificativos incluem, sem limitação, ciclopropil (C₃), ciclopropenil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclopentenil (C₅), ciclohexil (C₆), ciclohexenil (C₆), ciclohexadienil (C₆), e semelhantes. Os grupos cicloalquil C₃-C₈ incluem, sem limitação, os grupos cicloalquil C₃-C₆ mencionados acima, bem como o ciclo-heptil (C₇), ciclo-heptenil (C₇), ciclo-heptadienil (C₇), ciclo-heptatrienil (C₇), ciclo-octil (C₈), ciclo-octenil (C₈), cubanil (C₈), biciclo[1.1.1]pentanil (C₅), biciclo[2.2.2]octanil (C₈), biciclo[2.1.1]hexanil (C₆), biciclo[3.1.1]heptanil (C₇) e semelhantes. Os grupos C₃-C₁₀ exemplificativos incluem, sem limitação, os grupos cicloalquil C₃-C₈ mencionados acima, bem como ciclononil (C₉), ciclononenil (C₉), ciclodecil (C₁₀), ciclodecenil (C₁₀), octahidro-1*H*-indenil (C₉), decahidronaftalenil (C₁₀), espiro[4.5]decanil (C₁₀) e semelhantes. Conforme os exemplos anteriores ilustram, em certas modalidades, o grupo cicloalquil é monocíclico (“cicloalquil monocíclico”) ou contém um sistema de anel espelhado, ligado em ponte ou espiro, tal como um sistema bicíclico (“cicloalquil bicíclico”) e pode ser saturado ou pode ser parcialmente insaturado. “Cicloalquil” inclui também sistemas de anel em que o anel cicloalquil, como definido acima, está fundido com um ou mais grupos aril, em que o ponto de ligação está no anel cicloalquil, e em tais casos, o número de átomos de carbono continua a designar o número de átomos de carbono no sistema de anel cicloalquil. Cada exemplo de um grupo cicloalquil pode ser independentemente opcionalmente substituído, isto é, não substituído (um “cicloalquil não substituído”) ou substituído (um “cicloalquil substituído”) por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil não substituído. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil substituído.

[0095] Em algumas modalidades, “cicloalquil” é um grupo cicloalquil saturado monocíclico com 3 a 10 átomos de carbono no anel (“C₃-C₁₀ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 8 átomos de carbono do anel (“C₃-C₈ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 6 átomos de carbono do anel (“C₃-C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 5 a 6 átomos de carbono do anel (“C₅-C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 5 a 10 átomos de carbono do anel

("C₅-C₁₀ cicloalquil"). Exemplos de grupos C₅-C₆ cicloalquil incluem ciclopentil (C₅) e ciclohexil (C₆). Exemplos de grupos C₃-C₆ cicloalquil incluem os grupos C₅-C₆ cicloalquil mencionados acima, bem como ciclopropil (C₃) e ciclobutil (C₄). Exemplos de grupos C₃-C₈ cicloalquil incluem os grupos C₃-C₆ cicloalquil, bem como o cicloheptil (C₇) e ciclo-octil (C₈). A menos que indicado o contrário, cada exemplo de um grupo cicloalquil é independentemente não substituído (um "cicloalquil não substituído") ou substituído (um "cicloalquil substituído") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil não substituído. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil substituído.

[0096] "Heterocíclico" ou "heterocíclico" referem-se a um radical de um sistema de anel não aromático de 3 a 10 membros tendo átomos de carbono no anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio, enxofre, boro, fósforo e silício ("heterocíclico de 3–10 membros"). Em grupos heterocíclicos que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, o ponto de ligação pode ser um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência permitir. Um grupo heterocíclico pode ser monocíclico ("heterocíclico monocíclico") ou um sistema de anel fundido, em ponte ou espiro, tal como um sistema bicíclico ("heterocíclico bicíclico"), e pode ser saturado ou pode ser parcialmente insaturado. Os sistemas de anel bicíclico heterocíclico podem incluir um ou mais heteroátomos em um ou ambos os anéis. "Heterocíclico" inclui também sistemas de anel em que o anel heterocíclico, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos cicloalquil em que o ponto de ligação é tanto no anel cicloalquil quanto no anel heterocíclico, ou sistemas de anel em que o anel heterocíclico, como definido acima, é fundido com um ou mais grupos aril ou heteroaril, em que o ponto de ligação é no anel heterocíclico, e em tais casos, o número de membros de anel continua a designar o número de membros de anel no sistema de anel heterocíclico. Um grupo heterocíclico pode ser descrito como, por exemplo, um heterocíclico de 3-7 membros, em que o termo "membro" se refere a átomos de anel não hidrogênio, ou seja, carbono, nitrogênio, oxigênio, enxofre, boro, fósforo e silício, dentro da fração. Cada instância de heterocíclico pode ser independentemente opcionalmente substituída, *ou seja*, não substituída (um "heterocíclico não substituído") ou

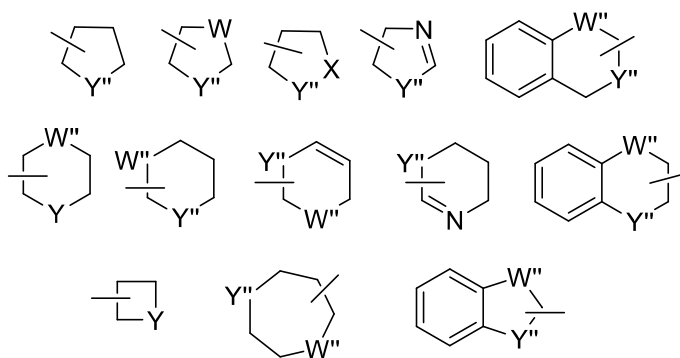
substituída (um “heterociclil substituído”) por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo heterociclil é um heterociclil não substituído de 3-10 membros. Em certas modalidades, o grupo heterociclil é substituído por heterocidil de 3-10 membros.

[0097] Em algumas modalidades, um grupo heterociclil é um sistema de anel não aromático de 5 a 10 membros tendo átomos de carbono do anel e 1 a 4 heteroátomos no anel, em que cada heteroátomo é selecionado independentemente dentre nitrogênio, oxigênio, enxofre, boro, fósforo e silício (“heterociclil de 5 a 10 membros”). Em algumas modalidades, um grupo heterociclil é um sistema de anel não aromático de 5-8 membros tendo os átomos de carbono e 1-4 heteroátomos, em que cada heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre (“heterocidil de 5-8”). Em algumas modalidades, um grupo heterociclil é um sistema de anel aromático de 5-6 membros tendo átomos de carbono e 1-4 heteromátomos de anel, em que o heteroátomo é independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre (“heterociclil de 5-6 membros”). Em algumas modalidades, o heterociclil de 5-6 membros tem 1-3 heteroátomos do anel selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, o heterociclil de 5-6 membros tem 1-2 heteroátomos do anel, selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, o heterociclil de 5-6 tem um heteroátomo de anel e selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[0098] Os grupos heterociclil de 3 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azirdinil, oxiranil e tiorenil. Os grupos heterociclil de 4 membros exemplificativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azetidinil, oxetanil e tietanil. Os grupos heterociclil de 5 membros contendo um ou mais heteroátomos inclui, sem limitação, tetrahidrofurânil, dihidrofurânil, tetrahidrotiofenil, dihidrotiofenil, pirrolidinil, dihidropirolil e pirrolil-2,5-diona. Os grupos heterociclil de 5 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos, sem limitação, dioxolanil, oxasulfuranil, disulfuranil e oxozolidin-2-ona. Os grupos heterociclil de 5 membros exemplificativos cobntêm três heteroátomos inclui, sem limitação, triazonil, oxadiazonil e tiadiazolina. Os grupos heterociclil com 6 membros exemplificativos contendo um heteroátomo inclui, sem

limitação, piperidinil, tetrahidropiranil, dihidropiridinil e tianil. Os grupos heterociclil de 6 membros contendo dois heteroátomos incluem, sem limitação, piperazinil, morfolinil, ditianil, dioxil. Os grupos heterociclil com 6 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos incluem, sem limitação, triazinanil. Os grupos heterociclil de 7 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azepanil, oxepanil e tiepanil. Os grupos heterociclil com 8 membros exemplificativos contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azocanil, oxecanil e tiocanil. Os grupos heterocíclicos de 5 membros ilustrativos fundidos a um anel aril C6 (também referido neste documento como um anel heterocíclico 5,6-bicíclico) incluem, sem limitação, indolinil, isoindolinil, di-hidrobenzofuranil, di-hidrobenzotienil, benzoxazolinonil e semelhantes. Os grupos heterociclil de 6 membros exemplificativos fundidos a um anel aril (também referido neste documento como um anel heterocíclico 6,6-bicíclico) incluem, sem limitação, tetra-hidroquinolinil, tetra-hidroisoquinolinil e semelhantes.

[0099] Os exemplos particulares de grupos heterocíclicos são mostrados nos seguintes exemplos ilustrativos:



em que cada W'' é selecionado dentre CR^{67} , $C(R^{67})_2$, NR^{67} , O, e S; e cada Y'' é selecionado dentre NR^{67} , O, e S; e R^{67} é independentemente hidrogênio, C_1 – C_8 alquil, C_3 – C_{10} cicloalquil, heterociclil com 4–10 membros, C_6 – C_{10} aril, e heteroaril com 5–10 membros. Estes anéis heterociclil podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre o grupo que consiste em acil, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcóxicarbonil, alcóxicarbonilamino, amino, amino substituído, aminocarbonil (*por exemplo*, amido), aminocarbonilamino, aminossulfonil, sulfonilamino, aril, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquil, halogênio, hidroxil, ceto, nitro, tiol, $-S$ -alquil, $-S$ -aril, $-S(O)$ -alquil, $-S(O)$ -aril, $-S(O)_2$ -alquil e $-S(O)_2$ -aril.

Os grupos substituintes incluem carbonil ou tiocarbonil que fornecem, por exemplo, derivados de lactama e ureia.

[0100] O grupo de "heterociclil que contém nitrogênio" significa um grupo cíclico não aromático de 4-7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, por exemplo, mas sem limitação, morfolina, piperidina (*por exemplo*, 2-piperidinil, 3-piperidinil e 4-piperidinil), pirrolidina (*por exemplo*, 2-pirrolidinil e 3-pirrolidinil), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina e N-alkil piperazinas, tais como N-metil piperazinas. Os exemplos em particular incluem azetidina, piperidona e piperazona.

[0101] "Amino" se refere ao radical $-NR^{70}R^{71}$, em que R^{70} e R^{71} são, cada um, independentemente hidrogênio, C_1-C_8 alkil, C_3-C_{10} cicloalquil, heterociclil de 4-10 membros, C_6-C_{10} aril e heteroaril de 5-10 membros. Em algumas modalidades, amino se refere a NH_2 .

[0102] "Ciano" refere-se ao radical $-CN$.

[0103] "Hidroxi" refere-se ao radical $-OH$.

[0104] Os grupos alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril, como definidos neste documento, são opcionalmente substituídos (*por exemplo*, alquil "substituído" ou "não substituído", alcenil "substituído" ou "não substituído", "substituído" ou "não substituído". "Alquinil, cicloalquil" substituído "ou" não substituído ", heterociclil" substituído "ou" não substituído ", aril" substituído "ou" não substituído "ou grupo heteroaril" substituído "ou" não substituído "). Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que pelo menos um hidrogênio presente em um grupo (*por exemplo*, um átomo de carbono ou nitrogênio) é substituído por um substituinte permissível, *por exemplo*, um substituinte que após a substituição resulta em um composto estável, *por exemplo*, um composto que não sofra espontaneamente transformação tal como por rearranjo, ciclização, eliminação ou outra reação. Salvo indicação em contrário, um grupo "substituído" tem um substituinte em uma ou mais posições substituíveis do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura for substituída, o substituinte é igual ou diferente em cada posição. O termo "substituído" é contemplado para incluir a substituição com todos os substituintes admissíveis de compostos orgânicos, e inclui qualquer um dos substituintes

descritos neste documento que resulte na formação de um composto estável. A presente invenção contempla toda e qualquer uma dessas combinações, a fim de se chegar a um composto estável. Para as finalidades desta invenção, heteroátomos, tais como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou qualquer substituinte adequado, como descrito neste documento, que satisfaça as valências dos heteroátomos e resulte na formação de uma fração estável.

[0105] Dois ou mais substituintes podem opcionalmente ser unidos para formar grupos aril, heteroaril, cicloalquil ou heterocicloalquil. Tais denominados substituintes formadores de anel são tipicamente, embora não necessariamente, encontrados ligados a uma estrutura de base cíclica. Em uma modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a membros adjacentes da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes de formação de anel ligados a membros adjacentes de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura de anel fundido. Em outra modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a um único membro da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a um único membro de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura espirocíclica. Em ainda outra modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a membros não adjacentes da estrutura de base.

[0106] Um "contra-íon" ou "contra-íon aniônico" é um grupo carregado negativamente associado a um grupo amino quaternário catiônico para manter a neutralidade eletrônica. Os contra-íons exemplificativos incluem íons de halogênio (*por exemplo*, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , sulfonate ions (*por exemplo* metansulfonato, trifluorometanossulfonato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 10-cânforssulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfônico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato e semelhantes) e íons carboxilato (*por exemplo*, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato e semelhantes).

[0107] O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" destina a incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos neste documento. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição básicos podem ser obtidos

pondo em contato a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, tanto pura quanto em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou sal de magnésio, ou um sal semelhante. Quando os compostos da presente invenção contiverem funcionalidades relativamente básicas, sais de adição ácidos podem ser obtidos pondo em contato a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, tanto puro quanto em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem os derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, hidriódico ou fosforoso e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos, como ácidos acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilssulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e semelhantes. Também estão incluídos sais de aminoácidos, como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, como ácidos glicorônico ou galaturônico e semelhantes (vide, por exemplo, *Berge et al, Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição ácidos ou básicos. Outros carreadores farmacologicamente aceitáveis conhecidos pelos versados na técnica são apropriados para a presente invenção. Os sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros protônicos do que são as suas formas de base livre correspondentes. Em outros casos, a preparação pode ser um pó liofilizado em um primeiro tampão, por exemplo, 1 mM-50 mM de histidina, 0,1% -2% de sacarose, 2% -7% de manitol em uma faixa de pH de 4,5 a 5,5, que é combinado com tampão antes o uso.

[0108] Assim, os compostos da presente invenção podem existir como sais, tais como com ácidos farmacologicamente aceitáveis. A presente invenção inclui esses sais. Exemplos de tais sais incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartaratos (por

exemplo, tartaratos (+), (-) - tartaratos, ou suas misturas incluindo misturas racêmicas), succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos tais como ácido glutâmico. Estes sais podem ser preparados por métodos conhecidos dos versados na técnica.

[0109] As formas neutras dos compostos são preferencialmente regeneradas, pelo contato o sal com uma base ou ácido e isolando o composto de origem de forma convencional. A forma de origem do composto difere das diversas formas de sal em determinadas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares.

[0110] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão em uma forma de pró-droga. As pró-drogas dos compostos descritas neste documento são aqueles compostos que facilmente se submetem a mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Adicionalmente, as pró-drogas podem ser convertidas nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, as pró-drogas podem ser lentamente convertidas nos compostos da presente invenção quando colocadas em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

[0111] Certos compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, incluindo as formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e estão abrangidas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos previstos pela presente invenção e se destinam a fazer parte do escopo da presente invenção.

[0112] Conforme usado neste documento, o termo "sal" refere-se a sais de ácido ou base dos compostos usados nos métodos da presente invenção. Exemplos ilustrativos de sais aceitáveis são sais de ácido mineral (ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e semelhantes), sais de ácido orgânico (ácido acético, ácido propiônico, ácido glutâmico, ácido cítrico e semelhantes), amônio quaternário (iodeto de metil, iodeto de etila e semelhantes).

[0113] Certos compostos da presente invenção possuem átomos de

carbono assimétricos (centros ópticos ou quirais) ou ligações duplas; os enantiômeros, racematos, diastereoisômeros, tautômeros, isômeros geométricos, formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R) - ou (S) - ou, como (D) - ou (L) - para aminoácidos e os isômeros individuais estão abrangidos no escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção não incluem aqueles que são conhecidos na técnica como sendo instáveis demais para sintetizar e/ou isolar. A presente invenção destina-se a incluir compostos em formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- opticamente ativos podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Quando os compostos descritos no presente documento contêm ligações olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, pretende-se que os compostos incluam ambos os isômeros geométricos Z e E.

[0114] Conforme usado neste documento, o termo "isômeros" refere-se a compostos tendo o mesmo número e tipo de átomos, e portanto o mesmo peso molecular, mas diferindo em relação ao arranjo ou configuração estrutural dos átomos.

[0115] O termo "tautômero", como usado neste documento, refere-se a um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e que são prontamente convertidos de uma forma isomérica para outra.

[0116] Será evidente para um versado na técnica que certos compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, estando todas essas formas tautoméricas dos compostos dentro do escopo da invenção.

[0117] Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" referem-se a quaisquer indícios de sucesso no tratamento ou melhoria de uma lesão, doença, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, tal como abatimento; remissão; diminuição dos sintomas ou tornar a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente; desaceleração da taxa de degeneração ou declínio; tornar o ponto final da degeneração menos debilitante; melhorar o bem-estar físico ou mental de um paciente. O tratamento ou melhoria dos sintomas pode ser baseado em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, exames neuropsiquiátricos e/ou de uma avaliação psiquiátrica. Por exemplo, certos

métodos neste documento tratam o câncer (por exemplo, câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo, câncer de células secretoras), doenças neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência frontotemporal), leucodistrofias (por exemplo, doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipo-mielinização do SNC), disfunção cognitiva pós-cirúrgica, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, lesão medular, síndromes de incapacidade intelectual, doenças inflamatórias, doenças musculoesqueléticas, doenças metabólicas ou doenças ou distúrbios associados a função prejudicada de eIF2B ou componentes em uma via de sinalização ou transdução de sinal incluindo o ISR e diminuição da atividade da via eIF2). Por exemplo, certos métodos neste documento tratam câncer diminuindo ou reduzindo ou prevenindo a ocorrência, crescimento, metástase ou progressão de câncer ou diminuindo um sintoma de câncer; tratar a neurodegeneração melhorando o bem-estar mental, aumentando a função mental, desacelerando a diminuição da função mental, diminuindo a demência, retardando o início da demência, melhorando as habilidades cognitivas, diminuindo a perda de habilidades cognitivas, melhorando a memória, diminuindo a degradação da memória, diminuindo um sintoma de neurodegeneração ou prolongar a sobrevivência; tratar a doença da substância branca evanescente reduzindo um sintoma da doença da substância branca evanescente ou reduzindo a perda de substância branca ou reduzindo a perda de mielina ou aumentando a quantidade de mielina ou aumentando a quantidade de substância branca; tratar a ataxia da infância com hipo-mielinização do SNC, diminuindo um sintoma de ataxia na infância com hipo-mielinização do SNC ou aumentando o nível de mielina ou diminuindo a perda de mielina; tratar uma síndrome de deficiência intelectual diminuindo um sintoma de uma síndrome de deficiência intelectual, trate uma doença inflamatória tratando um sintoma da doença inflamatória; tratar uma doença musculoesquelética tratando um sintoma da doença musculoesquelética; ou tratar uma doença metabólica tratando um sintoma da doença metabólica. Os sintomas de uma doença, distúrbio ou condição descrita neste documento (por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma condição ou doença associada à função

prejudicada de eIF2B ou componentes em uma via de transdução de sinal incluindo a via de eIF2B, a fosforilação de eIF2 α ou a via de ISR) seriam conhecidos ou podem ser determinados por uma pessoa comumente versada na técnica. O termo "tratamento" e conjugações deste incluem prevenção de uma lesão, patologia, condição ou doença (por exemplo, prevenção do desenvolvimento de um ou mais sintomas de uma doença, distúrbio ou condição descrita neste documento).

[0118] Uma "quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para atingir um propósito declarado (por exemplo, alcançar o efeito para o qual é administrada, tratar uma doença, reduzir a atividade da enzima, aumentar a atividade enzimática, reduzir um ou mais sintomas de uma doença ou condição). Um exemplo de uma "quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para contribuir para o tratamento, prevenção ou redução de um sintoma ou sintomas de uma doença, que também pode ser referida como "quantidade terapeuticamente eficaz". Uma "quantidade profilaticamente eficaz" de uma droga é uma quantidade de droga que, quando administrada a um sujeito, terá o efeito profilático pretendido, por exemplo, prevenir ou retardar o início (ou recorrência) de uma lesão, doença, patologia ou condição, ou reduzir a probabilidade do início (ou reincidência) de uma lesão, doença, patologia ou condição, ou seus sintomas. O efeito profilático total não ocorre necessariamente por administração de uma dose, e pode ocorrer somente após a administração de uma série de doses. Assim, uma quantidade profilaticamente eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações. A quantidade exata vai depender da finalidade do tratamento e vai ser determinável por um versado na técnica usando técnicas conhecidas (vide, por exemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols.1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); e Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edição, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0119] Uma "redução" de um sintoma ou sintomas (e equivalentes gramaticais desse termo) significa a diminuição da gravidade ou da frequência do(s) sintoma(s), ou a eliminação do(s) sintoma(s).

[0120] O termo "associado" ou "associado a" no contexto de uma substância ou atividade de substância ou função associada a uma doença (por exemplo, uma

doença ou distúrbio descritos neste documento, por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou distúrbio associado à função prejudicada de eIF2B ou componentes em uma via de transdução de sinal incluindo a via eIF2, fosforilação de eIF2 α ou via de ISR) significa que a doença é causada por (no todo ou em parte), ou um sintoma da doença é causado por (no todo ou em parte) a substância ou atividade da substância ou função. Por exemplo, um sintoma de uma doença ou condição associada a uma função prejudicada do eIF2B pode ser um sintoma que é resultado (no todo ou em parte) de uma diminuição na atividade de eIF2B (por exemplo, diminuição na atividade ou nos níveis de eIF2B, aumento na fosforilação de eIF2 α ou atividade de eIF2 α fosforilado ou atividade de eIF2 reduzida ou aumento na atividade da transdução do sinal de eIF2 α fosforilado ou na via de sinalização de ISR). Conforme usado neste documento, o que é descrito como estando associado a uma doença, se um agente causador, pode ser um alvo para o tratamento da doença. Por exemplo, uma doença associado à atividade de eIF2 ou atividade da via de eIF2 diminuída, pode ser tratada com um agente (por exemplo, o composto conforme descrito neste documento) eficaz para aumentar o nível ou atividade de eIF2 ou via de eIF2 ou uma diminuição na atividade de eIF2 α fosforilado ou na via de ISR. Por exemplo, uma diminuição associada ao eIF2 α fosforilado pode ser tratado com um agente (por exemplo, composto conforme descrito neste documento) eficaz para diminuir o nível de atividade de eIF2 α fosforilado ou um componente a jusante ou efector de eIF2 α fosforilado. Por exemplo, uma doença associada ao eIF2 α pode ser tratada com um agente (por exemplo, composto conforme descrito neste documento) eficaz para aumentar o nível de atividade eIF2 ou um componente a jusante ou efector de eIF2.

[0121] "Controle" ou "experimento controle" é usado de acordo com o seu significado normal simples e refere-se a uma experiência em que os sujeitos ou reagentes da experiência são tratados como em um experimento paralelo, exceto pela omissão de um procedimento, reagente ou variável do experimento. Em alguns casos, o controle é usado como um padrão de comparação na avaliação de efeitos experimentais.

[0122] O "contato" é usado de acordo com o seu significado comum e se refere ao processo de permitir que pelo menos duas espécies distintas (por exemplo, compostos químicos incluindo biomoléculas ou células) se tornem suficientemente proximais para reagir, interagir ou tocar fisicamente. Deve ser apreciado, no entanto, que o produto da reação resultante pode ser produzido diretamente a partir de uma reação entre os reagentes adicionados ou a partir de um intermediário de um ou mais dos reagentes adicionados que podem ser produzidos na mistura de reação. O termo "contato" pode incluir permitir que duas espécies reajam, interajam ou toquem fisicamente, em que as duas espécies podem ser um composto conforme descrito neste documento e uma proteína ou enzima (por exemplo, eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via eIF2 ou via de ISR). Em algumas modalidades, o contato inclui permitir que um composto descrito neste documento interaja com uma proteína ou enzima que está envolvida em uma via de sinalização (por exemplo, eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via de eIF2 ou via de ISR).

[0123] Conforme definido neste documento, o termo "inibição", "inibir", "inibindo" e semelhantes em referência a uma interação proteína-inibidor (por exemplo, antagonista) significa afetar negativamente (por exemplo, diminuir) a atividade ou função da proteína em relação a a atividade ou função da proteína na ausência do inibidor. Em algumas modalidades, a inibição refere-se à redução de uma doença ou sintomas da doença. Em algumas modalidades, a inibição refere-se a uma redução na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização. Portanto, a inibição inclui, pelo menos em parte, parcial ou totalmente o bloqueio da estimulação, diminuição, prevenção ou atraso da ativação, ou inativação, dessensibilização ou regulação negativa da transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína. Em algumas modalidades, a inibição refere-se a uma diminuição na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização (por exemplo, eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via de eIF2, via ativada pela fosforilação de eIF2 α ou via de ISR). Portanto, a inibição pode incluir, pelo menos em parte, diminuição parcial ou total da estimulação, diminuição ou redução da ativação ou inativação, dessensibilização ou regulação negativa da atividade de transdução de sinal ou enzimática ou a quantidade de uma

proteína aumentada em uma doença (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou via de ISR, em que cada um está associado a um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica). A inibição pode incluir, ao menos em parte, parcialmente ou no todo, diminuir o estímulo, diminuir ou reduzir a ativação, ou desativação, dessensibilizar, ou regular de forma descendente a transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou via de ISR) que pode modular o nível de outra proteína ou aumentar a sobrevivência celular (por exemplo, diminuir a atividade da via de eIF2 α fosforilado pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter um aumento na atividade da via de eIF2 α fosforilado em relação ao controle da doença ou diminuir a atividade da via de eIF2 α pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter um aumento na atividade da via de eIF2 α em relação a um controle sem doença).

[0124] Conforme definido neste documento, o termo "ativação", "ativa", "ativar" e semelhantes em relação a uma interação proteína-ativador (por exemplo, agonista) significa afetar positivamente (por exemplo, aumentar) a atividade ou função da proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR) em relação à atividade ou função da proteína (por exemplo, composto descrito neste documento). Em algumas modalidades, a ativação se refere a um aumento na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR). Portanto, a ativação pode incluir, pelo menos em parte, estímulo crescente, aumentar ou habilitar a ativação, ou ativar, sensibilizar ou regular de forma ascendente a transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína diminuída em uma doença (por exemplo, o nível de eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR associada a um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica). A ativação pode incluir, pelo menos em parte, aumentar parcial ou totalmente a estimulação, aumentar ou habilitar a ativação, ou ativar, sensibilizar ou regular de forma ascendente a

transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2 α , ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR) que pode modular o nível de outra proteína ou aumentar a sobrevivência celular (por exemplo, aumentar a atividade de eIF2 α pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter uma redução na atividade de eIF2 α em relação a um controle sem doença).

[0125] O termo "modulação" refere-se a um aumento ou diminuição no nível de uma molécula alvo ou a função de uma molécula alvo. Em algumas modalidades, a modulação de eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via eIF2 ou da via ISR pode resultar na redução da gravidade de um ou mais sintomas de uma doença associada a eIF2B, eIF2 α ou a um componente da via eIF2 ou ISR (por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica) ou uma doença que não é causada por eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou via de ISR, mas pode se beneficiar da modulação de eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via de eIF2 ou via de ISR (por exemplo, diminuição no nível ou nível de atividade de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2).

[0126] O termo "modulador", conforme usado neste documento, refere-se à modulação (por exemplo, um aumento ou diminuição) do nível de uma molécula alvo ou da função de uma molécula alvo. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α , ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente anticancerígeno. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um neuroprotetor. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente potencializador de memória. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente potencializador de memória (por exemplo, um agente potencializador de memória a longo prazo). Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α , ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente anti-inflamatório. Em algumas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente para aliviar a dor.

[0127] O "paciente" ou "sujeito" em necessidade deste refere-se a um

organismo vivo que sofre de ou está propenso a uma doença ou condição que pode ser tratada pela administração de um composto ou composição farmacêutica, conforme fornecido neste documento. Os exemplos não limitativos incluem humanos, outros mamíferos, bovinos, ratos, camundongos, cães, macacos, cabras, ovelhas, vacas, cervos e outros animais não mamíferos. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, um paciente é um animal domesticado. Em algumas modalidades, o paciente é um cão. Em algumas modalidades, um paciente é um papagaio. Em algumas modalidades, um paciente é um animal de gado. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero. Em algumas modalidades, o paciente é um gato. Em algumas modalidades, o paciente é um cavalo. Em algumas modalidades, o paciente é um bovino. Em algumas modalidades, o paciente é um canino. Em algumas modalidades, o paciente é um felino. Em algumas modalidades, o paciente é um primata. Em algumas modalidades, o paciente é um macaco. Em algumas modalidades, o paciente é um camundongo. Em algumas modalidades, um paciente é um animal experimental. Em algumas modalidades, o paciente é um rato. Em algumas modalidades, o paciente é um hamster. Em algumas modalidades, um paciente é um animal de teste. Em algumas modalidades, um paciente é um animal recém-nascido. Em algumas modalidades, o paciente é um recém-nascido humano. Em algumas modalidades, o paciente é um recém-nascido mamífero. Em algumas modalidades, um paciente é um animal idoso. Em algumas modalidades, o paciente é um idoso humano. Em algumas modalidades, um paciente é um mamífero idoso. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente geriátrico.

[0128] “Doença”, “distúrbio” ou “condição” referem-se a um estado de saúde ou estado de saúde de um paciente ou sujeito capaz de ser tratado com um composto, composição farmacêutica ou método fornecido neste documento. Em algumas modalidades, os compostos e métodos descritos neste documento compreendem redução ou eliminação de um ou mais sintomas da doença, distúrbio ou condição, por exemplo, através da administração de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0129] O termo “via de sinalização”, conforme usado neste documento, refere-se a uma série de interações entre componentes celulares e opcionalmente

extracelulares (por exemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequenas moléculas, íons, lipídios) que transmitem uma mudança em um componente para um ou mais outros componentes, que por sua vez pode transmitir uma mudança para componentes adicionais, que é opcionalmente propagada para outros componentes da via de sinalização.

[0130] "Excipiente farmacologicamente aceitável" e "carreador farmacologicamente aceitável" referem-se a uma substância que auxilia a administração de um agente ativo para, e uma absorção pelo, o sujeito, e pode ser incluída nas composições da presente invenção sem causar um efeito toxicológico adverso significativo no paciente. Os exemplos não limitativos de excipientes farmacologicamente aceitáveis incluem água, NaCl, soluções salinas normais, lactato de Ringer, sacarose normal, glicose normal, aglutinantes, enchimentos, desintegrantes, lubrificantes, revestimentos, edulcorantes, aromatizantes, soluções salinas (tal como solução de Ringer), álcoois, óleos, gelatinas, carboidratos como lactose, amilose ou amido, ésteres de ácidos graxos, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidina e cores e semelhantes. Essas preparações podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, coloração e/ou substâncias aromáticas e semelhantes, que não reagem de forma deletéria com os compostos da invenção. Um versado na técnica reconhecerá que outros excipientes farmacêuticos são úteis na presente invenção.

[0131] O termo "preparação" destina-se a incluir a formulação do composto ativo com um material encapsulante como um carreador fornecendo uma cápsula na qual o componente ativo com ou sem outros carreadores, está rodeado por um carreador, que está, portanto, em associação com ele. De forma semelhante, cápsula e pastilhas estão incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas e pastilhas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para a administração oral.

[0132] Conforme usado neste documento, o termo "administrar" significa administração oral, administração como um supositório, contacto tópico, administração intravenosa, parentérica, intraperitoneal, intramuscular, intralesional,

intratecal, intracraniana, intranasal ou subcutânea, ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba mini-osmótica, para um sujeito. Sua administração é por qualquer rota, incluindo parenteral e transmucosa (por exemplo, bucal, sublingual, palatal, gengival, nasal, vaginal, retal, ou transdérmica). Administração parentérica inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular e intracraniana. Outros modos de distribuição incluem, mas não estão limitados ao uso de formulações lipossomas, pensos transdérmicos, infusão intravenosa, etc. Por "co-administrar" pretende-se significar que uma composição descrita neste documento é administrada ao mesmo tempo, imediatamente antes, ou imediatamente após a administração de uma ou mais terapias adicionais (por exemplo, agente anti-cancerígeno, quimioterapêutico ou tratamento para uma doença neurodegenerativa). O composto da invenção pode ser administrado isoladamente ou pode ser co-administrado ao paciente. A coadministração destina-se a incluir a administração simultânea ou sequencial do composto individualmente ou em combinação (mais de um composto ou agente). Portanto, as preparações também podem ser combinadas, quando desejado, com outras substâncias ativas (por exemplo, para reduzir a degradação metabólica).

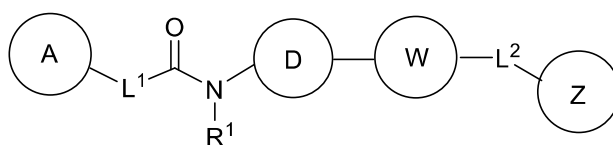
[0133] O termo "eIF2B", conforme usado neste documento, refere-se ao fator de iniciação da tradução eucariótica heteropentamérica 2B. O eIF2B é composto por cinco subunidades: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. eIF2B1 refere-se à proteína associada ao gene Entrez 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232 e/ou RefSeq (proteína) NP_001405. O eIF2B2 refere-se à proteína associada ao gene Entrez 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770 e/ou RefSeq (proteína) NP_055054. O eIF2B3 refere-se à proteína associada ao gene Entrez 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50 e/ou RefSeq (proteína) NP_065098. O eIF2B4 refere-se à proteína associada ao gene Entrez 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10 e/ou RefSeq (proteína) NP_751945. eIF2B5 refere-se à proteína associada ao gene Entrez 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144 e/ou RefSeq (proteína) NP_003898.

[0134] Os termos "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2α" são intercambiáveis e referem-se à proteína "subunidade alfa de fator 2 de iniciação de tradução eucariótica eIF2S1". Nas modalidades, "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2α" referem-se à

proteína humana. Estão incluídas nos termos "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2α" as formas selvagem e mutante da proteína. Nas modalidades, "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2α" referem-se à proteína associada a Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProtP05198 e/ou RefSeq (proteína) NP_004085. Nas modalidades, os números de referência imediatamente acima referem-se à proteína e ácidos nucleicos associados, conhecidos como da data de depósito deste pedido.

Compostos

[0135] Em um aspecto, a presente invenção apresenta um composto da Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

D é um cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil, em que cada cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X ; e em que, caso o heterociclil bicíclico em ponte contenha uma fração de nitrogênio substituível, a fração de nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituída por R^{N1} ;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente C_1 - C_6 alquilenos, heteroalquilenos de 2-7 membros, ou $-O-$, em que cada C_1 - C_6 alquilenos ou heteroalquilenos de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X ;

R^1 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil;

R^{N1} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_2 - C_6 alquil, halo- C_2 - C_6 alquil, amino- C_2 - C_6 alquil, ciano- C_2 - C_6 alquil, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, e $-S(O)_2 R^D$;

A e W são, cada um, independentemente fenil ou heteroaril com 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril com 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

Z é hidrogênio, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

cada R^X é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquil, hidroxi- C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alquil, amino- C_{1-6} alquil, ciano- C_{1-6} alquil, oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, e $-S(O)_2R^D$;

cada R^Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquil, hidroxi- C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alcoxi, amino- C_{1-6} alquil, ciano- C_{1-6} alquil oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, e G^1 ; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um cicloalquil fundido de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituídos por 1-5 R^X ;

cada G^1 é independentemente um cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-3 R^Z ;

cada R^Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquil, hidroxi- C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alquil, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, e $-S(O)_2R^D$;

R^A é, em cada ocorrência, independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alquil, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, ou $-C(O)OR^D$;

cada um dentre R^B e R^C é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-6} alquil; ou

R^B e R^C , juntamente com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel heterociclil de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^Z ;

cada R^D é independentemente C_{1-6} alquil ou halo- C_{1-6} alquil;

cada R^E é independentemente hidrogênio C_{1-6} alquil, ou halo- C_{1-6} alquil;

cada R^F é, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alquil ou halo; e

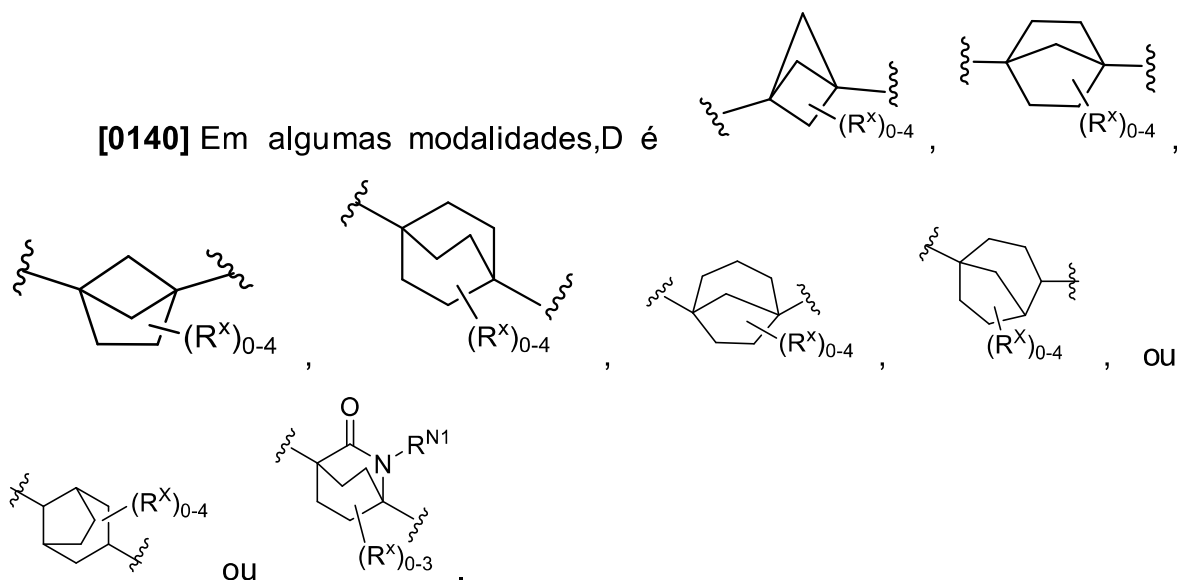
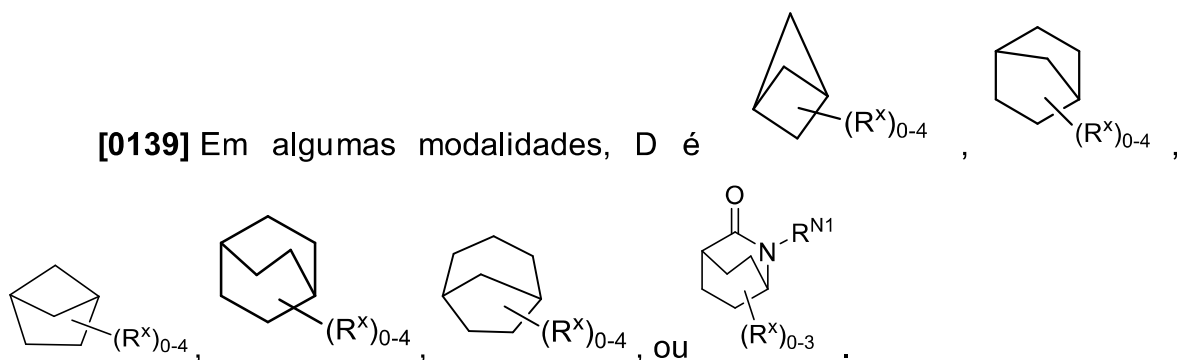
m é 1 quando R^F é hidrogênio ou C_{1-6} alquil, 3 quando R^F é C_{1-6} alquil, ou 5 quando R^F é halo.

[0136] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil bicíclico em ponte, um

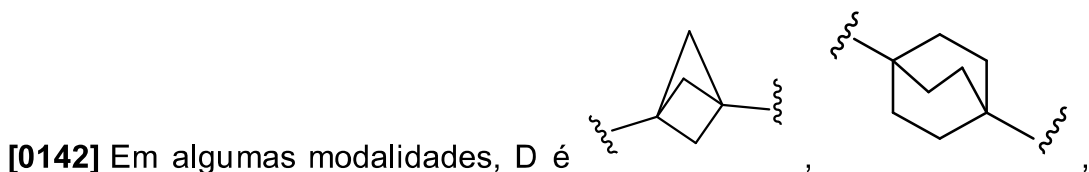
heterociclil bicíclico em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

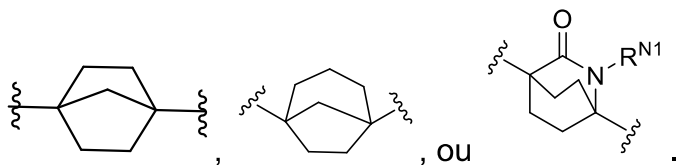
[0137] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil ou heterociclil bicíclico com 5-8 membros em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

[0138] Em algumas modalidades, D é biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano ou 2-azabicyclo[2.2.2]octano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

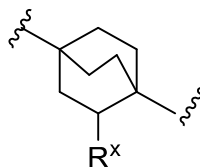


[0141] Em algumas modalidades, D é substituído por 0 R^X .





[0143] Em algumas modalidades, D é substituído por 1 R^X.



[0144] Em algumas modalidades, D é

[0145] Em algumas modalidades, R^X é oxo ou OH.

[0146] Em algumas modalidades, ambos L¹ e L² são independentemente heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

[0147] Em algumas modalidades, L¹ é heteroalquileno de 2-7 membros, L² é heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

[0148] Em algumas modalidades, L¹ é heteroalquileno de 2-7 membros, L² é heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é substituído por 0 R^X.

[0149] Em algumas modalidades, cada L¹ e L² é independentemente selecionado dentre CH₂O-*, CH₂OCH₂-* ou –O–, e “-*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

[0150] Em algumas modalidades, L¹ é CH₂O-* ou CH₂OCH₂-, L² é selecionado dentre CH₂O-*, CH₂OCH₂-, ou –O–, e “-*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

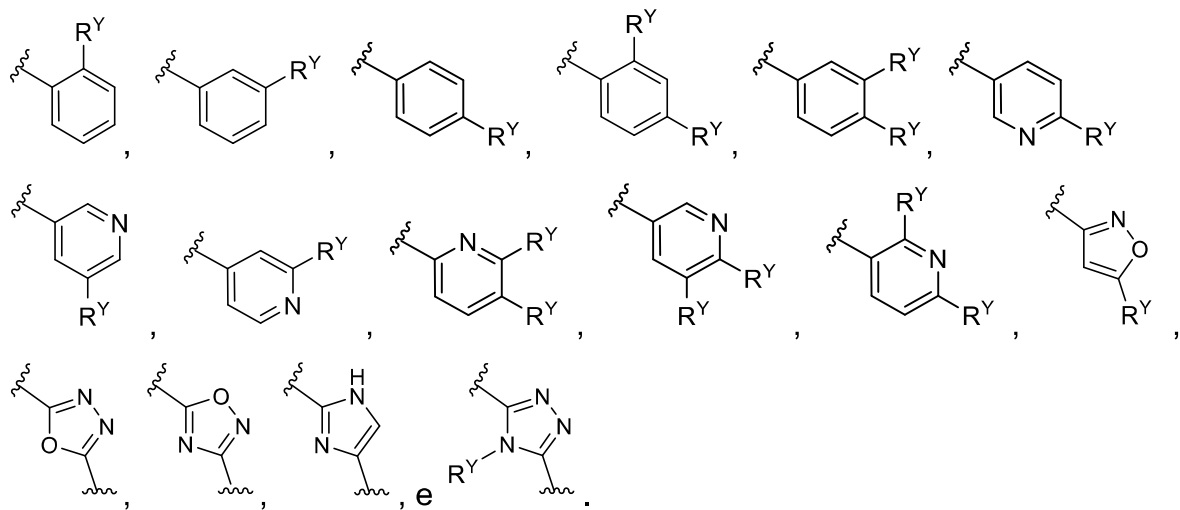
[0151] Em certas modalidades, R¹ é hidrogênio.

[0152] Em alguma modalidade, cada A e W é independentemente fenil ou heteroaril de 5-6 membros e Z é hidrogênio, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y, e cada R^Y é independentemente C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, –OR^A, ou G¹.

[0153] Em algumas modalidades, cada um de A, W e Z é independentemente fenil, piridil, oxadiazolil, imidazolil, triazolil ou isoxazolil, cada

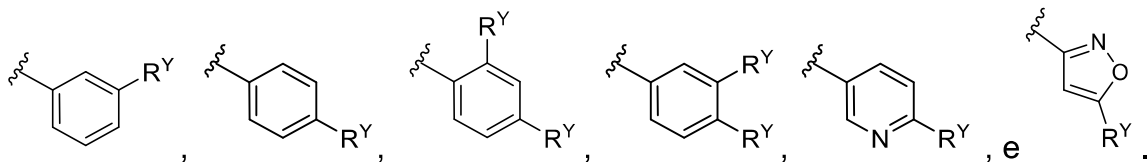
um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y .

[0154] Em algumas modalidades, cada um de A, W e Z é independentemente selecionado dentre:



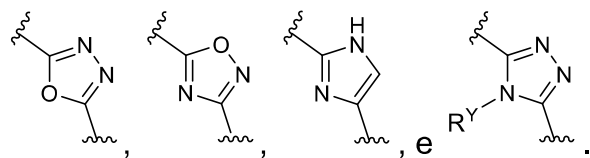
[0155] Em algumas modalidades, A é fenil, piridil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y .

[0156] Em algumas modalidades, A é selecionado dentre:



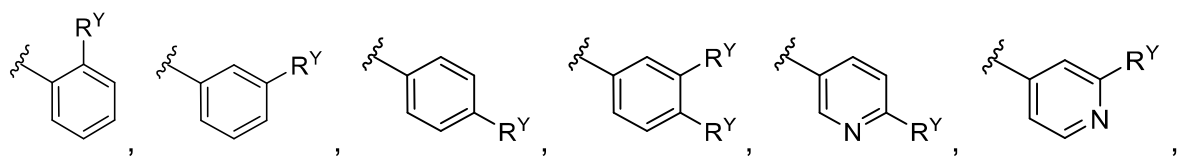
[0157] Em algumas modalidades, W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil.

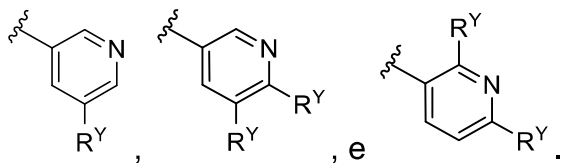
[0158] Em algumas modalidades, W é selecionado dentre:



[0159] Em algumas modalidades, Z é fenil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y .

[0160] Em algumas modalidades, Z é selecionado dentre:





[0161] Em algumas modalidades, A é fenil, piridil ou isoxazolil, W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil, e Z é fenil ou piridil, em que cada fenil, piridil, oxadiazolil, triazolil, imidazolil e isoxazolil é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y , e cada R^Y é independentemente C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, halo, ciano, $-OR^A$, ou G^1 .

[0162] Em algumas modalidades, Z é hidrogênio.

[0163] Em algumas modalidades, cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$, CN, ou G^1 .

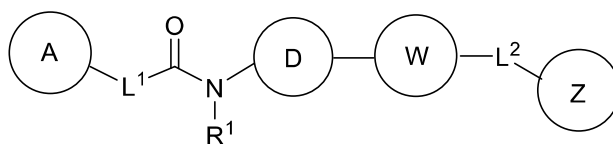
[0164] Em algumas modalidades, cada A e Z é independentemente substituído por 2 R^Y em átomos adjacentes, e o 2 R^Y , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam heterociclílico fundido de 3-7 membros ou anel heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0165] Em algumas modalidades, os 2 R^Y , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 R^X .

[0166] Em algumas modalidades, cada R^X é independentemente fluoro.

[0167] Em algumas modalidades, G^1 é ciclopropil opcionalmente substituído por 1-5 R^Z .

[0168] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

D é biciclo[1.1.1]pentanil ou biciclo[2.2.2]octanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X ;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente CH_2O^* , $CH_2OCH_2^*$ ou $-O-$, e “-

*" indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente;

R¹ é hidrogênio;

A e W são, cada um, independentemente fenil, piridil, oxadiazolil, imidazolil, triazolil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y;

Z é hidrogênio, fenil ou piridil, em que cada fenil ou piridil é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y;

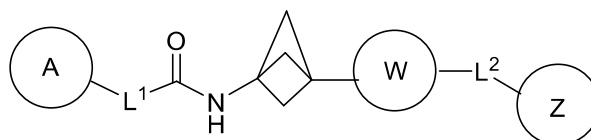
cada R^X é fluoro, oxo ou OH;

cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂, CN, ou G¹; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil, ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 R^X; e

G¹ é ciclopropil.

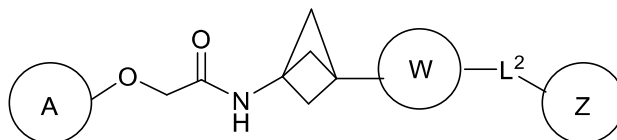
[0169] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

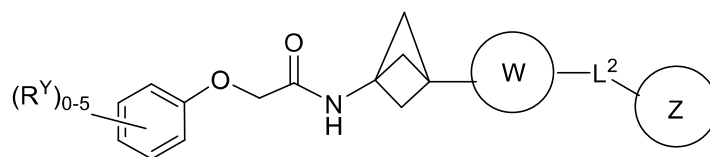
[0170] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):



Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

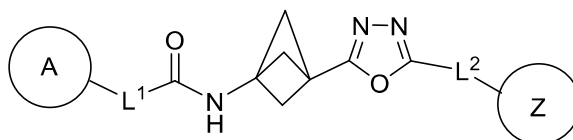
[0171] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):



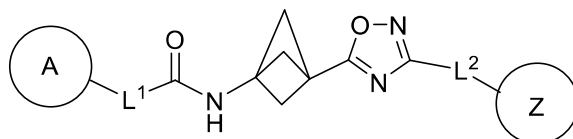
Fórmula (I-d)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

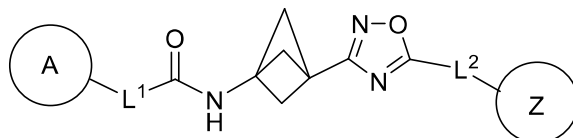
[0172] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4) ou Fórmula (I-e-5):



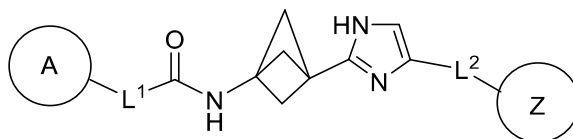
Fórmula (I-e-1)



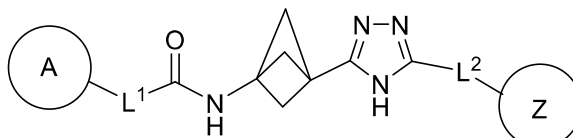
Fórmula (I-e-2)



Fórmula (I-e-3)



Fórmula (I-e-4)

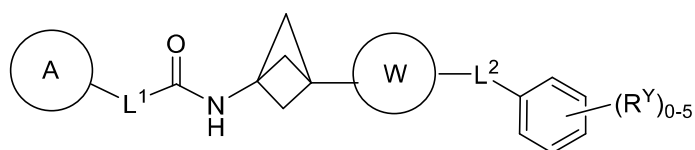


Fórmula (I-e-5)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0173] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto

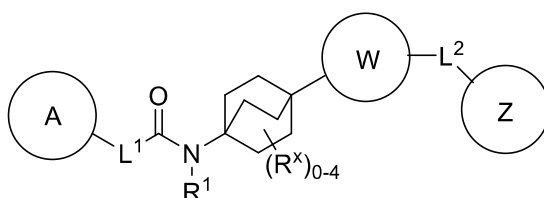
da Fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0174] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

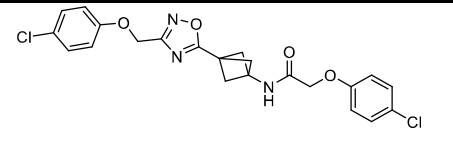
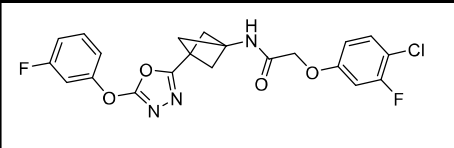
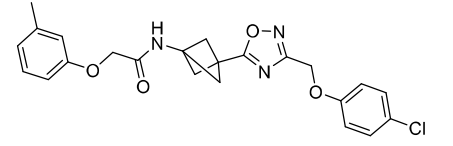
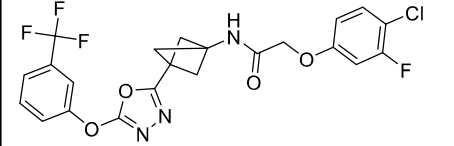
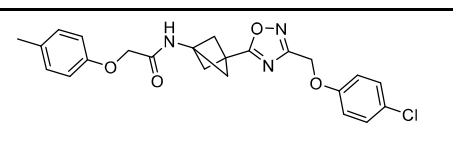
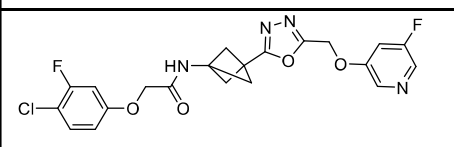
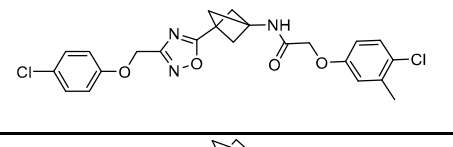
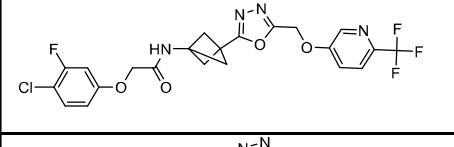
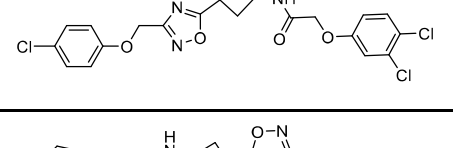
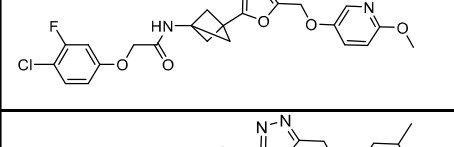
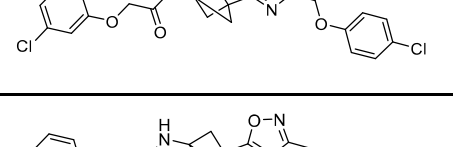
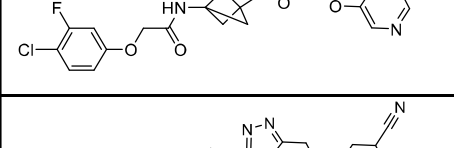
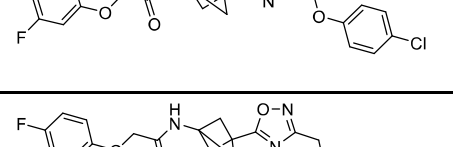
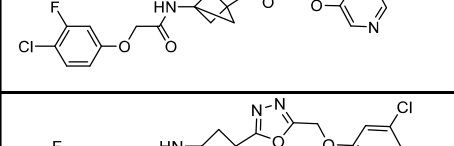
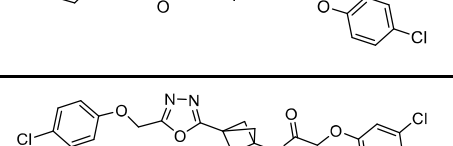
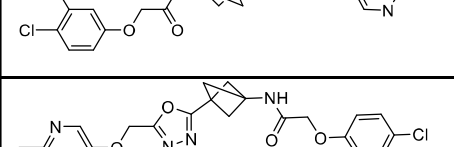
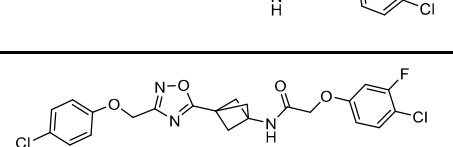
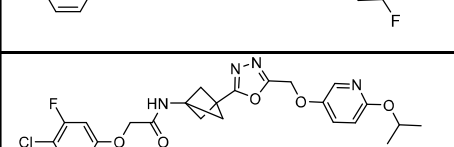
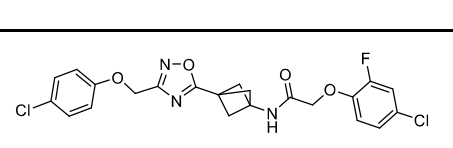
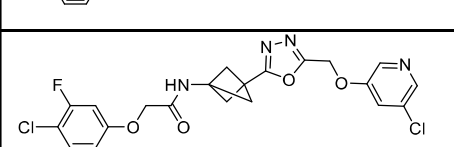
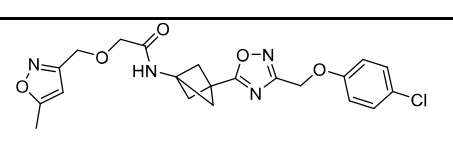
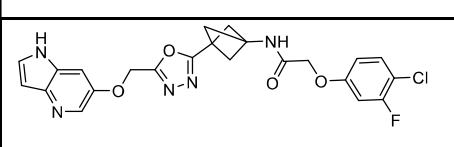


ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

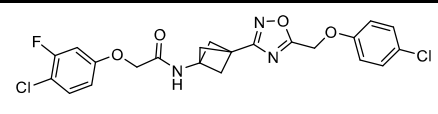
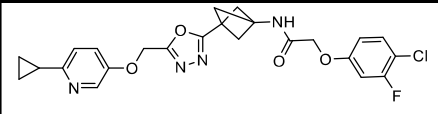
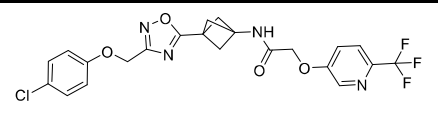
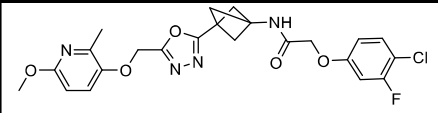
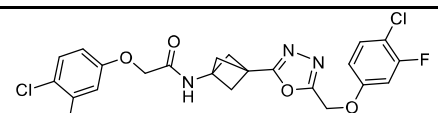
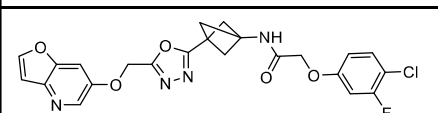
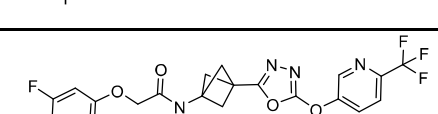
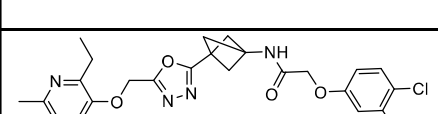
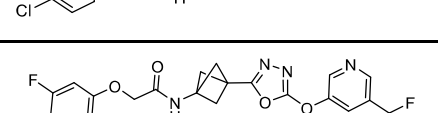
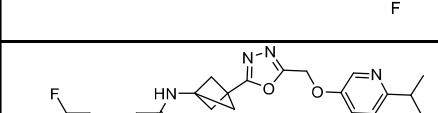
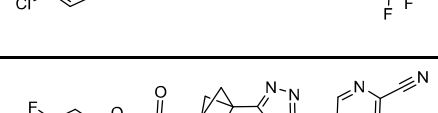
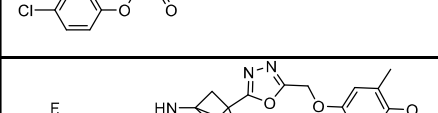
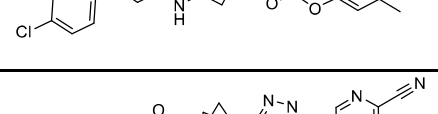
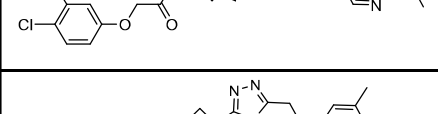
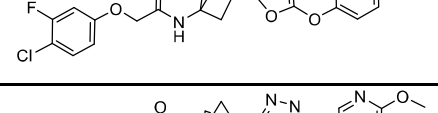
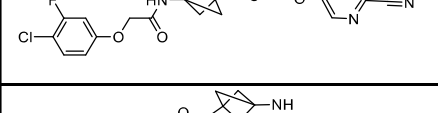
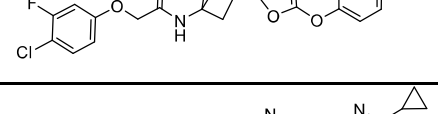
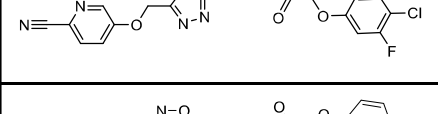
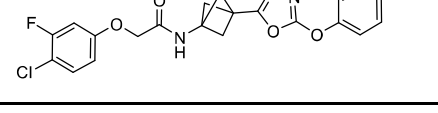
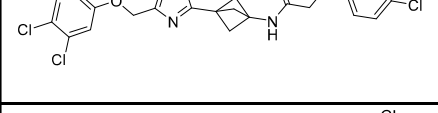
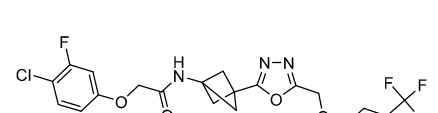
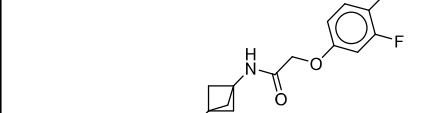
[0175] Em algumas modalidades, um composto divulgado é selecionado dentre qualquer um dos compostos listados na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

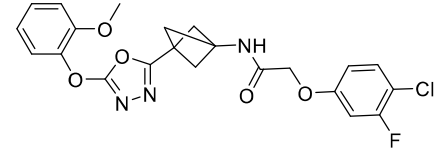
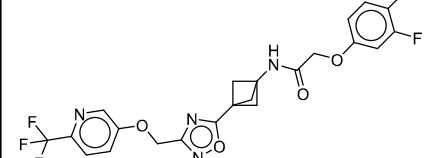
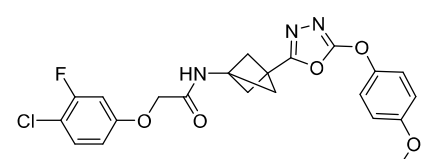
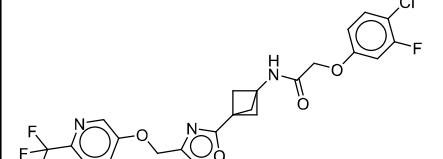
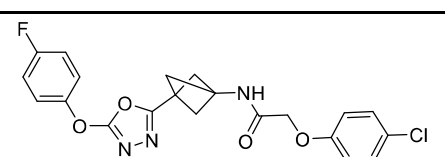
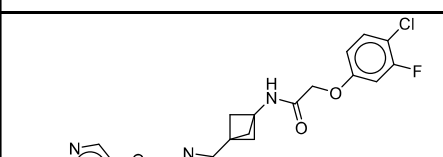
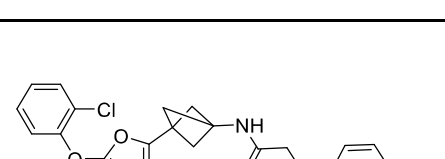
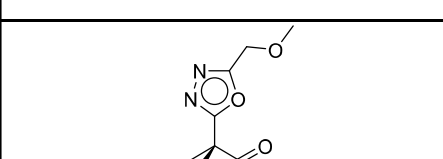
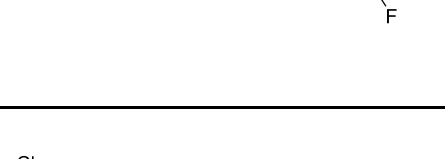
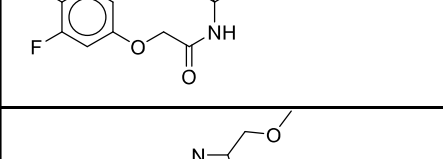
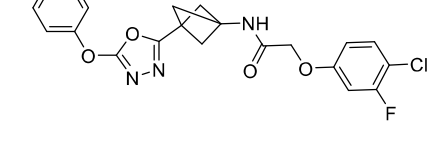
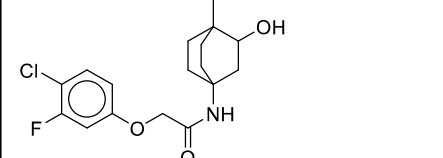
[0176] Em algumas modalidades, um composto divulgado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é formulado como uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo um composto divulgado e um carreador farmaceuticamente aceitável.

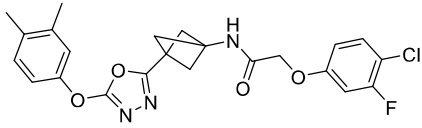
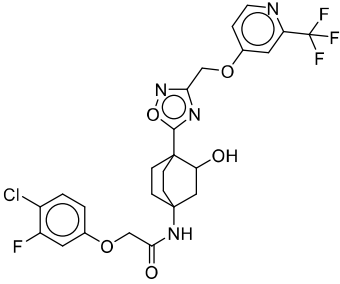
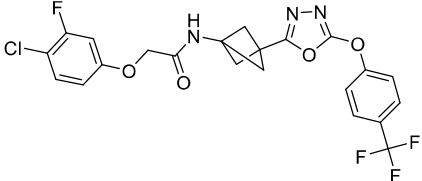
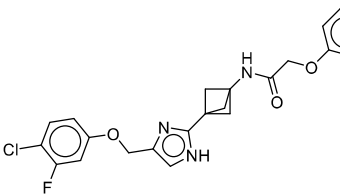
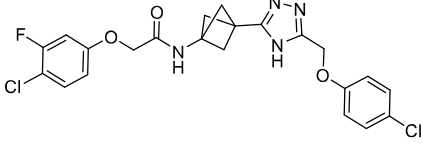
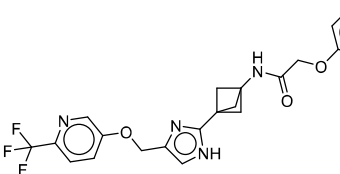
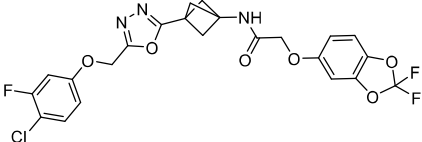
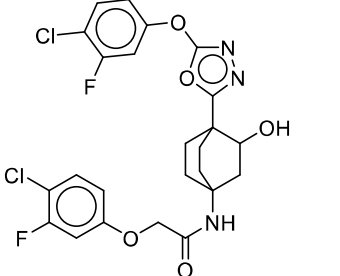
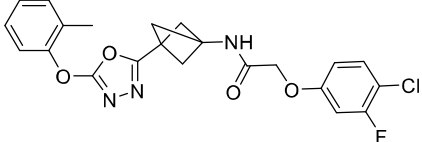
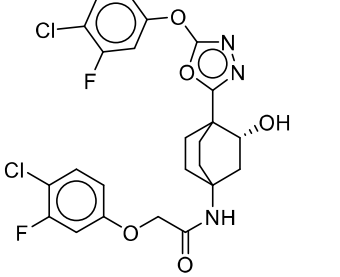
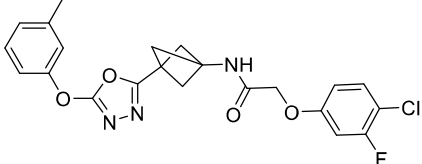
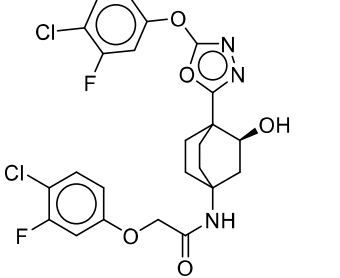
Tabela 1: Compostos exemplificativos da invenção

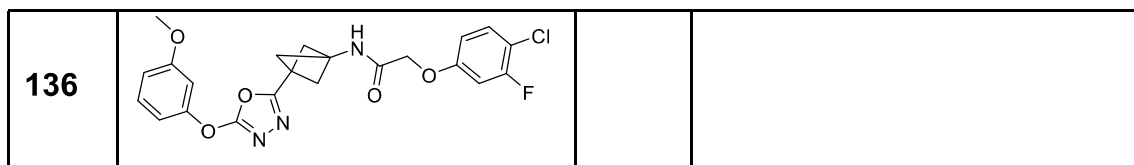
Compost o Núm ero	Estrutura	Com posto Núm ero	Estrutura
100		137	

101		138	
102		139	
103		140	
104		141	
105		142	
106		143	
107		144	
108		145	
109		146	
110		147	
111		148	
112		149	

113		150	
114		151	
115		152	
116		153	
117		154	
118		155	
119		156	
120		157	
121		158	
122		159	
123		160	

124		161	
125		162	
126		163	
127		164	
128		165	
129		166	

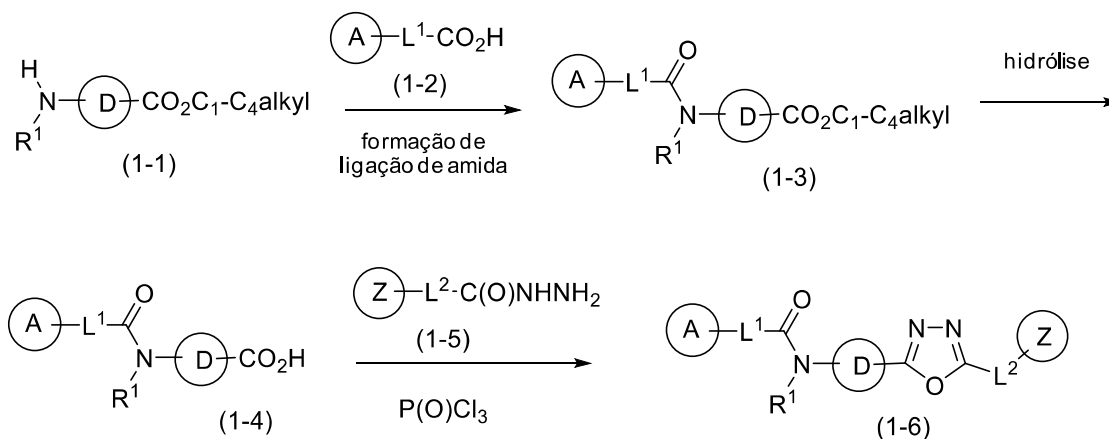
130		167	
131		168	
132		169	
133		170	
134		171	
135		172	



Métodos de Fabricar Compostos Exemplificativos

[0177] Os compostos da invenção podem ser melhor compreendidos em ligação com os seguintes esquemas sintéticos e métodos que ilustram um meio pelo qual os compostos podem ser preparados. Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos sintéticos. Os procedimentos sintéticos representativos são mostrados, mas não limitados aos Esquemas 1-12. As variáveis A, D, Z, L¹, L², e R¹ são definidas conforme detalhadas neste documento, por exemplo, no Sumário.

Esquema 1: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0178] Conforme mostrado no Esquema 1, os compostos da fórmula (1-1) podem ser convertidos em compostos da fórmula (1-6). As aminas de fórmula (1-1) podem ser acopladas com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) sob condições de formação de ligação amida para dar amidas de fórmula (1-3). Os exemplos de condições conhecidas para gerar amidas a partir de uma mistura de um ácido carboxílico e uma amina incluem, mas não estão limitadas a, adicionar um reagente de acoplamento, como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC ou EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-

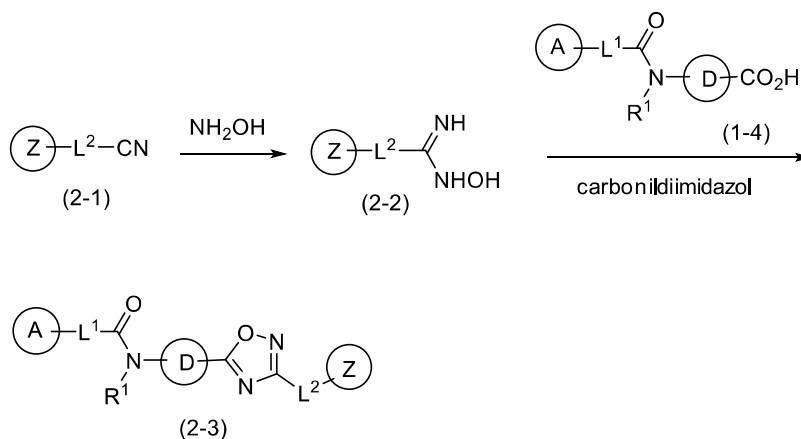
N-metilmetanamínio, hexafluorofosfato de *N*-óxido ou hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio ou hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio ou hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio ou hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU), hexafluorofosfato(V) de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (HBTU), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (T3P®), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminóxi)dimetilamino-morfolino-carbênio (COMU®) e hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidínio. Os reagentes de acoplamento podem ser adicionados como um sólido, uma solução ou como o reagente ligado a uma resina de suporte sólido.

[0179] Além dos reagentes de acoplamento, os reagentes de acoplamento auxiliares podem facilitar a reação de acoplamento. Os reagentes de acoplamento auxiliares que são frequentemente usados nas reações de acoplamento incluem, mas não estão limitados a, (dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). A reação pode ser realizada opcionalmente na presença de uma base como trietilamina ou diisopropiletilamina. A reação de acoplamento pode ser realizada em solventes, tais como, mas sem limitação, tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetil, diclorometano e acetato de etil.

[0180] Alternativamente, os ácidos carboxílicos da fórmula (1-2) podem ser convertidos nos cloretos ácidos correspondentes por reação com cloreto de tionil, PCl₃, PCl₅, cloreto cianúrico ou cloreto de oxalil. As reações com cloreto de tionil e cloreto de oxalil podem ser catalizadas com *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente em um solvente como diclorometano. Os cloretos ácidos resultantes podem então reagir com aminas da fórmula (1-1) opcionalmente na presença de uma base, como uma base de amina terciária como, mas não limitada a, trietilamina ou diisopropiletilamina ou uma base aromática como piridina, à temperatura ambiente em um solvente como diclorometano para dar amidas da fórmula (1-3). Os ésteres nos compostos de fórmula (1-3) podem ser hidrolisados em compostos

de fórmula (14). Por exemplo, os ésteres de fórmula (1-3) podem ser tratados com uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em um solvente como metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou com uma mistura de tetra-hidrofurano e água a temperatura ambiente ou aquecido de 0,5 a 16 horas para dar compostos de fórmula (1-4). Os compostos de fórmula (1-4) podem reagir com compostos de fórmula (1-5) em oxiclreto de fósforo aquecido para dar o composto de fórmula (1-6). Alternativamente, os compostos de fórmula (1-4) também podem reagir com compostos de fórmula (1-5) sob as condições de acoplamento de ligação amida descritas para produzir compostos de fórmula (1-3). Após o acoplamento, o intermediário pode ser ciclizado e desidratado usando cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonyl na presença de uma base de amina terciária, como *N,N*-diisopropiletilamina em acetonitrila aquecido para dar compostos de fórmula (1-6). Os compostos de fórmula (1-6) são representativos dos compostos de fórmula (I).

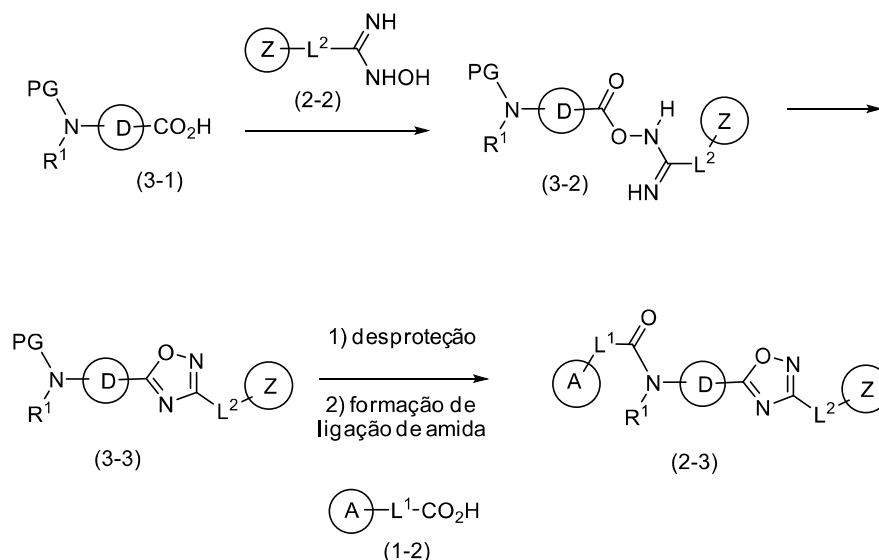
Esquema 2: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0181] Conforme representado no Esquema 2, os compostos de fórmula (2-1) podem ser transformados em compostos de fórmula (2-3). Os compostos de fórmula (2-1) podem ser tratados com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base tal como, mas não limitada a, *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente como etanol aquecido para dar compostos de fórmula (2-2). Os compostos de fórmula (1-4) podem ser tratados com carbonildiimidazol em um solvente tal como mas não limitado a *N,N*-dimetilformamida à temperatura ambiente ou próximo à temperatura ambiente. Subsequentemente, podem ser adicionados compostos de (2-2) e a mistura resultante pode ser aquecida a 70-100 °C durante 2-24 horas para

dar compostos de fórmula (2-3). Os compostos de fórmula (2-3) são representativos dos compostos de fórmula (I).

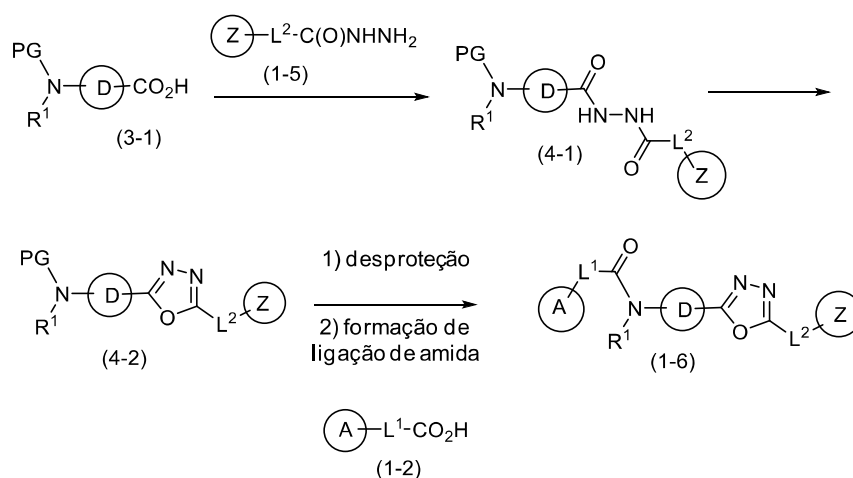
Esquema 3: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0182] Conforme mostrado no Esquema 3, os compostos da fórmula (2-3) também podem ser derivados a partir de compostos da fórmula (3-1). Os compostos de fórmula (3-1), em que em PG é um grupo protetor conhecido por um versado na técnica, podem ser acoplados a compostos de fórmula (2-2) usando as condições de acoplamento descritas no Esquema 1 para dar compostos de fórmula (3-2). Os compostos de fórmula (3-2) também podem ser preparados por reação de compostos de fórmula (3-1) com carbildimidazol em um solvente como *N,N*-dimetilformamida à temperatura ambiente ou próximo à temperatura ambiente e depois com um composto de fórmula (2-2). Os compostos de fórmula (3-2) podem ser aquecidos (80-130 °C) em um solvente tal como, mas não limitado a, *N,N*-dimetilformamida para dar compostos de fórmula (3-3). O grupo protetor pode então ser removido dos compostos de fórmula (3-3) sob condições conhecidas por um versado na técnica e dependentes do grupo protetor específico. Subsequentemente, a amina exposta pode ser acoplada com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) usando as condições de acoplamento descritas no Esquema 1 para dar compostos de fórmula (2-3). Os compostos de fórmula (2-3) são representativos dos compostos de fórmula (I).

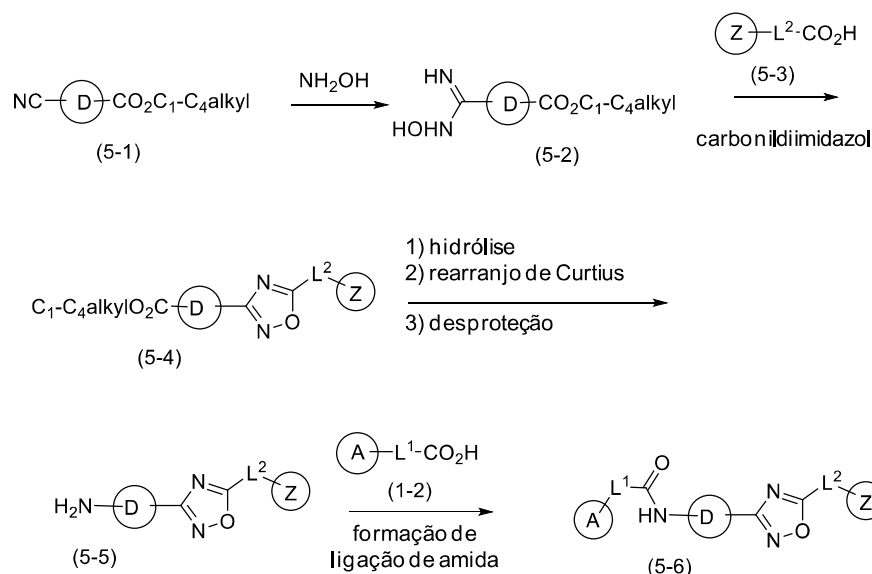
Esquema 4: Esquema representativo da síntese dos compostos

exemplificativos da invenção.



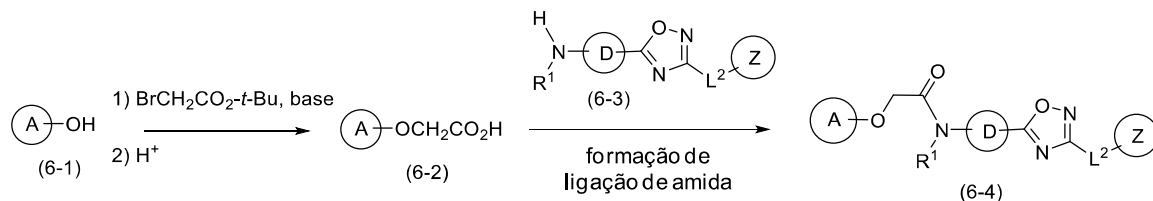
[0183] Conforme mostrado no Esquema 4, os compostos da fórmula (3-1) também podem ser convertidos em compostos da fórmula (1-6). Os compostos de fórmula (3-1), em que PG é um grupo protetor de amina, podem ser acoplados a compostos de fórmula (1-5) usando as condições de acoplamento descritas no Esquema 1 para dar compostos de fórmula (4-1). Os compostos de fórmula (4-1) podem ser tratados com 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrimisilano 2,4,6-trióxido e trimetilamina em um solvente aquecido, tal como mas não limitado a, acetato de etil para dar compostos de fórmula (4-2). O grupo protetor pode então ser removido dos compostos de fórmula (4-2) sob condições conhecidas por um versado na técnica e dependentes do grupo protetor específico. Subsequentemente, a amina exposta pode ser acoplada com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) usando as condições de acoplamento descritas no Esquema 1 para dar compostos de fórmula (1-6). Os compostos de fórmula (1-6) são representativos dos compostos de fórmula (I).

Esquema 5: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



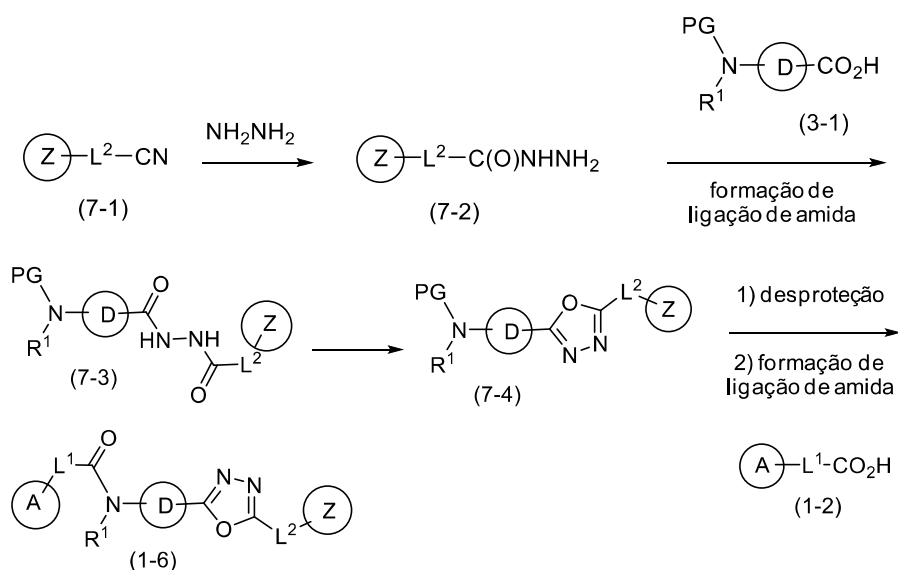
[0184] Conforme mostrado no Esquema 5, os compostos da fórmula (5-6) podem ser derivados a partir de compostos da fórmula (5-1). Os compostos de fórmula (5-1) podem ser tratados com hidroxilamina aquosa aquecida em um solvente tal como, mas não limitado a, etanol para dar compostos de fórmula (5-2). Os compostos de fórmula (5-3) podem ser tratados com carbonildiimidazol em um solvente tal como mas não limitado a *N,N*-dimetilformamida. Subsequentemente, podem ser adicionados compostos de fórmula (5-2) e a mistura aquecida para dar compostos de fórmula (5-4). Os compostos da fórmula (5-4) podem ser convertidos em compostos da fórmula (5-5) em um processo de três etapas. Na primeira etapa, os ésteres de fórmula (5-4) podem ser hidrolisados no ácido carboxílico correspondente. Por exemplo, os ésteres de fórmula (5-4) podem ser tratados com uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em um solvente como metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou com uma mistura de tetra-hidrofurano e água a temperatura ambiente ou aquecido de 0,5 a 16 horas para dar os ácidos carboxílicos correspondentes. O ácido carboxílico pode então reagir sob condições de reação de rearranjo de Curtius para dar uma amina protegida. Na terceira etapa, o grupo protetor pode ser removido sob condições conhecidas por um versado na técnica dependente do grupo protetor para dar compostos de fórmula (5-5). Os compostos da fórmula (5-5) podem reagir com compostos da fórmula (1-2) sob as condições de formação de ligação de amida descritas no Esquema 1 para dar os compostos da fórmula (5-6). O composto de fórmula (5-6) é representativo dos compostos de fórmula (I).

Esquema 6: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0185] Conforme mostrado no Esquema 6, os compostos da fórmula (6-1) podem ser convertidos em compostos da fórmula (6-4). Os compostos de fórmula (6-1) podem ser tratados com *tert*-butil 2-bromoacetato na presença de uma base tal como, mas não limitada a, carbonato de potássio em um solvente tal como, mas não limitado a, *N,N*-dimetilformamida opcionalmente aquecida. O tratamento subsequente com um ácido, por exemplo, ácido clorídrico em dioxano ou ácido trifluoroacético em diclorometano, dá compostos de fórmula (6-2). Os compostos da fórmula (6-2) podem reagir com compostos da fórmula (6-3) sob as condições de reação de formação de ligação de amida descritas no Esquema 1 para dar os compostos da fórmula (6-4). Os compostos de fórmula (6-3) são obtidos como mostrado no Esquema 3 com a desproteção dos compostos de fórmula (3-3). Os compostos de fórmula (6-4) são representativos dos compostos de fórmula (I).

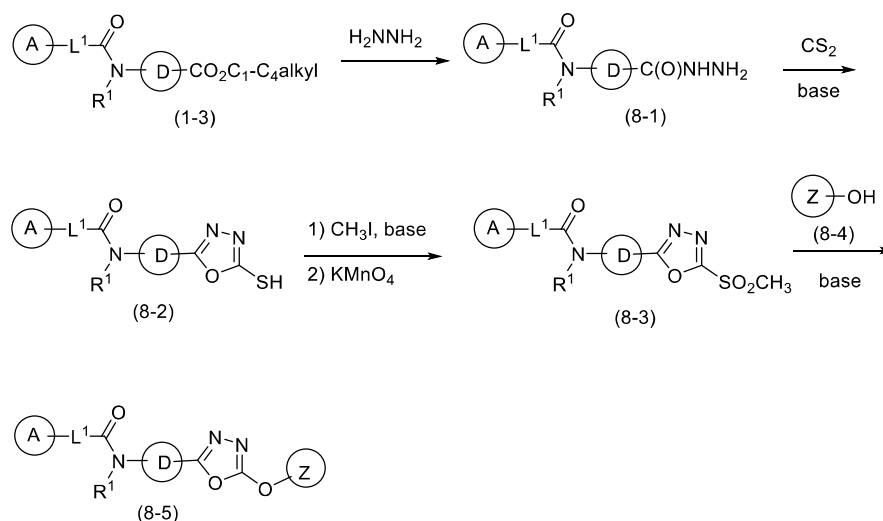
Esquema 7: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0186] Conforme mostrado no Esquema 7, os compostos da fórmula (7-1) podem ser convertidos em compostos da fórmula (1-6). Os compostos de fórmula

(7-1) podem ser tratados com hidrato de hidrazina em etanol aquecido para dar compostos de fórmula (7-2). Os compostos de fórmula (7-2) podem ser acoplados com ácidos carboxílicos de fórmula (3-1), em que PG é um grupo protetor de amina, nas condições de acoplamento descritas no Esquema 1, para dar compostos de fórmula (7-3). Os compostos de fórmula (7-3) podem reagir com cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil na presença de uma base tal como, mas não limitada a, *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente tal como, mas não limitado a, acetonitrila para fornecer compostos de fórmula (7-4). O grupo protetor pode então ser removido dos compostos de fórmula (7-4) sob condições conhecidas por um versado na técnica e dependentes do grupo protetor específico. Subsequentemente, a amina exposta pode ser acoplada com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) usando as condições de acoplamento descritas no Esquema 1 para dar compostos de fórmula (1-6). Os compostos de fórmula (1-6) são representativos dos compostos de fórmula (I).

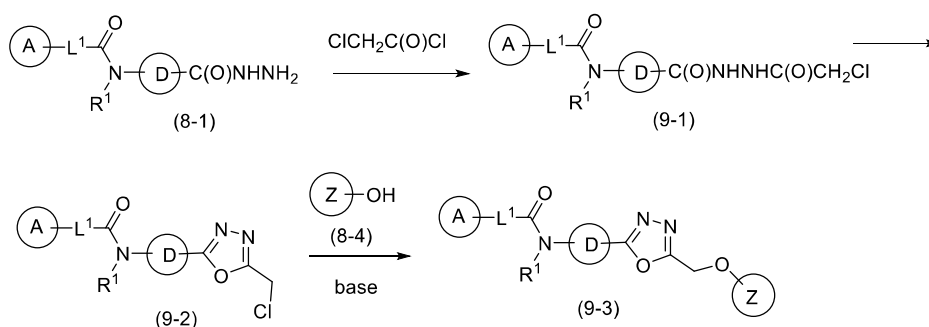
Esquema 8: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0187] Conforme mostrado no Esquema 8, os compostos da fórmula (8-5) podem ser derivados a partir de compostos da fórmula (1-3). Os compostos de fórmula (1-3) podem ser tratados com hidrato de hidrazina em um solvente tal como, mas não limitado a, etanol aquecido para dar compostos de fórmula (8-1). Os compostos de fórmula (8-1) podem ser tratados com dissulfeto de carbono na presença de uma base tal como hidróxido de potássio em um solvente tal como, mas não limitado a, metanol aquecido para dar compostos de fórmula (8-2). Os

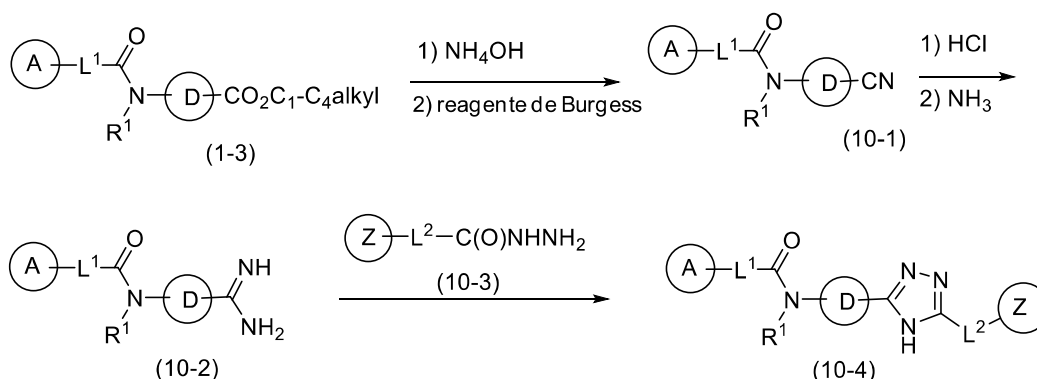
compostos de fórmula (8-2) podem ser alquilados com iodeto de metil na presença de uma base tal como carbonato de potássio em um solvente tal como, mas não limitado a, *N,N*-dimetilformamida. O tratamento subsequente com permanganato de potássio em uma mistura de água e ácido acético a 0 °C ou próximo fornece compostos de fórmula (8-3). Os compostos de fórmula (8-3) podem reagir com compostos de fórmula (8-4) na presença de uma base como carbonato de potássio em um solvente aquecido tal como, mas não limitado a, *N,N*-dimetilformamida para dar compostos de fórmula (8-5). Os compostos de fórmula (8-5) são representativos dos compostos de fórmula (I).

Esquema 9: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



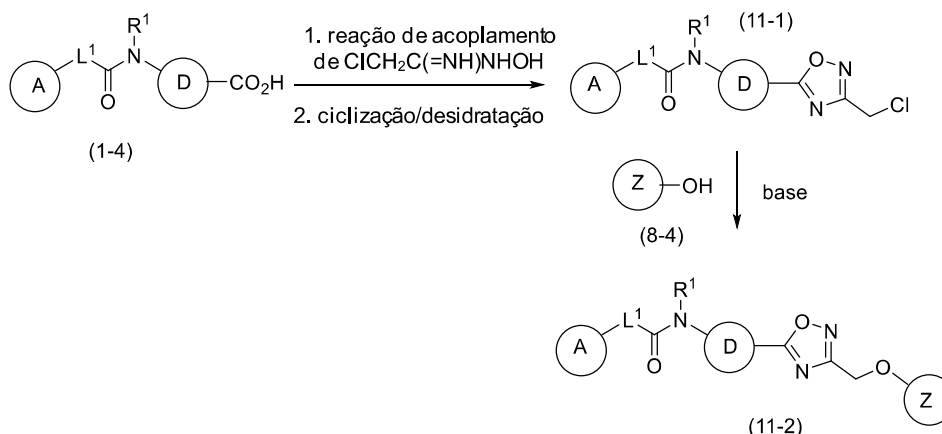
[0188] Conforme mostrado no Esquema 9, os compostos da fórmula (9-3) podem ser derivados a partir de compostos da fórmula (8-1). Os compostos de fórmula (8-1) podem reagir com cloreto de 2-cloroacetil na presença de uma base como trietilamina em um solvente tal como, mas não limitado a, tetra-hidrofurano para dar compostos de fórmula (9-1). Os compostos de fórmula (9-1) podem reagir com cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil na presença de uma base tal como *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente tal como, mas não limitado a, acetonitrila para dar compostos de fórmula (9-2). Os compostos de fórmula (9-2) podem reagir com compostos de fórmula (8-4) na presença de uma base como carbonato de potássio em um solvente aquecido tal como, mas não limitado a, *N,N*-dimetilformamida para dar compostos de fórmula (9-3). Os compostos de fórmula (9-3) são representativos dos compostos de fórmula (I).

Esquema 10: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0189] Conforme mostrado no Esquema 10, o composto da fórmula (10-4) pode ser derivado a partir de compostos da fórmula (1-3). Os compostos de (1-3) podem ser convertidos em duas etapas em compostos de fórmula (101). Os compostos de fórmula (1-3) podem ser tratados com hidróxido de amônio em um solvente tal como, mas não limitado a, metanol para dar uma amida primária intermediária. A amida primária intermediária pode então reagir com o reagente de Burgess em um solvente tal como o tetra-hidrofurano para dar compostos de fórmula (10-1). Os compostos de fórmula (10-1) podem ser tratados com ácido clorídrico em dioxano em um solvente como etanol, seguido de amônia em metanol para fornecer compostos de fórmula (10-2). Os compostos de fórmula (10-2) podem reagir com compostos de fórmula (10-3) em um solvente tal como, mas não limitado a, metanol aquecido a 60-90 °C em um tubo selado para dar compostos de fórmula (10-4). Os compostos da fórmula (10-4) são representativos dos compostos da Fórmula (I).

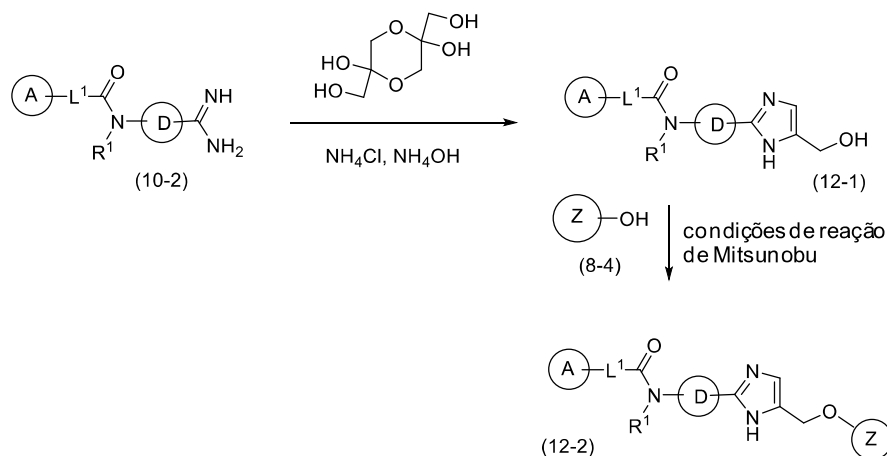
Esquema 11: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0190] Conforme mostrado no Esquema 11, os compostos da fórmula (11-2)

podem ser derivados a partir de compostos da fórmula (1-4). Os compostos de fórmula (1-4) podem ser acoplados com 2-cloro-*N*-hidroxiacetimidamida usando reagentes tais como, mas não limitados a hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amine e tetrafluoroborato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio em um solvente tal como *N,N*-dimetilformamida. O produto de acoplamento pode então ser ciclizado e desidratado em tolueno em refluxo usando um aparelho Dean-Stark para fornecer compostos de fórmula (11-1). Os compostos de fórmula (11-1) podem reagir com álcoois de fórmula (8-4) na presença de uma base tal como carbonato de potássio e iodeto de potássio opcional em acetona aquecida para dar compostos de fórmula (11-2). O aquecimento pode ser alcançado convencionalmente ou com irradiação de microondas. Os compostos de fórmula (11-2) são representativos dos compostos de Fórmula (I).

Esquema 12: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[0191] Conforme mostrado no Esquema 12, os compostos de fórmula (10-2) podem ser transformados em compostos de fórmula (12-2). Por conseguinte, os compostos de fórmula (10-2) podem reagir com o dímero de 1,3-di-hidroxiacetona na presença de cloreto de amônio em hidróxido de amônio aquoso aquecido para dar compostos de fórmula (12-1). Os compostos de fórmula (12-1) podem reagir com compostos de fórmula (8-4) sob condições de reação de Mitsunobu para dar compostos de fórmula (12-2). Os compostos de fórmula (12-2) são representativos dos compostos de fórmula (I).

Composições Farmacêuticas

[0192] A presente invenção apresenta composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é proporcionado a uma quantidade eficaz na composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em determinadas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz.

[0193] As composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica da farmacologia. Em geral, tais métodos preparatórios incluem as etapas de associar o composto de Fórmula (I) (o "ingrediente ativo") a um transportador e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios e depois, se necessário e/ou desejável, moldar e/ou embalar o produto em uma unidade de dose única ou múltipla desejada. As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas e/ou vendidas a granel, na forma de uma dose unitária individual e/ou como uma variedade de doses unitárias individuais. Conforme usado neste documento, uma "dose unitária" é uma quantidade discreta da composição farmacêutica compreendendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do ingrediente ativo que seria administrada a um sujeito e/ou uma fração conveniente de tal dosagem tal como, por exemplo, metade ou um terço de tal dosagem.

[0194] As quantidades relativas de um composto de Fórmula (I), do excipiente farmaceuticamente aceitável e/ou de quaisquer ingredientes adicionais em uma composição farmacêutica de acordo com a invenção variam, dependendo da identidade, tamanho e/ou estado do indivíduo tratado e dependendo ainda da via pela qual a composição deve ser administrada. A título de exemplo, a composição pode compreender entre 0,1% e 100% (p/p) de um composto de Fórmula (I).

[0195] O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" refere-se a um

carreador, adjuvante, diluente ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Os excipientes farmacologicamente aceitáveis úteis na fabricação das composições farmacêuticas da invenção são quaisquer dentre aqueles conhecidos na técnica da formulação farmacêutica e incluem diluentes inertes, agentes dispersantes e/ou granulantes, agentes tensioativos e/ou emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubrificantes e/ou óleos. Os excipientes farmacologicamente aceitáveis úteis na fabricação das composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitados a, permutadores iônicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tais como albumina sérica humana, substâncias tamponadoras, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas glicéridicas parciais dos ácidos graxos saturados vegetais, água, sais ou eletrólitos, tais como de sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

[0196] As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parentericamente (incluindo por via subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por spray de inalação, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou através de um reservatório implantado. Em algumas modalidades, os compostos ou composições fornecidas são administráveis por via intravenosa e/ou oral.

[0197] O termo "parenteral", conforme usado neste documento inclui técnicas de injeção ou infusão intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intra-hepática, intraperitoneal, intralesional e intracraniana. Preferencialmente, as composições são administradas por via oral, subcutânea, intraperitoneal ou por via intravenosa. Formas estéreis injetáveis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes umectantes ou dispersantes adequados e

agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico aceitável por via parenteral, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão.

[0198] As composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, comprimidos e suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os carreadores geralmente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como o estearato de magnésio, são também normalmente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes edulcorantes, flavorizantes ou de coloração também podem ser adicionados. Em algumas modalidades, uma formulação oral fornecida é formulada para liberação imediata ou liberação prolongada/retardada. Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração bucal ou sublingual, incluindo comprimidos, drágeas e pastilhas. Um composto de Fórmula (I) também pode estar em forma micro-encapsulada.

[0199] As composições da presente invenção podem ser distribuídas por via transdérmica, por uma via tópica, formuladas como varetas aplicadoras, soluções, suspensões, emulsões, geis, cremes, unguentos, pastas, geleias, tintas, pós e aerossóis. Preparações orais incluem comprimidos, pílulas, pó, drágeas, cápsulas, líquidos, pastilhas, "cachets", geis, xaropes, pastas fluidas, suspensões, etc., adequados para ingestão pelo paciente. As preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, "cachets", supositórios e grânulos dispersíveis. As preparações de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, água ou soluções de água/propilenoglicol. As composições da presente invenção podem incluir adicionalmente componentes para fornecer a liberação e/ou

conforto prolongado. Esses componentes incluem polímeros mucomiméticos aniônicos de alto peso molecular, polissacarídeos gelificantes e substratos de carreadores de droga divididos finamente. Esses componentes são discutidos em maior detalhe nas Patentes U.S. N°s 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; e 4.861.760. Todos os conteúdos dessas patentes estão incorporados por referência neste documento em sua totalidade para todos os propósitos. As composições da presente invenção também podem ser distribuídas como microesferas para liberação lenta no corpo. Por exemplo, as microesferas podem ser administradas via injeção intradérmica de microesferas contendo fármaco, que liberam lentamente por via subcutânea (ver Rao, J. *Biomater Sci.Polym. Ed.*7:623-645, 1995; como formulações de gel biodegradáveis e injetáveis (ver, por exemplo, Gao *Pharm.Res.*12:857-863, 1995); ou na forma de microesferas para administração oral (ver, por exemplo, Eyles, J. *Pharm.Pharmacol.*49:669-674, 1997). Em outra modalidade, as formulações das composições da presente invenção podem ser distribuídas através da utilização de lipossomas que se fundem com a membrana celular ou são endocitadas, ou seja: pelo emprego de ligantes de receptor ligados ao lipossoma, que se ligam a receptores de proteína de membrana da superfície da célula resultando em endocitose. Pelo uso de lipossomas, particularmente quando a superfície dos lipossomas carrega ligantes de receptores específicos para células alvo, ou são preferencialmente direcionados a um órgão específico, é possível concentrar a distribuição das composições da presente invenção nas células alvo in vivo. (Ver, por exemplo, Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr.Opin. Biotechnol.*6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm.*46:1576-1587, 1989). As composições da presente invenção também podem ser distribuídas na forma de nanopartículas.

[0200] Alternativamente, as composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. As composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção também podem ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele ou do trato intestinal inferior. As formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou

órgãos.

[0201] Em algumas modalidades, para prolongar o efeito de uma droga, muitas vezes é desejável retardar a absorção da droga da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser obtido pela uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da droga depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Em alternativa, a absorção retardada de uma forma farmacológica administrada parentericamente é obtida por dissolução ou suspensão da droga em um veículo oleoso.

[0202] Embora as descrições das composições farmacêuticas fornecidas neste documento sejam direcionadas principalmente a composições farmacêuticas que são adequadas para administração a humanos, será entendido por aqueles versados na técnica que essas composições geralmente são adequadas para administração a animais de todos os tipos. A modificação de composições farmacêuticas adequadas para administração a seres humanos a fim de tornar as composições apropriadas para administração a animais diferentes é bem compreendida e o farmacologista veterinário versado na técnica pode projetar e/ou efetuar essa modificação com experimentação normal.

[0203] Os compostos fornecidos neste documento, por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo geralmente são formulados na forma de dosagem unitária, por exemplo, forma de dosagem unitária única, para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Será entendido, no entanto, que o uso diário total das composições da presente invenção será decidido pelo médico em exercício dentro do escopo do bom julgamento médico. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer sujeito ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a doença a ser tratada e a gravidade do distúrbio; a atividade do ingrediente ativo específico utilizado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do sujeito; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do ingrediente ativo específico empregado; a duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou coincidentes com o ingrediente ativo específico

empregado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[0204] A quantidade exata de um composto necessário para se obter uma quantidade eficaz varia de sujeito para sujeito, dependendo, por exemplo, da espécie, idade e condição geral de um sujeito, gravidade dos efeitos colaterais ou do distúrbio, identidade do(s) composto(s) em particular, modo de administração e semelhantes. A dosagem desejada pode ser distribuída três vezes por dia, duas vezes por dia, uma vez por dia, em dias alternados, a cada três dias, toda semana, a cada duas semanas, a cada três semanas ou a cada quatro semanas. Em certas modalidades, a dosagem desejada pode ser distribuída utilizando múltiplas administrações (*por exemplo*, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze ou mais administrações).

[0205] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo para administração uma ou mais vezes por dia pode compreender cerca de 0,0001 mg a cerca de 5000 mg, por exemplo: de cerca de 0,0001 mg a cerca de 4000 mg, cerca de 0,0001 mg a cerca de 2000 mg, cerca de 0,0001 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg 1 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg ou cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg, de um composto por forma de dosagem unitária.

[0206] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode estar a níveis de dosagem suficientes para administrar cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg, por exemplo, cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg do peso corporal em questão por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[0207] Será apreciado que as faixas de dose conforme descritas neste

documento fornecem orientação para a administração de composições farmacêuticas fornecidas a um adulto. A quantidade a ser administrada, por exemplo, a uma criança ou a um adolescente, pode ser determinada por um médico ou pessoa versada na técnica e pode ser inferior ou igual à administrada a um adulto.

[0208] Também será apreciado que um composto ou composição, por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, tal como descrito neste documento, pode ser administrado em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais. Os compostos ou composições podem ser administrados em combinação com agentes farmacêuticos adicionais que melhoram a sua biodisponibilidade, reduzem e/ou modificam o seu metabolismo, inibem a sua excreção e/ou modificam a sua distribuição no corpo. Também será apreciado que a terapia usada pode alcançar um efeito desejado para o mesmo distúrbio e/ou pode alcançar efeitos diferentes.

[0209] O composto ou composição pode ser administrado concomitantemente com, antes de ou subsequentemente a um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, que podem ser úteis como, *por exemplo*, terapias combinadas. Os agentes farmacêuticos incluem agentes terapeuticamente ativos. Os agentes farmacêuticos também incluem agentes profilaticamente ativos. Cada agente farmacêutico adicional pode ser administrado a uma dose e/ou em um período determinado para esse agente farmacêutico. Os agentes farmacêuticos adicionais também podem ser administrados em conjunto uns com os outros e/ou com o composto ou composição descritos neste documento em uma dose única ou administrados separadamente em doses diferentes. A combinação específica a se empregar em um regime terá em vista a compatibilidade do composto da invenção com os agentes farmacêuticos adicionais e/ou o efeito terapêutico e/ou profilático desejado a ser alcançado. Em geral, espera-se que os agentes farmacêuticos adicionais utilizados em combinação sejam utilizados em níveis que não excedam os níveis em que são utilizados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis utilizados na combinação serão mais baixos do que os utilizados individualmente.

[0210] Agentes farmacêuticos adicionais exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, agentes antiproliferativos, agentes anticancerosos, agentes antidiabéticos, agentes anti-inflamatórios, agentes imunossuppressores e agentes analgésicos..Os agentes farmacêuticos incluem pequenas moléculas orgânicas, como compostos farmacológicos (por exemplo, compostos aprovados pela Food and Drug Administration, conforme previsto no Code of Federal Regulations (CFR)), peptídeos, proteínas, carboidratos, monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipeptídeos ou proteínas sintéticas, pequenas moléculas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, DNAs, RNAs, nucleotídeos, nucleosídeos, oligonucleotídeos, oligonucleotídeos antisense, lipídios, hormônios, vitaminas e células.

[0211] As composições farmacêuticas fornecidas pela presente invenção incluem composições em que o ingrediente ativo (por exemplo compostos descritos neste documento, incluindo modalidades ou exemplos) está contido a uma quantidade terapeuticamente eficaz, isto é, a uma quantidade eficaz para atingir o objetivo pretendido. A quantidade real efetiva para uma aplicação específica dependerá, entre outras coisas, da condição a ser tratada. Quando administrados em métodos para tratar uma doença, essas composições conterão uma quantidade de ingrediente ativo eficaz para atingir o resultado desejado, por exemplo, modulando a atividade de uma molécula alvo (por exemplo, eIF2B, eIF2 ou componente da via de transdução de sinal eIF2a ou componente fosforilado da via de eIF2 α ou da via de ISR) e/ou reduzindo, eliminando ou retardando a progressão dos sintomas da doença (por exemplo, sintomas de câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associado com a função prejudicada de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou via ISR). A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção está dentro das competências da pessoa versada na técnica, especialmente à luz da divulgação detalhada neste documento.

[0212] A dosagem e frequência (doses únicas ou múltiplas) administradas a um mamífero podem variar dependendo de uma variedade de fatores, por exemplo,

se o mamífero sofre de outra doença, e a sua via de administração; tamanho, idade, sexo, saúde, peso corporal, índice de massa corporal e dieta do receptor; natureza e extensão dos sintomas da doença em tratamento (por exemplo, sintomas de câncer, doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associados com uma função prejudicada de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR), tipo de tratamento concomitante, complicações da doença em tratamento ou outros problemas relacionados à saúde. Outros regimes ou agentes terapêuticos podem ser usados em conjunto com os métodos e compostos da invenção dos Requerentes. O ajuste e manipulação de dosagens estabelecidas (por exemplo, frequência e duração) está bem dentro da capacidade dos versados na técnica.

[0213] Para qualquer composto descrito neste documento, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser inicialmente determinada a partir de ensaios de cultura celular. As concentrações alvo serão as concentrações do(s) composto(s) ativo(s) que são capazes de alcançar os métodos descritos neste documento, conforme medido utilizando os métodos descritos neste documento ou conhecidos na técnica.

[0214] Como é bem conhecido na técnica, quantidades terapeuticamente eficazes para utilização em humanos podem também ser determinadas a partir de modelos animais. Por exemplo, uma dose para humanos pode ser formulada para atingir uma concentração que foi descoberta como sendo eficaz em animais. A dosagem em humanos pode ser ajustada pelo monitoramento da eficácia dos compostos e ajuste da dosagem para mais ou para menos, conforme descrito acima. Ajustar a dose para atingir a eficácia máxima em humanos com base nos métodos descritos acima e outros métodos está bem dentro das capacidades daquele versado na técnica.

[0215] As dosagens podem ser variadas, dependendo das exigências do paciente e do composto sendo empregados. A dose administrada a um paciente, no contexto da presente invenção, deveria ser suficiente para efetuar uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. O tamanho da dose também será determinada pela existência, natureza e grau de quaisquer efeitos colaterais

adversos. A determinação da dosagem apropriada para uma situação em particular está dentro da habilidade do médico. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores, que são menores que a dose ideal do composto. Posteriormente, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que seja atingido o efeito ideal sob as circunstâncias. As quantidades e as faixas de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis do composto administrado efetivos para a indicação clínica específica sendo tratada. Isto fornecerá um regime terapêutico que é proporcional com a gravidade do estado da doença do indivíduo.

[0216] Utilizando os ensinamentos fornecidos neste documento, pode ser planejado um regime de tratamento profilático ou terapêutico eficaz que não cause toxicidade substancial e ainda seja eficaz para tratar os sintomas clínicos demonstrados pelo paciente em particular. Este planejamento deve envolver a escolha cuidadosa do composto ativo, considerando fatores como a potência do composto, biodisponibilidade relativa, peso corporal do paciente, presença e gravidade dos efeitos colaterais adversos, modo de administração preferido e perfil de toxicidade do agente selecionado.

[0217] A invenção também abrange kits (*por exemplo*, embalagens farmacêuticas). Os kits da invenção podem ser úteis para prevenir e/ou tratar uma doença (*por exemplo*, uma câncer, um doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou outra doença ou condição descrita neste documento).

[0218] Os kits fornecidos podem compreender uma composição ou composto farmacêutico da invenção e um recipiente (*por exemplo*, um frasco, uma ampola, uma garrafa, uma seringa e/ou uma embalagem de distribuição ou outro recipiente adequado). Em algumas modalidades, kits fornecidos podem incluir ainda, opcionalmente, um segundo recipiente compreendendo um excipiente farmacêutico para diluição ou suspensão de uma composição ou composto farmacêutico da invenção. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da invenção ou composto fornecido no recipiente e o segundo recipiente são combinados para formar uma forma de dosagem unitária.

[0219] Assim, em um aspecto, são fornecidos kits, incluindo um primeiro

recipiente compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica destas. Em certas modalidades, os kits são úteis na prevenção e/ou tratamento de uma doença proliferativa em um sujeito. Em certas modalidades, os kits incluem ainda instruções para administrar um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica desta a um sujeito para prevenir e/ou tratar uma doença descrita neste documento.

Métodos de Tratamento

[0220] A presente invenção apresenta compostos, composições e métodos compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, co-cristal, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos são usados na prevenção ou no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição. Doenças, distúrbios ou condições exemplificativas incluem, mas não estão limitados a, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma infecção viral, uma doença de pele, uma doença fibrótica, uma doença da hemoglobina, uma doença renal, uma condição de perda auditiva, uma doença ocular, uma doença com mutações que leva à indução de UPR, uma infecção por malária, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença mitocondrial.

[0221] Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está relacionada a (por exemplo, causada por) modulação da (por exemplo, uma diminuição da) atividade ou do nível de eIF2B, atividade ou nível de eIF2 α ou de um componente da via de eIF2 ou via de ISR. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição médica está relacionada a modulação de uma via de sinalização relacionada a um componente da via de eIF2 ou via de ISR (por exemplo, fosforilação de um componente da via de eIF2 ou via de ISR). Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está relacionada a (por exemplo, causada pela) neurodegeneração. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está relacionada a (por exemplo, causada pela) morte ou disfunção das células neurais. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou

condição está relacionada a (por exemplo, causada pela) morte ou disfunção das células gliais. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está relacionada a (por exemplo, causada por) um aumento no nível ou na atividade de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via de eIF2 ou via de ISR. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição está relacionada a (por exemplo, é causada por) uma diminuição no nível ou na atividade de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via de eIF2 ou via de ISR.

[0222] Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou outro componente). As mutações exemplificativas incluem uma mutação de aminoácidos nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. Em algumas modalidades, uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em uma proteína particular que pode resultar em uma mudança estrutural, por exemplo, uma mudança conformacional ou estérica, que afeta a função da proteína. Por exemplo, em algumas modalidades, os aminoácidos no ou em volta do sítio ativo ou próximo ao sítio de ligação (por exemplo, um sítio de fosforilação, um sítio de ligação a uma molécula pequena ou um sítio de ligação de proteína) podem ser modificados de forma que a atividade da proteína seja impactada. Em alguns casos, a mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácidos) pode ser conservativa e pode não impactar substancialmente a estrutura ou a função de uma proteína. Por exemplo, em certos casos, a substituição de um resíduo de serina por um resíduo de treonina pode não afetar significativamente a função de uma proteína. Em outros casos, a mutação de aminoácido pode ser mais drástica, como a substituição de um aminoácido carregado (por exemplo, ácido aspártico ou lisina) por um aminoácido grande não polar (por exemplo, fenilalanina ou triptofano) e, portanto, pode ter um impacto substancial sobre a função da proteína. A natureza das mutações que afetam a estrutura da função de um gene ou uma proteína pode ser facilmente identificada utilizando técnicas de sequenciamento convencionais, por exemplo, técnicas de sequenciamento profundo, que são devidamente conhecidas na técnica. Em algumas modalidades, uma mutação em um membro da via de eIF2 pode afetar a

ligação ou a atividade de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo e desse modo modular o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em particular ou um sintoma dos mesmos.

[0223] Em algumas modalidades, uma proteína eIF2 pode compreender uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina. Em algumas modalidades, uma proteína eIF2 pode compreender uma substituição de aminoácidos em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina. Em algumas modalidades, uma proteína eIF2 pode compreender uma adição de aminoácidos em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina. Em algumas modalidades, uma proteína eIF2 pode compreender uma deleção de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina.

[0224] Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma substituição de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode

compreender uma adição de aminoácidos em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma deleção de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. As mutações exemplificativas incluem V183F (subunidade eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) e R195H (eIF2B5).

[0225] Em algumas modalidades, uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em um membro da via de eIF2 (por exemplo, uma subunidade da proteína eIF2B) pode afetar a ligação ou a atividade de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo e desse modo modular o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em particular, ou um sintoma dos mesmos.

Doença Neurodegenerativa

[0226] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença neurodegenerativa. Conforme usado neste documento, o termo "doença neurodegenerativa" refere-se a uma doença ou condição em que o funcionamento do sistema nervoso de um sujeito fica prejudicado. Exemplos de doenças neurodegenerativas que podem ser tratadas com um composto, composição farmacêutica ou método descritos neste documento incluem a doença de Alexander, doença de Alper, doença de Alzheimer, Esclerose lateral amiotrófica (ALS), Ataxia telangiectasia, doença de Batten (também conhecida como doença de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatia espongiforme bovina (BSE), doença de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneração Corticobasal, doença de Creutzfeldt-Jakob, Distonia, demência frontotemporal (FTD), Síndrome de

Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência associada ao HIV, doença de Kennedy, doença de Krabbe, kuru, demência de corpo de Lewy, doença de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar tipo 3), atrofia sistêmica múltipla, proteinopatia multissistêmica, narcolepsia, neuroborreliose, doença de Parkinson, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Pick, esclerose lateral primária, doenças por príon, doença de Refsum, doença Sandhoffs, doença de Schilder, degeneração subaguda combinada da medula espinhal secundária à anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelar (vários tipos, com características diferentes, por exemplo, ataxia espinocerebelar tipo 2 ou ataxia espinocerebelar tipo 8), atrofia muscular espinhal, doença de Steele-Richardson-Olszewski, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X, adrenoleucodistrofia cerebral, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia devido a mutação no gene DARS2 (às vezes conhecido como lucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), distúrbios do espectro relacionado ao DARS2, ou Tabes dorsalis.

[0227] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinação do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença de hipo ou desmielinação, uma síndrome de deficiência intelectual (por exemplo, Doença do X frágil), doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Creutzfeldt-Jakob, Demência frontotemporal (FTD), doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, mal de Huntington, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência de corpo de Lewy), kuru, esclerose múltipla, doença de Parkinson ou doença por príon.

[0228] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinação do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença de hipomielinação ou desmielinação ou uma síndrome de deficiência intelectual (por exemplo, Doença do X frágil).

[0229] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença psiquiátrica como agorafobia, doença de Alzheimer, anorexia nervosa,

amnésia, distúrbio de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção, transtorno bipolar, transtorno dismórfico corporal, bulimia nervosa, claustrofobia, depressão, delírios, síndrome de Diógenes, dispraxia, insônia, síndrome de Munchausen, narcolepsia, distúrbio de personalidade narcisista, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicose, distúrbio fóbico, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio de personalidade esquizoide, sonambulismo, fobia social, abuso de substâncias, discinesia tardia, síndrome de Tourette ou tricotilomania.

[0230] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar a doença da substância branca evanescente. Os métodos exemplificativos de tratamento da doença da substância branca evanescente incluem, mas não estão limitados a, reduzir ou eliminar um sintoma da doença da substância branca evanescente, reduzir a perda da substância branca, reduzir a perda de mielina, aumentar a quantidade de mielina ou aumentar a quantidade de substância branca em um sujeito.

[0231] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar a ataxia infantil com hipomielinização do SNC. Exemplos de métodos de tratamento da ataxia infantil com hipomielinização do SNC incluem, sem limitação, reduzir ou eliminar um sintoma da ataxia infantil com hipomielinização do SNC, aumentar o nível de mielina ou reduzir a perda de mielina em um sujeito.

[0232] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma síndrome de deficiência intelectual (por exemplo, síndrome do X frágil). Exemplos de métodos de tratamento de uma síndrome de deficiência intelectual incluem, mas não estão limitados a, reduzir ou eliminar um sintoma de uma síndrome de deficiência intelectual.

[0233] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero

farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar neurodegeneração. Exemplos de métodos de tratamento da neurodegeneração incluem, mas não estão limitados a, melhoria do bem-estar mental, aumento da função mental, retardar a diminuição da função mental, diminuir a demência, retardar o início da demência, melhorar as habilidades cognitivas, diminuir a perda de habilidades cognitivas, melhorar memória, diminuir a degradação da memória ou aumentar a sobrevivência.

[0234] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma leucoencefalopatia ou doença desmielinizante. As leucoencefalopatias exemplificativas incluem, mas não estão limitadas a, leucoencefalopatia multifocal progressiva, leucoencefalopatia tóxica, leucoencefalopatia com substância branca evanescente, leucoencefalopatia com esferoides neuroaxonais, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, leucoencefalopatia hipertensiva, leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais, distúrbio de Charcot-Marie-Tooth e Doença de Devic. Uma leucoencefalopatia pode compreender uma doença desmielinizante, que pode ser hereditária ou adquirida. Em algumas modalidades, uma doença desmielinizante adquirida pode ser uma doença desmielinizante inflamatória (por exemplo, uma doença desmielinizante inflamatória infecciosa ou uma doença desmielinizante inflamatória não infecciosa), uma doença desmielinizante tóxica, uma doença desmielinizante metabólica, uma doença desmielinizante hipóxica, uma doença desmielinizante traumática ou uma doença desmielinizante isquêmica (por exemplo, doença de Binswanger). Os métodos exemplificativos de tratamento de uma leucoencefalopatia ou doença desmielinizante incluem, mas não se limitam a, reduzir ou eliminar um sintoma de uma leucoencefalopatia ou doença desmielinizante, reduzir a perda de mielina, aumentar a quantidade de mielina, reduzir a perda de substância branca em um sujeito ou aumentar a quantidade de substância branca em um sujeito.

[0235] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma lesão traumática

ou uma lesão induzida por toxina no sistema nervoso (por exemplo, no cérebro). Lesões cerebrais traumáticas exemplificativas incluem, mas não se limitam a, abscesso cerebral, concussão, isquemia, hemorragia cerebral, fratura craniana, lesão axonal difusa, síndrome de bloqueio ou lesão relacionada com uma força ou golpe traumático no sistema nervoso ou cérebro que cause danos a um órgão ou tecido. Exemplos de lesões cerebrais induzidas por toxinas incluem, mas não estão limitadas a, encefalopatia tóxica, meningite (por exemplo, meningite bacteriana ou meningite viral), meningoencefalite, encefalite (por exemplo, encefalite japonesa, encefalite equina oriental, encefalite do Nilo Ocidental), síndrome de Guillan-Barré, coreia de Sydenham, raiva, lepra, neurosífilis, doença por príon ou exposição a um produto químico (por exemplo, arsênico, chumbo, tolueno, etanol, manganês, flúor, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), tetracloroetileno, um éter difenílico polibromado, um pesticida, um inibidor do canal de sódio, um inibidor do canal de potássio, um inibidor do canal de cloreto, um inibidor do canal de cálcio ou um inibidor da barreira hematoencefálica).

[0236] Em outras modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para melhorar a memória de um sujeito. A indução de memória mostrou-se facilitada pela fosforilação reduzida de eIF2 α e prejudicada pela fosforilação aumentada de eIF2 α . Os reguladores de tradução, tais como os compostos divulgados neste documento (por exemplo, um composto de Fórmula (I)), podem servir como agentes terapêuticos que melhoram a memória em distúrbios humanos associados à perda de memória, tal como doença de Alzheimer e outros distúrbios neurológicos que ativam a UPR ou ISR em neurônios e, portanto, poderiam ter efeitos negativos sobre a consolidação da memória, como a doença de Parkinson, a esquizofrenia, a esclerose lateral amiotrófica (ALS) e doenças por príon. Além disso, uma mutação no eIF2 γ que perturbe a deficiência intelectual ligada à integridade complexa (síndrome de deficiência intelectual ou ID) para iniciação prejudicada da tradução em humanos. Assim, duas doenças com função de eIF2 prejudicada, ID e VWM, apresentam fenótipos distintos, mas ambas afetam principalmente o cérebro e prejudicam a aprendizagem. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma memória

insatisfatória (por exemplo, memória de trabalho, memória de longo prazo, memória de curto prazo ou consolidação de memória).

[0237] Em outras modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado em um método para melhorar a memória de um sujeito (por exemplo, memória de trabalho, memória de longo prazo, memória de curto prazo ou consolidação de memória). Em algumas modalidades, o sujeito é humano. Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero não humano. Em algumas modalidades, o sujeito é um animal doméstico. Em algumas modalidades, o sujeito é um cão. Em algumas modalidades, o sujeito é um pássaro. Em algumas modalidades, o sujeito é um cavalo. Em algumas modalidades, o paciente é um bovino. Em algumas modalidades, o sujeito é um primata.

Câncer

[0238] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar um câncer. Conforme usado neste documento, "câncer" refere-se a cânceres humanos e carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, melanomas, etc., incluindo cânceres sólidos e linfoides, de rim, mama, pulmão, bexiga, cólon, ovário, próstata, pâncreas, estômago, cérebro, cabeça e pescoço, pele, útero, testículo, glioma, esôfago, câncer de fígado, incluindo hepatocarcinoma, linfoma, incluindo linfoma linfoblástico B-agudo, linfomas não Hodgkin (por exemplo, os linfomas de Burkitt, de células pequenas e células grandes), Linfoma de Hodgkin, leucemia (incluindo AML, ALL e CML) e/ou mieloma múltiplo. Em alguns exemplos adicionais, "câncer" refere-se a câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário, leucemia, linfoma, melanoma, câncer de pâncreas, sarcoma, câncer de bexiga, câncer ósseo, câncer cerebral, câncer cervical, câncer de cólon, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de fígado, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, mieloma, câncer de tireoide, câncer de próstata, câncer metastático ou carcinoma.

[0239] Conforme usado neste documento, o termo "câncer" refere-se a todos os tipos de câncer, neoplasma ou tumores malignos encontrados em mamíferos,

incluindo leucemia, linfomas, carcinomas e sarcomas. Exemplos de cânceres que podem ser tratados com um composto, composição farmacêutica ou método fornecidos neste documento incluem linfoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer ósseo, tumor cerebral, câncer de colo uterino, câncer de cólon, câncer de esôfago, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer renal, mieloma múltiplo, câncer de tireoide, leucemia, câncer de próstata, câncer de mama (por exemplo, positivo para ER, negativo para ER, resistente à quimioterapia, resistente à herceptina, positivo para HER2, resistente à doxorubicina, resistente ao tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primário, metastático), câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular), câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma de pulmão de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmão de células grandes, carcinoma de pulmão de células pequenas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma ou melanoma. Exemplos adicionais incluem: câncer da tireoide, sistema endócrino, cérebro, mama, colo do útero, cólon, cabeça e pescoço, fígado, rim, pulmão, pulmão de células não pequenas, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero ou Meduloblastoma (por exemplo, meduloblastoma pediátrico dependente de WNT), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, câncer de ovário, rabdomiossarcoma, trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores cerebrais primários, câncer, insulinoma pancreática maligna, carcinoide maligno, câncer de bexiga urinária, lesões cutâneas pré-malignas, câncer de testículo, linfomas, câncer de tireoide, neuroblastoma, câncer de esôfago, câncer do trato geniturinário, hipercalcemia maligna, câncer endometrial, câncer adrenal cortical, neoplasias do pâncreas endócrino ou exócrino, câncer medular da tireoide, carcinoma medular da tireoide, melanoma, câncer colorretal, câncer de tireoide papilar, carcinoma hepatocelular, doença de Paget do mamilo, tumores filóides, carcinoma lobular, carcinoma ductal, câncer das células estreladas do pâncreas, câncer das células estreladas hepáticas ou câncer de próstata.

[0240] O termo "leucemia" refere-se genericamente a doenças malignas progressivas dos órgãos formadores do sangue e é geralmente caracterizada por

uma proliferação e desenvolvimento distorcidos dos leucócitos e seus precursores no sangue e na medula óssea. A leucemia geralmente é classificada clinicamente com base (1) na duração e no caráter da doença aguda ou crônica; (2) no tipo de célula envolvida; mieloide (mielógeno), linfoide (linfógeno) ou monocítica; e (3) no aumento ou não-aumento no número de células anormais no sangue leucêmico ou aleucêmico (subleucêmico). As leucemias exemplificativas que podem ser tratadas com um composto, composição ou método fornecidos neste documento incluem, por exemplo, leucemia não linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crônica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucêmica, uma leucemia leucocitêmica, leucemia basofílica, leucemia das células dos blastos, leucemia bovina, leucemia mielocítica crônica, leucemia cutânea, leucemia embrionária, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células cabeludas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de célula tronco, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopênica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de célula linfossarcoma, leucemia das células mamárias, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células tronco, leucemia subleucêmica e leucemia de células indiferenciadas.

[0241] O termo "sarcoma" geralmente refere-se a um tumor que é constituído por uma substância semelhante ao tecido conjuntivo embrionário e é geralmente composto por células estreitamente empacotadas embebidas em uma substância fibrilar ou homogênea. Os sarcomas que podem ser tratados com um composto, composição farmacêutica ou método fornecidos neste documento incluem um condrossarcoma, fibrossarcoma, linfossarcoma, melanossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma de tecido adiposo, lipossarcoma, sarcoma alveolar de partes moles, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, carcinoma do cório, sarcoma embrionário, sarcoma de

tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiplo idiopático, sarcoma imunoblástico de células B, linfoma, sarcoma imunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiossarcoma, leucossarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial ou sarcoma telangiectásico.

[0242] O termo "melanoma" significa um tumor que surge do sistema melanocítico da pele e de outros órgãos. Os melanomas que podem ser tratados com um composto, composição farmacêutica ou método fornecidos neste documento incluem, por exemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma maligno lentigo, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal ou melanoma disseminativo superficial.

[0243] O termo "carcinoma" refere-se a um novo crescimento maligno constituído por células epiteliais tendendo a se infiltrar nos tecidos circundantes e que dão origem a metástases. Os carcinomas exemplificativos que podem ser tratados com um composto, composição farmacêutica ou método fornecidos neste documento incluem, por exemplo, carcinoma de tireoide medular, carcinoma de tireoide medular familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenocístico, carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de célula de base, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogênico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriônico, carcinoma coloide, comedocarcinoma, carcinoma de corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutâneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de duto, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionário, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoide epitelial, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso,

carcinoma gelatinoforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células da granulosa, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionário infantil, carcinoma in situ, carcinoma intra-epidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células Kulchitzky, carcinoma de grandes células, carcinoma lenticular, carcinoma lenticulare, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobular, carcinoma linfoepitelial, carcinoma da medula, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma mole, carcinoma mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma da mucosa, carcinoma de mixomatose, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células tipo grão de aveia ("oat cells"), carcinoma ossificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma espinocelular, carcinoma pultaceoso, carcinoma de células renais, carcinoma de células reservas, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma cirroso, carcinoma escrotal, carcinoma de células de anel de sinete, carcinoma simplex, carcinoma de células pequenas, carcinoma em solenoide, carcinoma de células esferoidais, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamosa, carcinoma no intestino grosso, carcinoma telangiectaticum, carcinoma telangiectodes, carcinoma de célula transitória, carcinoma tuberoso, carcinoma tubular, carcinoma verrucoso e carcinoma viloso.

[0244] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar um câncer pancreático, um câncer de mama, um mieloma múltiplo ou cânceres das células secretoras. Por exemplo, certos métodos deste documento tratam o câncer diminuindo, reduzindo ou impedindo a ocorrência, o crescimento, a metástase ou a progressão do câncer. Em algumas modalidades, os métodos descritos neste documento podem ser utilizados para tratar o câncer pela redução ou eliminação de um sintoma do câncer. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser utilizado na forma de um agente

único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar um câncer descrito neste documento (por exemplo, um câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou cânceres das células secretoras).

[0245] Em algumas modalidades, os compostos (compostos descritos neste documento, *por exemplo*, um composto de Fórmula (I)) e composições (*por exemplo*, composições compreendendo um composto descrito neste documento, *por exemplo*, um composto de Fórmula (I))) são usados com uma imunoterapia contra o câncer (*por exemplo*, um anticorpo bloqueador de checkpoint) para tratar um sujeito (*por exemplo*, um sujeito humano), *por exemplo*, sofrendo de uma doença ou distúrbio descrito neste documento (*por exemplo*, crescimento celular anormal, *por exemplo*, câncer (*por exemplo*, um câncer descrito neste documento)). Os métodos descritos neste documento compreendem a administração de um composto descrito neste documento, por exemplo, um composto de Fórmula (I) e uma imunoterapia a um sujeito com crescimento celular anormal, tal como câncer. As imunoterapias exemplificativas incluem, mas não estão limitadas ao seguinte.

[0246] Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um composto (*por exemplo*, um ligante, um anticorpo) que inibe a via de bloqueio do checkpoint imunológico. Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um composto que inibe a via da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um composto que agoniza a via STING. A imunoterapia contra o câncer refere-se ao uso do sistema imunológico para tratar o câncer. Três grupos de imunoterapia usados para tratar o câncer incluem terapias baseadas em células, anticorpos e citocinas. Todos os grupos exploram a exibição de estruturas sutilmente diferentes das células cancerígenas (*por exemplo*, estrutura molecular; antígenos, proteínas, moléculas, carboidratos) em sua superfície que podem ser detectadas pelo sistema imunológico. A imunoterapia contra o câncer (ou seja, imunoterapia antitumoral ou imunoterapêuticos antitumorais) inclui, mas não se limita a, anticorpos do checkpoint imunológico (*por exemplo*, anticorpos PD-1, anticorpos PD-L1, anticorpos PD-L2, anticorpos CTLA-4, anticorpos TIM3, anticorpos LAG3, anticorpos TIGIT); e vacinas contra o câncer (ou seja, vacinas antitumorais ou vacinas baseadas em neoantígenos, tal como uma vacina peptídica

ou RNA).

[0247] As terapias baseadas em células (*por exemplo*, vacinas contra o câncer) geralmente envolvem a remoção de células imunológicas de um sujeito que sofre de câncer, seja do sangue ou de um tumor. As células imunológicas específicas para o tumor serão ativadas, cultivadas e retornadas a um sujeito que sofre de câncer, onde as células imunes fornecem uma resposta imunológica contra o câncer. Os tipos de células que podem ser usados dessa maneira são, *por exemplo*, células natural killer, células killer ativadas por linfocinas, células T citotóxicas, células dendríticas, terapias com CAR-T (ou seja, células T do receptor de antígeno quimérico que são células T manipuladas para direcionar antígenos específicos), terapia TIL (ou seja, administração de linfócitos infiltrantes de tumores), terapia gênica por TCR, vacinas proteicas e vacinas de ácido nucleico. Uma terapia exemplificativa baseada em células é Provenge. Em algumas modalidades, a terapia baseada em células é uma terapia com CAR-T.

[0248] A interleucina-2 e o interferon-alfa são exemplos de citocinas, proteínas que regulam e coordenam o comportamento do sistema imunológico.

Vacinas contra o Câncer com Neoantígenos

[0249] Neoantígenos são antígenos codificados por genes mutados específicos do tumor. As inovações tecnológicas tornaram possível dissecar a resposta imunológica aos neoantígenos específicos do paciente que surgem como consequência de mutações específicas do tumor, e dados emergentes sugerem que o reconhecimento desses neoantígenos é um fator importante na atividade das imunoterapias clínicas. Essas observações indicam que a carga de neoantígeno pode formar um biomarcador na imunoterapia contra o câncer. Muitas abordagens terapêuticas novas estão sendo desenvolvidas para aumentar seletivamente a reatividade das células T contra essa classe de antígenos.

imunoglobulina, ou fragmentos destes. Na fisiologia normal, os anticorpos são usados pelo sistema imunológico para combater patógenos. Cada anticorpo é específico para uma ou algumas proteínas, e as que se ligam aos antígenos do câncer são usadas, *por exemplo*, para o tratamento do câncer. Os anticorpos são capazes de se ligar especificamente a um antígeno ou epítipo. (Fundamental Immunology, 3ª Edição, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). A ligação específica ocorre ao antígeno ou epítipo correspondente, mesmo na presença de uma população heterogênea de proteínas e outros produtos biológicos. A ligação específica de um anticorpo indica que ele se liga ao seu antígeno ou epítipo alvo com uma afinidade substancialmente maior do que a ligação a antígenos irrelevantes. A diferença relativa de afinidade geralmente é pelo menos 25% maior, mais frequentemente pelo menos 50% maior, mais frequentemente pelo menos 100% maior. A diferença relativa pode ser pelo menos 2 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 25 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes ou pelo menos 1000 vezes, por exemplo.

[0251] Exemplos de anticorpos incluem, mas não estão limitados a, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonais, policlonais, de cadeia única, fragmentos de ligação a anticorpos e diacorpos. Uma vez ligados a um antígeno do câncer, os anticorpos podem induzir citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, ativar o sistema de complemento, impedir que um receptor interaja com seu ligante ou fornecer uma carga útil de quimioterapia ou radiação, as quais podem levar à morte celular. Anticorpos exemplificativos para o tratamento do câncer incluem, entre outros, Alemtuzumabe, Bevacizumabe, Bretuximabe vedotina, Cetuximabe, Gemtuzumabe ozogamicina, Ibritumomabe tiuxetano, Ipilimumabe, Ofatumumabe, Panitumumabe, Rituximabe, Tositumomabe, Trastuzumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Avelumabe, durvalumabe e pidilizumabe.

Anticorpos de bloqueio de checkpoint

[0252] Os métodos descritos neste documento compreendem, em algumas modalidades, o tratamento de um sujeito humano que sofre de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, em que o método compreende a administração de uma composição compreendendo uma imunoterapia contra o câncer (*por*

exemplo, um agente imunoterapêutico). Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um composto (*por exemplo*, um inibidor ou anticorpo) que inibe a via de bloqueio do checkpoint imunológico. As proteínas imunológicas do checkpoint, em condições fisiológicas normais, mantêm a autotolerância (*por exemplo*, impedem a autoimunidade) e protegem os tecidos contra danos quando o sistema imunológico está respondendo a, *por exemplo*, infecção patogênica. As proteínas do checkpoint imunológico podem ser desreguladas pelos tumores como um importante mecanismo de resistência imunológica. (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). Agonistas de receptores co-estimuladores ou antagonistas de sinais inibitórios (*por exemplo*, proteínas do checkpoint imunológico) fornecem uma amplificação das respostas das células T específicas ao antígeno. Os anticorpos que bloqueiam os checkpoints imunológicos não têm como alvo as células tumorais diretamente, mas geralmente têm como alvo os receptores linfocíticos ou seus ligantes para aumentar a atividade antitumoral endógena.

[0253] Anticorpos de bloqueio do checkpoint exemplificativos incluem, entre outros, anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-LAG3 (ou seja, anticorpos contra o gene 3 de ativação de linfócitos) e anti-TIM3 (ou seja, anticorpos contra a proteína 3 de membrana das células T). Anticorpos anti-CTLA-4 exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, ipilimumabe e tremelimumabe. Ligantes anti-PD-1 exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, PD-L1 (ou seja, B7-H1 e CD274) e PD-L2 (ou seja, B7-DC e CD273). Anticorpos anti-PD-1 exemplificativos incluem, entre outros, nivolumabe (ou seja, MDX-1106, BMS-936558 ou ONO-4538)), CT-011, AMP-224, pembrolizumabe (nome comercial Keytruda) e MK-3475. Anticorpos específicos para PD-L1 exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, BMS936559 (ou seja, MDX-1105), MEDI4736 e MPDL-3280A. Anticorpos de bloqueio do checkpoint exemplificativos também incluem, mas não estão limitados a, IMP321 e MGA271.

[0254] As células T reguladoras (*por exemplo*, CD4+, CD25+ ou T-reg) também estão envolvidas no policiamento da distinção entre antígenos próprios e não-próprios (*por exemplo*, estrangeiros) e podem representar um mecanismo importante na supressão da resposta imunológica em muitos tipos de câncer. As

células T-reg podem emergir do timo (ou seja, "T-reg natural") ou diferenciar das células T maduras em circunstâncias de indução de tolerância periférica (ou seja, "T-reg induzido"). Espera-se, portanto, estratégias que minimizem a ação das células T-reg para facilitar a resposta imunológica aos tumores. (Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

Inibidores da via IDO

[0255] A via IDO regula a resposta imunológica suprimindo a função das células T e permitindo o escape imunológico do tumor local. A expressão de IDO por células apresentadoras de antígeno (APCs) pode levar à depleção do triptofano e resultar em energia das células T específicas para o antígeno e recrutamento regulatório de células T. Alguns tumores chegam a expressar IDO para se protegerem do sistema imunológico. Um composto que inibe IDO ou a via IDO, ativa desse modo o sistema imunológico para combater o câncer (por exemplo, tumor em um sujeito). Inibidores da via IDO exemplificativos incluem indoximod, epacadostat e EOS200271.

Agonistas da via STING

[0256] O estimulador de genes de interferon (STING) é uma proteína adaptadora que desempenha um papel importante na ativação de interferons do tipo I em resposta a ligantes de ácidos nucleicos citosólicos. As evidências indicam envolvimento da via STING na indução da resposta imunológica antitumoral. Foi demonstrado que a ativação da via dependente de STING em células cancerígenas pode resultar em infiltração de tumor com células imunológicas e modulação da resposta imunológica anticâncer. Os agonistas STING estão sendo desenvolvidos como uma classe de terapêuticos contra o câncer. Agonistas STING exemplificativos incluem MK-1454 e ADU-S100.

Anticorpos co-estimuladores

[0257] Os métodos descritos neste documento compreendem, em algumas modalidades, o tratamento de um sujeito humano que sofre de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, em que o método compreende a administração de uma composição compreendendo uma imunoterapia contra o câncer (*por exemplo*, um agente imunoterapêutico). Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um inibidor ou anticorpo co-estimulador. Em algumas

modalidades, os métodos descritos neste documento compreendem a depleção ou ativação anti-4-1BB, anti-OX40, anti-GITR, anti-CD27 e anti-CD40 e variantes destes.

[0258] Os métodos inventivos da presente invenção contemplam administrações únicas e múltiplas de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme descrito neste documento. Os compostos, *por exemplo*, um composto conforme descrito neste documento, podem ser administrados em intervalos regulares, dependendo da natureza, gravidade e extensão da condição do sujeito. Em algumas modalidades, um composto descrito neste documento é administrado em uma dose única. Em algumas modalidades, um composto descrito neste documento é administrado em doses múltiplas.

Doença Inflamatória

[0259] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença inflamatória. Conforme usado neste documento, o termo "doença inflamatória" refere-se a uma doença ou condição caracterizada por uma inflamação aberrante (por exemplo, um nível aumentado de inflamação em comparação com um controle, tal como uma pessoa saudável que não sofre da doença). Exemplos de doenças inflamatórias incluem disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), miastenia grave, diabetes juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tireoidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjögren, vasculite, glomerulonefrite, tireoidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, pênfigo bolhoso, sarcoidose, ichtiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória intestinal, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intestinal, aterosclerose e dermatite atópica. As proteínas associadas à inflamação e doenças inflamatórias (por exemplo, expressão aberrante como um sintoma ou causa ou marcador da doença) incluem

interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-18 (IL-18), TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) e proteína C-reativa (PCR).

[0260] Em algumas modalidades, a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), miastenia grave, diabetes (por exemplo, diabetes juvenil ou diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tireoidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjögren, vasculite, glomerulonefrite, tireoidite autoimune, doença de Behçet, doença de Crohn, colite ulcerativa, pênfigo bolhoso, sarcoidose, icterícia, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intestinal, aterosclerose ou dermatite atópica.

[0261] Em algumas modalidades, a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, que se refere a um declínio na função cognitiva (por exemplo, memória ou função executiva (por exemplo, memória de trabalho, raciocínio, flexibilidade de tarefa, velocidade de processamento ou resolução de problemas)) após a cirurgia.

[0262] Em outras modalidades, o método de tratamento é um método de prevenção. Por exemplo, um método de tratamento da disfunção cognitiva pós-cirúrgica pode incluir a prevenção da disfunção cognitiva pós-cirúrgica ou um sintoma da disfunção cognitiva pós-cirúrgica ou a redução da gravidade de um sintoma de disfunção cognitiva pós-cirúrgica pela administração de um composto descrito neste documento antes da cirurgia.

[0263] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença inflamatória (por exemplo, uma doença inflamatória descrita neste documento) pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro

agente em uma composição para tratar uma doença inflamatória (por exemplo, uma doença inflamatória descrita neste documento).

Doenças Musculoesqueléticas

[0264] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença musculoesquelética. Conforme usado neste documento, o termo "doença musculoesquelética" refere-se a uma doença ou condição na qual o funcionamento do sistema musculoesquelético de um sujeito (por exemplo, músculos, ligamentos, tendões, cartilagem ou ossos) fica prejudicada. As doenças musculoesqueléticas exemplificativas que podem ser tratadas com um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem distrofia muscular (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congênita, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapuloumeral, distrofia muscular miotônica tipo 1 ou distrofia muscular miotônica tipo 2), distrofia muscular do tipo cinturas, proteinopatia multissistêmica, condrodisplasia punctata rizomélica, condrodisplasia punctata recessiva ligada ao x, síndrome de Conradi-Hünermann, condrodisplasia punctata autossômica dominante, distúrbios esqueléticos induzidos por estresse (por exemplo, osteoporose induzida por estresse), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva, paralisia pseudobulbar, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular espinobulbar progressiva, espasticidade da medula espinhal, atrofia muscular espinhal, miastenia grave, neuralgia, fibromialgia, doença de Machado-Joseph, doença óssea de Paget, síndrome de fasciculação benigna, ataxia de Freidrich, distúrbio de desgaste muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), miopatia por corpos de inclusão, doença do neurônio motor ou paralisia.

[0265] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença

musculoesquelética (por exemplo, uma doença musculoesquelética descrita neste documento) pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende o tratamento da dor muscular ou rigidez muscular associada a uma doença musculoesquelética. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença musculoesquelética (por exemplo, uma doença musculoesquelética descrita neste documento).

Doenças Metabólicas

[0266] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença metabólica. Conforme usado neste documento, o termo "doença metabólica" refere-se a uma doença ou condição que afeta um processo metabólico em um sujeito. As doenças metabólicas exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose do fígado, obesidade, doença cardíaca, aterosclerose, artrite, cistinose, diabetes (por exemplo, diabetes Tipo I, diabetes Tipo II ou diabetes gestacional), fenilcetonúria, retinopatia proliferativa ou doença de Kearns-Sayre.

[0267] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença metabólica (por exemplo, uma doença metabólica descrita neste documento) pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende diminuir ou eliminar um sintoma que compreende pressão sanguínea elevada, nível de açúcar no sangue elevado, ganho de peso, fadiga, visão turva, dor abdominal, flatulência, constipação, diarreia, icterícia e semelhantes. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou

um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença metabólica (por exemplo, uma doença musculoesquelética descrita neste documento).

Doenças Mitocondriais

[0268] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença mitocondrial. Conforme usado neste documento, o termo "doença mitocondrial" refere-se a uma doença ou a condição que afeta a mitocôndria em um sujeito. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial está associada, ou é resultado de, ou é causada por disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial. Em algumas modalidades, as doenças mitocondriais, por exemplo, a miopatia mitocondrial, que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem, por exemplo, síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada matematicamente), síndromes de depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

[0269] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença relacionada à doença mitocondrial descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da

Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença mitocondrial descrita neste documento.

Perda Auditiva

[0270] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar perda auditiva. Conforme usado neste documento, o termo "perda auditiva" ou "condição de perda auditiva" pode abranger amplamente qualquer dano aos sistemas auditivos, órgãos e células ou qualquer comprometimento da capacidade de um sujeito animal de ouvir som, conforme medido por métodos e avaliações padrão conhecidos na técnica, por exemplo, teste de emissão otoacústica, teste de tom puro e teste de resposta auditiva do tronco cerebral. Exemplos de condições de perda auditiva que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem, mas não estão limitados a, perda auditiva mitocondrial não síndrômica e surdez, morte de células ciliadas, perda auditiva relacionada à idade, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva genética ou herdada, perda auditiva como resultado de exposição ototóxica, perda auditiva resultante de doença e perda auditiva resultante de trauma. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não síndrômica e a surdez são uma perda auditiva relacionada ao MT-RNR1. Em algumas modalidades, a perda auditiva relacionada ao MT-RNR1 é o resultado da ototoxicidade do aminoglicosídeo. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não síndrômica e a surdez são uma perda auditiva relacionada ao MT-TS1. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não síndrômica e a surdez são caracterizadas por perda auditiva neurossensorial.

[0271] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma condição de perda auditiva descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-

cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma condição de perda auditiva descrita neste documento.

Doença Ocular

[0272] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença ocular. Conforme usado neste documento, o termo "doença ocular" pode se referir a uma doença ou condição em que o funcionamento do olho de um sujeito fica prejudicado. Doenças e condições oculares exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem catarata, glaucoma, estresse do retículo endoplasmático (RE), deficiência de autofagia, degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou retinopatia diabética.

[0273] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença ou condição ocular descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença ou condição ocular descrita neste documento.

Doenças Renais

[0274] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença renal. Conforme usado neste documento, o termo "doença renal" pode se referir a uma doença ou condição em que o funcionamento dos rins de um sujeito fica prejudicado. Doenças renais exemplificativas que podem ser tratadas com um

composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo incluem síndrome de Abderhalden–Kaufmann–Lignac (cistinose nefropática), síndrome compartimental abdominal, nefrotoxicidade induzida por acetaminofeno, insuficiência renal aguda/lesão renal aguda, nefronia lobar aguda, nefropatia aguda por fosfato, necrose tubular aguda, deficiência de adenina fosforibosiltransferase, nefrite por adenovírus, síndrome de Alagille, síndrome de Alport, amiloidose, vasculite relacionada à endocardite associada ao ANCA e outras infecções, angiomiolipoma, nefropatia analgésica, anorexia nervosa e doença renal, anticorpos contra angiotensina e glomerulosclerose segmentar focal, síndrome antifosfolípide, glomerulosclerose relacionada à terapia com anti-TNF- α , mutações de APOL1, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, nefropatia por ácido aristolóquico, nefropatia da erva chinesa, nefropatia endêmica dos Bálcãs, malformações arteriovenosas e fístulas do trato urológico, hipocalcemia autossômica dominante, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Bartter, lesão renal aguda por sais de banho, potomania do bebedor de cerveja, beetúria, doença renal com β -talassemia, nefropatia por cilindros biliares, nefropatia por BK poliomavírus no rim nativo, ruptura da bexiga, dissinergia do esfíncter da bexiga, bexiga tamponada, nefropatia dos atravessadores (“Border-Crossers’ Nephropathy”), lesão renal aguda pelo vírus Bourbon, disfunção renal aguda e por colheita de cana-de-açúcar queimada, insuficiência renal por Byetta, nefropatia por C1q, glomerulopatia por C3, glomerulopatia por C3 com gamopatia monoclonal, glomerulopatia por C4, nefrototoxicidade por inibidor de calcineurina, envenenamento por Callilepis laureola, insuficiência renal aguda com hiperêmese por canabinoide, síndrome cardiorenal, lesão renal induzida por carfilzomibe, nefropatia por CFHR5, doença de Charcot–Marie–Tooth com glomerulopatia, nefrotoxicidade por medicamentos de ervas chinesas, lesão renal aguda por concentrado de cereja, embolia por colesterol, síndrome de Churg–Strauss, chilúria, ciliopatia, lesão renal por cocaína, diurese do frio, nefrotoxicidade por colistina, glomerulopatia colagenofibrótica, glomerulopatia colapsante, glomerulopatia colapsante relacionada ao CMV, nefropatia relacionada à combinação de retrovirais (cART), anomalias congênitas do rim e trato urinário

(CAKUT), síndrome nefrótica congênita, insuficiência renal congestiva, síndrome conorenal (síndrome de Mainzer-Saldino ou doença de Saldino-Mainzer), nefropatia por contraste, intoxicação por sulfato de cobre, necrose cortical, lesão renal aguda relacionada ao crizotinibe, criocristalglobulinemia, crioglobulinemia, nefropatia induzida por cristalglobulina, lesão renal aguda por cristais, histiocitose de armazenamento de cristal, doença renal cística, cistinúria adquirida, proteinúria nefrótica induzida por dasatinibe, doença do depósito denso (MPGN tipo 2), doença de Dent (nefrolitíase recessiva ligada ao X), nefropatia cristalina por DHA, síndrome do desequilíbrio da diálise, diabetes e doença renal diabética, diabetes insipidus, insuficiência renal por suplementos dietéticos, esclerose mesangial difusa, diurese, envenenamento por vagem de Djenkol (Djenkolismo), doença renal na síndrome de Down, doença renal por drogas de abuso, ureter duplicado, síndrome EAST, lesão renal por Ebola, lesão renal ectópica, ureter ectópico, edema, inchaço, doença de Erdheim-Chester, doença de Fabry, hipercalcemia ahipocalciúrica familiar, síndrome de Fanconi, síndrome de Fraser, glomerulopatia por fibronectina, glomerulonefrite fibrilar e glomerulopatia imunotactoide, síndrome de Fraley, sobrecarga hídrica, hipervolemia, glomerulosclerose focal segmentar, esclerose focal, glomerulosclerose focal, síndrome de Galloway Mowat, arterite de células gigantes (temporal) com envolvimento renal, hipertensão gestacional, síndrome de Gitelman, doenças glomerulares, refluxo tubular glomerular, glicosúria, síndrome de Goodpasture, nefropatia por detox com Green Smoothie, síndrome HANAC, lesão renal induzida por Harvoni (Ledipasvir com Sofosbuvir), lesão renal aguda por ingestão de tintura de cabelo, podocitopatia por infecção por Hantavirus, nefropatia por estresse ao calor, hematúria (sangue na urina), síndrome urêmica hemolítica (HUS), síndrome urêmica hemolítica atípica (aHUS), síndrome hemofagocítica, cistite hemorrágica, febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS, doença renal por Hantavírus, febre hemorrágica coreana, febre hemorrágica epidêmica, nefropatia epidêmica), hemosiderinúria, hemosiderose relacionada à hemoglobinúria paroxística noturna e anemia hemolítica, glomerulopatia hepática, doença hepática veno-oclusiva, síndrome da obstrução sinusoidal, doença renal associada à hepatite C, doença renal associada ao fator nuclear de hepatócitos 1 β , síndrome hepatorrenal, doença renal por suplementos de ervas, síndrome renal por

altas altitudes, doença renal por pressão sanguínea alta, doença renal por imunocomplexos associada ao HIV (HIVICK), nefropatia associada ao HIV (HIVAN), doença renal tubulointersticial autossômica relacionada a HNF1B, rim em ferradura (fusão renal), úlcera de Hunner, fosfolipidose renal induzida por hidroxiclороquina, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, hipercalemia, hipermagnesemia, hipernatremia, hiperoxalúria, hiperfosfatemia, hipocalcemia, síndrome vasculite urticariforme hipocomplementêmica, hipocalcemia, disfunção renal induzida por hipocalcemia, paralisia periódica hipocalêmica, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipofosfatemia em usuários de cannabis, hipertensão, hipertensão monogênica, nefropatia por chá gelado, nefrotoxicidade por ifosfamida, nefropatia por IgA, nefropatia por IgG4, diurese de imersão, nefrite intersticial relacionada à terapia com checkpoint imunológico, doença renal relacionada ao infliximabe, cistite intersticial, síndrome de bexiga dolorosa (questionário), nefrite intersticial, nefrite intersticial cariomegálica, síndrome de Ivemark, nefropatia pelo vírus JC, síndrome de Joubert, disfunção da bexiga associada à cetamina, pedras nos rins, nefrolitíase, toxicidade do chá de Kombucha, nefropatia por chumbo e nefrotoxicidade relacionada ao chumbo, deficiência de lecitina colesterol aciltransferase (deficiência de LCAT), doença renal associada à leptospirose, doença de deposição de cadeia leve, doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, tubulopatia proximal de cadeias leves, síndrome de Liddle, síndrome de Lightwood-Albright, glomerulopatia por lipoproteína, nefrotoxicidade por lítio, mutações em LMX1B causadoras de FSGS hereditária, hematúria com dor lombar, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal do lúpus, nefrite lúpica, nefrite lúpica com soropositividade de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, podocitopatia lúpica, glomerulonefrite associada à doença de Lyme, intolerância à proteína lisínúrica, nefropatia por lisozima, nefropatia na malária, doença renal associada à malignidade, hipertensão maligna, malacoplaquia, síndrome de McKittrick-Wheelock, insuficiência renal por uso de MDMA (Molly; Ecstasy; 3,4-metilenodioxometanfetamina), estenose meatal, doença renal cística medular, nefropatia associada à uromodulina, nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar tipo 1, rim esponjoso medular, megaureter, doença renal por toxicidade por melamina, síndrome MELAS, glomerulonefrite

membranoproliferativa, nefropatia membranosa, glomerulopatia tipo membranosa com depósitos de IgG kappa mascarados, nefropatia mesoamericana, acidose metabólica, alcalose metabólica, insuficiência renal relacionada a metotrexato, poliangeite microscópica, síndrome milk-alkali, doença de lesões mínimas, gamopatia monoclonal de significância renal, disproteinemia, toxicidade por ingestão de enxaguante bucal, nefropatia por MUC1, rim displásico multicístico, mieloma múltiplo, glomerulopatia por neoplasias mieloproliferativas, síndrome unha-patela, síndrome NARP, nefrocalcinose, fibrose nefrogênica sistêmica, nefroptose (rim flutuante, ptose renal), síndrome nefrótica, bexiga neurogênica, doença renal associada ao 11/9, glomeruloesclerose nodular, uretrite não gonocócica, síndrome de Quebra-Nozes, oligomeganefronia, síndrome orofaciodigital, acidúria orótica, hipotensão ortostática, proteinúria ortostática, diurese osmótica, nefrose osmótica, síndrome de hiperestimulação ovariana, nefropatia por oxalato, Page Kidney (compressão externa do rim), necrose papilar, síndrome papilo-renal (síndrome rim-coloboma, hipoplasia renal isolada), doença renal por mutações em PARN, doença renal por Parvovírus B19, síndrome peritoneal-renal, síndrome de POEMS, válvula de uretra posterior, glomerulopatia por invaginação podocítica, glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite pós-estreptocócica, glomerulonefrite pós-infecciosa atípica, glomerulonefrite pós-infecciosa (IgA-dominante) que imita nefropatia por IgA, poliarterite nodosa, doença renal policística, válvula de uretra posterior, diurese pós-obstrutiva, pré-eclâmpsia, síndrome da infusão do propofol, glomerulonefrite proliferativa com depósitos de IgG monoclonal (doença de Nasr), insuficiência renal relacionada a própolis (resina produzida por abelhas), proteinúria (proteína na urina), pseudoaldosteronismo, pseudo-hipobicarbonatemia, pseudo-hipoparatiroidismo, síndrome pulmonar-renal, pielonefrite (infecção renal), piodenite, insuficiência renal por Pyridium, nefropatia por radiação, doença renal por Ranolazina, síndrome de realimentação, nefropatia de refluxo, glomerulonefrite rapidamente progressiva, abscesso renal, abscesso perinéfrico, agenesia renal, lesão renal aguda associada a microtrombos na veia arqueada renal, aneurisma de artéria renal, dissecação espontânea da artéria renal, estenose da artéria renal, câncer de células renais, cisto renal, hipouricemia renal com insuficiência renal aguda induzida pelo exercício físico,

infarto renal, osteodistrofia renal, acidose tubular renal, doença renal tubulointersticial autossômica dominante e mutações na renina, tumores secretores de renina (tumor de células justaglomerulares), Reset Osmostat, ureter retrocava, fibrose retroperitoneal, rabdomiólise, rabdomiólise após cirurgia bariátrica, doença renal associada à artrite reumatoide, doença renal por sarcoidose, síndrome perdedora de sal, doença glomerular causada por esquistossomose, displasia imuno-óssea de Schimke, crise renal esclerodérmica, síndrome da serpentina (“Serpentine Fibula-Polycystic Kidney Syndrome”), síndrome de Exner, nefropatia falciforme, doença renal crônica por exposição à sílica, doença renal em fazendeiros do Sri Lanka, doença renal por síndrome de Sjögren, lesão renal aguda pelo uso de canabinoide sintético, doença renal após transplante de células hematopoiéticas, doença renal relacionada ao transplante de células-tronco, síndrome TAFRO, hiponatremia do chá e torradas, nefrotoxicidade induzida pelo Tenofovir, doença da membrana basal fina, hematúria benigna familiar, microangiopatia trombótica associada à gamopatia monoclonal, nefrite de trincheira (“Trench Nephritis”), trigonite, tuberculose genitourinária, esclerose tuberosa, disgenesia tubular, nefrite tubulointersticial por imunocomplexos devido a autoanticorpos contra a borda em escova do túbulo proximal, síndrome de lise tumoral, uremia, neuropatia óptica urêmica, ureterite cística, ureteroceles, carúncula uretral, estenose uretral, incontinência urinária, infecção do trato urinário, obstrução do trato urinário, fístula urogenital, doença renal associada à uromodulina, nefropatia por cilindros associada à vancomicina, nefropatia vasomotora, fístula vesicointestinal, refluxo vesicoureteral, microangiopatia trombótica renal por inibição de VEGF, lesão renal aguda relacionada a anestésicos voláteis, doença de Von Hippel-Lindau, glomerulonefrite por macroglobulinemia de Waldenström, nefropatia relacionada à warfarina, lesão renal aguda por picada de vespa, granulomatose de Wegener, granulomatose com poliangeíte, doença renal crônica pelo Vírus do Nilo Ocidental, síndrome de Wunderlich, síndrome de Zellweger ou síndrome cerebro-hepatorrenal.

[0275] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença renal

descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença renal descrita neste documento.

Doenças de Pele

[0276] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença de pele. Conforme usado neste documento, o termo "doença de pele" pode se referir a uma doença ou a condição que afeta a pele. Doenças de pele exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem acne, alopecia areata, carcinoma de células basais, doença de Bowen, porfiria eritropoiética congênita, dermatite de contato, doença de Darier, poroceratose actínica superficial disseminada, epidermólise bolhosa distrófica, eczema (eczema atópico), doença de Paget extramamária, epidermólise bolhosa simples, protoporfiria eritropoiética, infecções fúngicas das unhas, doença de Hailey-Hailey, herpes simplex, hidradenite supurativa, hirsutismo, hiperidrose, ictiose, impetigo, queloides, queratose pilar, líquen plano, líquen escleroso, melanoma, melasma, pênfigo da membrana mucosa, pênfigo, pênfigo vulgar, pitíriase liquenoide, pitíriase rubra pilar, verrugas plantares (verrugas nas solas dos pés), erupção polimorfa à luz, psoríase, psoríase em placas, pioderma gangrenoso, rosácea, sarna, esclerodermia, cobreiro, carcinoma de células escamosas, síndrome de Sweet, urticária e angioedema e vitiligo.

[0277] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença de pele descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável

do mesmo pode ser usado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença de pele descrita neste documento.

Doenças Fibróticas

[0278] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença fibrótica. Conforme usado neste documento, o termo "doença fibrótica" pode se referir a uma doença ou condição que é definida pelo acúmulo de componentes da matriz extracelular em excesso. Doenças fibróticas exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem capsulite adesiva, rigidez arterial, artrofibrose, fibrose atrial, fibrose cardíaca, cirrose, fibrose hepática congênita, doença de Crohn, fibrose cística, contratura de Dupuytren, fibrose endomiocárdica, cicatriz glial, hepatite C, cardiomiopatia hipertrófica, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial idiopática, doença pulmonar intersticial, queloides, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose sistêmica nefrogênica, doença hepática gordurosa não alcoólica, infarto antigo do miocárdio, doença de Peyronie, pneumoconiose, pneumonite, fibrose massiva progressiva, fibrose pulmonar, lesão pulmonar induzida por radiação, fibrose retroperitoneal, esclerodermia/esclerose sistêmica, silicose e remodelagem ventricular.

[0279] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença fibrótica descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser usado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença fibrótica descrita neste documento.

Distúrbios da Hemoglobina

[0280] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença da hemoglobina. Conforme usado neste documento, os termos "doença relacionada à hemoglobina" ou "distúrbio da hemoglobina" podem se referir a uma doença ou condição caracterizada por uma produção ou estrutura anormal da proteína da hemoglobina. Doenças da hemoglobina exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem β -talassemia "dominante", metemoglobinemia adquirida (tóxica), carboxi-hemoglobinemia, anemia hemolítica congênita por corpúsculos de Heinz, doença da HbH, HbS/ β -talassemia, HbE/ β -talassemia, doença da HbSC, α^+ -talassemia homozigótica (fenótipo de α^0 -talassemia), hidropsia fetal com Hb Bart, anemia/doença falciforme, traço falciforme, doença falciforme tipo β -talassemia, α^+ -talassemia, α^0 -talassemia, α -talassemia associada a síndromes mielodisplásicas, α -talassemia com síndrome de atraso mental (ATR), β^0 -talassemia, β^+ talassemia, δ -talassemia, γ -talassemia, β -talassemia maior, β -talassemia intermediária, $\delta\beta$ -talassemia e $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talassemia.

[0281] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença de hemoglobina descrita neste documento diminuindo ou eliminando um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser usado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença relacionada à hemoglobina descrita neste documento.

Doenças Autoimunes

[0282] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença autoimune. Conforme usado neste documento, o termo "doença autoimune" pode

se referir a uma doença ou condição na qual o sistema imunológico de um sujeito ataca e danifica os tecidos do referido sujeito. Doenças renais exemplificativas que podem ser tratadas com um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, taurômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo incluem acalasia, doença de Addison, doença de Still do adulto, agamaglobulinemia, alopecia areata, amiloidose, espondilite anquilosante, nefrite anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípide, angioedema autoimune, disautonomia autoimune, encefalomielite autoimune, hepatite autoimune, doença do ouvido interno autoimune (AIED), miocardite autoimune, ooforite autoimune, orquite autoimune, pancreatite autoimune, retinopatia autoimune, urticária autoimune, neuropatia axonal & neuronal (AMAN), doença de Baló, doença de Behcet, penfigoide benigno de mucosas, penfigoide bolhoso, doença de Castleman (CD), doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), osteomielite crônica multifocal recorrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss (CSS) ou granulomatose eosinofílica (EGPA), penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, doença por aglutininas a frio, bloqueio cardíaco congênito, miocardite por Coxsackie, síndrome CREST, doença de Crohn, dermatite herpetiforme, dermatomiosite, doença de Devic (neuromielite óptica), lúpus discoide, síndrome de Dressler, endometriose, esofagite eosinofílica (EoE), fasciíte eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolite fibrosante, arterite de células gigantes (arterite temporal), miocardite de células gigantes, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, granulomatose com poliangeíte, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), herpes gestacional ou penfigoide gestacional (PG), hidradenite supurativa (HS) (acne inversa), hipogamaglobulinemia, nefropatia por IgA, doença esclerosante relacionada à IgG4, púrpura trombocitopênica imune (ITP), miosite com corpos de inclusão (IBM), cistite intersticial (IC), artrite juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miosite juvenil (JM), doença de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculite leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivite lenhosa, doença da IgA linear (LAD), lúpus, doença de Lyme crônica, doença de Meniere, poliangiíte microscópica (MPA), doença mista do tecido conjuntivo

(MCTD), úlcera de Mooren, doença de Mucha-Habermann, neuropatia motora multifocal (MMN) ou MMNCB, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite, narcolepsia, lúpus neonatal, neuromielite óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neurite óptica, reumatismo palindrômico (PR), PANDAS, degeneração cerebelar paraneoplásica (PCD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, Pars planitis (uveíte periférica), síndrome de Parsonnage-Turner, pênfigo, neuropatia periférica, encefalomielite perivenosa, anemia perniciosa (PA), síndrome de POEMS, poliarterite nodosa, síndrome poliglandular tipo I, síndrome poliglandular tipo II, síndrome poliglandular tipo III, polimialgia reumática, polimiosite, síndrome pós-infarto do miocárdio, síndrome pós-pericardiotomia, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, dermatite por progesterona, psoríase, artrite psoriática, aplasia pura de células vermelhas (PRCA), pioderma gangrenoso, fenômeno de Raynaud, artrite reativa, distrofia simpático-reflexa, policondrite recidivante, síndrome das pernas inquietas (RLS), fibrose retroperitoneal, febre reumática, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, esclerite, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoimunidade do esperma & testicular, síndrome da pessoa rígida (SPS), endocardite bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática (SO), arterite de Takayasu, arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt (THS), mielite transversa, diabetes tipo 1, colite ulcerativa (UC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), uveíte, vasculite, vitiligo, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangite (GPA)).

[0283] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma doença autoimune descrita neste documento, diminuindo ou eliminando um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo pode ser usado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença autoimune descrita neste documento.

Infecções Virais

[0284] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma infecção viral. Infecções virais exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem influenza, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e herpes.

[0285] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar uma infecção viral descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser usado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma infecção viral descrita neste documento.

Infecção por Malária

[0286] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar a malária. Conforme usado neste documento, o termo "malária" pode se referir a uma doença parasitária do protozoário do genus plasmódio que causa a infecção de glóbulos vermelhos (RBCs). Formas exemplificativas de infecção por malária que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem infecção causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium falciparum*. Em algumas modalidades, a malária que pode ser tratada com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é malária resistente/recrudescente.

[0287] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-

cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é utilizado para tratar a malária descrita neste documento diminuindo ou eliminando um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar a infecção por malária descrita neste documento.

Doenças com Mutações que Levam à Indução de Resposta às Proteínas Desdobradas (UPR)

[0288] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença com mutações que levam à indução de UPR. Doenças exemplares com mutações que levam à indução de UPR incluem síndrome de Marinesco-Sjogren, dor neuropática, dor neuropática diabética, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva neurossensorial não sindrômica, perda auditiva relacionada à idade, síndrome de Wolfram, doença de Darier White, síndrome de Usher, colagenopatias, nefropatia da membrana basal fina, síndrome de Alport, condrodisplasia esquelética, condrodisplasia metafisária do tipo Schmid e pseudocondrodisplasia.

[0289] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar uma doença com mutações que levam à indução de UPR descrita neste documento pela redução ou eliminação de um sintoma da doença. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado na forma de um agente único em uma composição ou em combinação com outro agente em uma composição para tratar uma doença com mutações que levam à indução de UPR descrita neste documento.

Métodos de Modulação da Produção de Proteínas

[0290] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método de

modular a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, modulando assim a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo com a célula aumenta a expressão de eIF2B, eIF2 α , a componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo com a célula diminui a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula.

[0291] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método de prevenção ou tratamento de uma condição, doença ou distúrbio descrito neste documento em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal aceitável, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo modula a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, a condição, doença ou distúrbio é caracterizada pela expressão aberrante de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, aumenta a expressão de

eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, diminui a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio.

[0292] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método de modular a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, modulando assim a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo com a célula aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , a componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo com a célula diminui a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula.

[0293] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método de prevenção ou tratamento de uma condição, doença ou distúrbio descrito neste documento em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou

estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo modula a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, a condição, doença ou distúrbio é caracterizado pela expressão aberrante de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, diminui a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio.

[0294] Em algumas modalidades, administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo modula a expressão e a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio.

[0295] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é quimicamente modificado, antes (ex vivo) ou após (in vivo) o contato com uma célula, formando um composto biologicamente ativo que modula a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é metabolizado pelo paciente formando um composto biologicamente ativo que modula a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da

via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células dos pacientes, tratando desse modo uma condição, doença ou distúrbio divulgado neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da fórmula (II).

[0296] Em um aspecto, é divulgado neste documento um método de tratamento de uma doença relacionada a uma modulação da atividade ou níveis de eIF2B, atividade ou níveis de eIF2 α , ou a atividade ou níveis de um componente da via eIF2 ou da via ISR em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I). Em algumas modalidades, a modulação compreende um aumento da atividade ou níveis de eIF2B, aumento da atividade ou níveis de eIF2 α ou aumento da atividade ou níveis de um componente da via eIF2 ou da via ISR. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via eIF2 (por exemplo, a via de sinalização eIF2 α ou ISR).

Métodos de Aumento da Produção e Atividade de Proteínas

[0297] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser útil em aplicações em que aumentar a saída de produção de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos é desejável, tal como em sistemas livres de células in vitro para produção de proteína.

[0298] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula ou um sistema de expressão in vitro, o método compreendendo o contato das células ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o método é um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos por uma célula compreendendo o contato da célula com uma

quantidade eficaz de um composto descrito neste documento (por exemplo, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo). Em outras modalidades, o método é um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em um sistema de expressão de proteínas in vitro compreendendo o contato do sistema de expressão in vitro com um composto descrito neste documento (por exemplo, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo). Em algumas modalidades, o contato da célula ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula ou sistema de expressão in vitro em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%. Em algumas modalidades, o contato da célula ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula ou sistema de expressão in vitro em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes

ou cerca de 1000000 vezes.

[0299] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos pelas células de um paciente, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição divulgada neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição é caracterizada pela expressão aberrante de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos (por exemplo, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, uma doença hipomielinizante ou desmielinizante, doença com perda de massa muscular ou sarcopenia). Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células do paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando desse modo a doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células do paciente em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes,

cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes, tratando desse modo a doença, distúrbio ou condição.

[0300] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser úteis em aplicações em que aumentar a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos é desejável.

[0301] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%. Em algumas modalidades, o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de

10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes.

[0302] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição divulgados neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados por níveis mais baixos de atividade proteica. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos no paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos no paciente em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes,

cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[0303] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é quimicamente modificado, antes (ex vivo) ou após (in vivo) o contato com a célula ou sistema de expressão in vitro, formando um composto biologicamente ativo que aumenta a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células e/ou no sistema de expressão in vitro. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é metabolizado pelo paciente formando um composto biologicamente ativo que aumenta a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células dos pacientes, tratando assim uma condição, doença ou distúrbio divulgado neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da fórmula (II).

Métodos de Redução da Atividade e Produção de Proteínas

[0304] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável pode ser útil em aplicações em que a produção reduzida de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos é desejável.

[0305] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula, o método compreendendo o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto

da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo reduz a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%.

[0306] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição descritos neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados por níveis elevados de produção de proteína. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo reduz a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos no paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[0307] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável pode ser útil em aplicações em que reduzir a atividade de eIF2B, eIF2 α ,

um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos é desejável.

[0308] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo reduz a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[0309] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição descritos neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados por níveis elevados de atividade de proteína. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo reduz a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos no paciente em cerca

de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[0310] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é quimicamente modificado, antes (ex vivo) ou após (in vivo) o contato com uma célula, formando um composto biologicamente ativo que aumenta a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos na célula. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é metabolizado pelo paciente formando um composto biologicamente ativo que reduz a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos nas células dos pacientes, tratando assim uma condição, doença ou distúrbio divulgado neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da Fórmula (I).

[0311] Em algumas modalidades, os compostos apresentados neste documento são fornecidos como composições farmacêuticas, incluindo um composto de Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Nas modalidades do método, um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, é co-administrado com um segundo agente (por exemplo, um agente terapêutico). Em outras modalidades do método, um composto de Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é co-administrado com um segundo agente (por exemplo, um agente terapêutico), que é administrado a uma quantidade terapeuticamente efetiva. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para melhorar a memória.

Terapia de Combinação

[0312] Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato,

hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, bem como um segundo agente (por exemplo, um segundo agente terapêutico). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um segundo agente (por exemplo, um segundo agente terapêutico) em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença associada à função prejudicada de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via eIF2 ou via ISR.

[0313] Os compostos descritos neste documento podem ser utilizados em combinação uns com os outros, com outros agentes ativos conhecidos como sendo úteis no tratamento de câncer, uma doença neurodegenerativa, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associado ao funcionamento prejudicado de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via eIF2 ou via ISR ou com agentes adjuvantes que podem não ser eficazes isoladamente, mas podem contribuir para a eficácia do agente ativo.

[0314] Em algumas modalidades, a co-administração inclui a administração de um agente ativo em 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ou 24 horas de um segundo agente ativo. A co-administração inclui a administração de dois agentes ativos simultaneamente, aproximadamente simultaneamente (por exemplo, dentro de cerca de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 minutos um do outro) ou sequencialmente em qualquer ordem. Em algumas modalidades, a co-administração pode ser realizada por co-formulação, isto é, preparando uma única composição farmacêutica incluindo ambos os agentes ativos. Em outras modalidades, os agentes ativos podem ser formulados separadamente. Em outra modalidades, os agentes ativos e/ou adjuvantes podem estar ligados ou conjugados uns aos outros. Em algumas modalidades, os compostos descritos neste documento podem ser combinados com tratamentos para um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associado com um funcionamento prejudicado de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via eIF2 ou

via ISR.

[0315] Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente anticancerígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente é um quimioterápico. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para melhorar a memória. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma leucodistrofia. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar doença da substância branca evanescente. Em algumas modalidades, o segundo agente é para tratar a ataxia infantil com hipomielinização do SNC. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma síndrome de deficiência intelectual. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer de pâncreas. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer de mama. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar mieloma. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar um câncer de uma célula secretora. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para reduzir a fosforilação de eIF2 α . Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para inibir uma via ativada pela fosforilação de eIF2 α . Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para inibir uma via ativada por eIF2 α . Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para inibir a resposta integrada de estresse. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente anti-inflamatório. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar disfunção cognitiva pós-cirúrgica. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar lesões cerebrais traumáticas. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença musculoesquelética. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença metabólica. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente antidiabético.

Agentes anticancerígenos

[0316] "Agente anticancerígeno" é usado de acordo com o seu significado comum e refere-se a uma composição (por exemplo, composto, fármaco,

antagonista, inibidor, modulador) com propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou proliferação de células. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente identificado neste documento com utilidade nos métodos para tratamento de câncer. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente aprovado pela FDA ou agência reguladora similar de um país que não os EUA para o tratamento de câncer. Exemplos de agentes anticancerígenos incluem, sem limitação, MEK (por exemplo, MEK1, MEK2 ou MEK1 e MEK2) inibidores (por exemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/AZD6244, GSK1120212/trametinibe, GDC-0973 ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, Tak-733, PD318088, AS703026, 869766 BAY), agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, bussulfano, melfalana, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosureias, mostardas de nitrogênio (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucila, melfalana), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquil (por exemplo, bussulfano), nitrosureias (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazona), antimetabólitos (por exemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gencitabina, pemetrexede, raltitrexede, ácido fólico analógico (por exemplo, metotrexato) ou análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracil, floxuridina, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, etc.), alcaloides vegetais (por exemplo, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inibidores de topoisomerase (por exemplo, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo (VP-16), fosfato de etoposídeo, teniposídeo, etc.), antibióticos antitumorais (por exemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compostos baseados em platina (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina), antracenodiona (por exemplo, mitoxantrona), ureia substituída (por exemplo, hidroxiureia), derivado de metil hidrazina (por exemplo, procarbazona), inibidor adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo), antibióticos (por exemplo,

daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), inibidores de sinalização de proteína quinase ativada por mitogênio (por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina ou LY294002, inibidores de SYK, inibidores de mTOR, anticorpos (por exemplo, rituxan), gossipol, genasense, polifenol E, Clorofusina, ácido all-trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido all-trans-retinoico, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo, gencitabina, imatinibe (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomibe, trastuzumabe, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-I, 25 di-hidroxitamina D3; 5-etiniluracila; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; anrrubicina; ansacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrogênio; antineoplaston; oligonucleotídeos antisense; glicinato de afidicolina; moduladores de gene de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastate; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína quinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprosta; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;

ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximabe; decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomabe; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogênio; antagonistas de estrogênio; etanidazol; fosfato de etoposídeo; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gencitabina; inibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrônico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastate; imidazoacridonas; imiquimode; peptídeos imunoestimulantes; inibidor de receptor de fator de crescimento 1 semelhante a insulina; agonistas de interferon; interferons; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; iso-homo-halicondrina B; itasetrona; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; fator inibidor da leucemia; interferon alfa leucocitário; leuprolida+estrogênio+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina linear; peptídeo dissacarídeo lipofílico; compostos lipofílicos de platina; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; peptídeos líticos; maitansina; manostatina A; marimastate; masoprocól; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores de metaloproteinase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; Inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA de fita dupla incompatível; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; fator de crescimento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal; gonadotrofina coriônica humana; monofosforil lipídio A+sk de parede celular de micobactéria; mopidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplas

drogas; terapia baseada em supressor tumoral múltiplo 1; agente anticâncer de mostarda; micaperoxido B; extrato de parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestipe; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrônico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróido; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; pentosano polissulfato de sódio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; acetato de fenil; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de ativador do plasminogênio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassoma; modulador imune baseado em proteína A; inibidor da proteína quinase C; inibidores da proteína quinase C, microalgal; inibidores de proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietilénio de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexede; ramosetrona; inibidores de ras farnesil-proteína transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rênio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor derivado de senescência 1; oligonucleotídeos sense; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação ao antígeno de cadeia única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação à somatostatina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células-tronco; inibidores de divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista peptídico intestinal vasoativo superativo; suradista; suramina; swainsonina;

glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposídeo; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormônio estimulador da tireoide; etiletioporfirina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator de célula tronco totipotente; inibidores da tradução; tretinoína; triacetiluridina; tricitabina; trimetrexato; triptorrelina; tropisetrona; turosterida; inibidores de tirosina quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas do receptor de uroquinase; vaporetida; variolina B; sistema de vetores, terapia gênica de eritrócitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; zinostatina estimalâmer, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatina, acivicina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ansacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastate; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sódio de brequinar; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucila; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; empromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozol; cloridrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluoruracila; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gencitabina; cloridrato de gencitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo interleucina II

recombinante, ou rIL.sub.2) interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-nl; interferon alfa-n3; interferon beta-la; interferon gama-lb; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; cloridrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarila; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurana; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromana; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímer sódico; porfiomicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puomicina; cloridrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; Rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; sintrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporquina; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorrelina; cloridrato de tubulozol; mostarda uracila; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vimblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina, agentes que prendem células nas fases G2-M e/ou modulam a formação ou estabilidade de microtúbulos (isto é, Taxol, por exemplo, paclitaxel), Taxotere, compostos que compreendem o esqueleto de taxana, Erbulozol (ie R-55104), Dolastatina 10 (isto é, DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de mivobulina (como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, isto é, E-7010), Altorirtinas (por exemplo, Altorirtina A e Altorirtina C), Espongistatinas (por exemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 e Espongistatina 9), Cloridrato

de cemadotina (isto é, LU-103793 e SC-D-669356), Epotilonas (por exemplo, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (isto é, desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (isto é, KOS-862, dEpoB e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (isto é, BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (isto é, Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (isto é, NSC-654663), Soblidotina (isto é, TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, isto é, LS-4577), LS-4578 (Farmacia, isto é, LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, isto é, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciências), BSF-223651 (BASF, isto é, ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (isto é, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, isto é, AVE-8063A e CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, isto é: AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (isto é, NSC-106969), T-138067 (Tularik, isto é: T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, isto é: DDE-261 e WHI-261), H10 (Universidade Estadual do Kansas), H16 (Universidade Estadual do Kansas), Oncocidina A 1 (isto é: BTO-956 e DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, isto é: SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, isto é: MF-569), Narcosina (também conhecida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, isto é, MF-191), TMPN (Universidade do Estado do Arizona), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (isto é, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, isto é: T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (por exemplo: Desmetileleuterobina, Desatileleuterobina, isoeleuterobina A e Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245

(Aventis), A -259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenila-histina (isto é: NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, isto é: D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (isto é, SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sódio de resverastatina, BPR-OY-007 (Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde) e SSR-250411 (Sanofi), esteroides (por exemplo, dexametasona), finasterida, inibidores de aromatase, agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), como goserelina ou leuprolida, adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrogênios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno), androgênios (por exemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrogênio (por exemplo, flutamida), imunoestimulantes (por exemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferon-alfa, etc.), anticorpos monoclonais (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD33 e caliqueamicina, conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD22 e exotoxina de pseudomonas, etc.), radioimunoterapia (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD20 conjugado com ^{90}Y ou ^{131}I , etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecano, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenibe, dabrafenibe, erlotinibe, gefitinibe, inibidores de EGFR, terapêutico ou terapia com alvo no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (por exemplo, gefitinibe (Iressa™), erlotinibe (Tarceva™), cetuximabe (Erbix™), lapatinibe (Tykerb™), panitumumabe (Vectibix™), vandetanibe (Caprelsa™), afatinibe/BIBW2992, CI-1033/canertinibe, neratinibe/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinibe/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinibe, AZD8931, AEE788, pelitinibe/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenibe, imatinibe, sunitinibe, dasatinibe ou semelhantes.

[0317] "Quimioterápico" ou "agente quimioterapêutico" é utilizado de acordo com o seu significado comum e refere-se a uma composição ou composto químico com capacidade ou propriedades antineoplásticas de inibir o crescimento ou a proliferação de células.

[0318] Ademais, os compostos descritos neste documento podem ser co-administrados com agentes imunoterapêuticos convencionais, incluindo, mas não limitados a, imunoestimulantes (por exemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferon, etc.), anticorpos monoclonais (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (por exemplo, conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, etc.) e radioimunoterapia (por exemplo, conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD20 para ^{111}In , ^{90}Y ou ^{131}I , etc.).

[0319] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento podem ser co-administrados com agentes radioterapêuticos convencionais, incluindo, mas não limitados a, radionucleotídeos, como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{107}Ag , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At e ^{212}Bi , opcionalmente conjugados a anticorpos direcionados contra antígenos tumorais.

Agentes Adicionais

[0320] Em algumas modalidades, o segundo agente para uso em combinação com um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I)) ou sua composição descrita neste documento é um agente para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma lesão musculoesquelética ou uma doença metabólica. Em algumas modalidades, um segundo agente para uso em combinação com um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I)) ou sua composição descrita neste documento é um agente aprovado pela FDA ou agência reguladora similar de um país que não os EUA, para tratar uma doença, distúrbio ou condição médica descritos neste documento.

[0321] Em algumas modalidades, um segundo agente para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica inclui,

mas não se limita a, um fármaco antipsicótico, um fármaco antidepressivo, um ansiolítico, um analgésico, um estimulante, um sedativo, um anestésico, um anti-inflamatório, um benzodiazepínico, um inibidor da colinesterase, um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID), um corticosteroide, um inibidor de MAO, um beta-bloqueador, um bloqueador dos canais de cálcio, um antiácido ou outro agente. Exemplos de segundos agentes incluem donepezil galantamina, rivastigmina, memantina, levodopa, dopamina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, doxapram, oxazepam, quetiapina, selegilina, rasagilina, entacapona, benztropina, triexifenidil, riluzol, diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, alprazolam, buspirona, gepirona, isipapirona, hidroxizina, propranolol, hidroxizina, midazolam, trifluoperazina, metilfenidato, atomoxetina, metilfenidato, pemolina, perfenazina, divalproato, ácido valproico, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, trazodona, desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, bupropiona, nefazodona, vortioxetina, lítio, clozapina, flufenazina, haloperidol, paliperidona, loxapina, tiotixeno, pimozida, tioridazina, risperidona, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico, leflunomida, dibenzoilmetano, cilostazol, pentoxifilina, duloxetina, um canabinoide (por exemplo, nabilona), simeticona, magaldrato, sais de alumínio, sais de cálcio, sais de sódio, sais de magnésio, ácido algínico, acarbose, albiglutida, alogliptina, metformina, insulina, lisinopril, atenolol, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, rosuvastatina e afins.

[0322] Os agentes ou suplementos de derivação natural também podem ser usados juntamente com um composto de Fórmula (I) ou uma composição sua para tratar uma doença neurodegenerativa, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica. Exemplos de agentes ou suplementos de derivação natural incluem ácidos graxos de ômega-3, carnitina, citicolina, curcumina, ginkgo, vitamina E, vitamina B (por exemplo, vitamina B5, vitamina B6 ou vitamina B12), huperzina A, fosfatidilserina, alecrim, cafeína, melatonina, camomila, erva de São João, triptofano e semelhantes.

EXEMPLOS

[0323] A fim de que a invenção descrita neste documento possa ser mais completamente entendida, os exemplos a seguir são apresentados. Os exemplos sintéticos e biológicos descritos neste pedido são oferecidos a fim de ilustrar os compostos, composições farmacêuticas e métodos proporcionados neste documento e não devem ser interpretados como limitativos quanto ao seu escopo.

Protocolos Sintéticos

[0324] Os compostos fornecidos neste documento podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis utilizando modificações nos protocolos de síntese específicos apresentados abaixo, que seriam devidamente conhecidos por aqueles versados na técnica. Será apreciado que, onde são dadas as condições do processo típicas ou preferenciais (ou seja, temperaturas de reação, tempos, razões molares de reagentes, solventes, pressões, etc.), outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que indicado de outra forma. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes específicos ou solventes utilizados, mas tais condições podem ser determinadas por uma pessoa versada na técnica através de procedimentos de otimização de rotina. O esquema geral relativo a métodos de produção de compostos exemplificativos da invenção são descritos adicionalmente na seção intitulada Métodos de Produção de Compostos.

[0325] Ademais, como ficará evidente para aqueles versados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para impedir que certos grupos funcionais sejam submetidos a reações indesejáveis. A escolha de um grupo protetor adequado para um grupo funcional em particular, bem como as condições adequadas para proteção e desproteção, são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, inúmeros grupos de proteção, e sua introdução e remoção, são descritos em Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, Nova York, 1991 e referências citadas neste documento.

Abreviações

[0326] APCI para ionização química por pressão atmosférica; DMSO para dimetilsulfóxido; HPLC para cromatografia líquida de alta eficiência; EM para espectro de massa; e RMN para ressonância magnética nuclear.

Exemplo 1: 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,3,4-

oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (Composto 100)

Exemplo 1A: 3-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metil

[0327] A uma solução de ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (10,88 g, 58,5 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (150 mL) foram adicionados 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila (Pharmablock, 10,5 g, 53,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (27,5 g, 213 mmol) e Hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (30,3 g, 80 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e depois dividida entre acetato de etil (250 mL) e água (250 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etil (3 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (5 x 300 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (sílica-gel, 10-20% de acetato de etila/heptano) para produzir 15,4 g (94%) do composto do título como um sólido amarelo claro. MS (APCI) *m/z* 310 (M+H)⁺.

Exemplo 1B: Ácido 3-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

[0328] Uma solução do Exemplo 1A (0,52 g, 0,169 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL) foi tratada com solução de LiOH a 1 N (3,34 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. A mistura de reação foi concentrada e neutralizada com HCl a 6 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco numa estufa a vácuo para produzir o composto do título. MS (APCI) *m/z* 296 (M+H)⁺.

Exemplo 1C: 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0329] Uma solução do Exemplo 1B (0,050 g, 0,169 mmol) e 2-(4-clorofenoxi)aceto-hidrazida (0,034 g, 0,169 mmol) em oxicloreto de fósforo (Aldrich, 0,5 mL) foi aquecida a 90 °C por 6 horas. A mistura foi arrefecida até cerca de 25 °C e concentrada. O resíduo foi vertido sobre gelo, o qual foi então diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com diclorometano. O extrato orgânico foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão 25

mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,20 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 461 (M+H)⁺.

Exemplo 2: 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (Composto 101)

Exemplo 2A: 2-(4-clorofenoxi)-N-hidroxiacetimidamida

[0330] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (12,44 g, 179 mmol) em etanol (600 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (31,3 mL, 179 mmol) em temperatura ambiente. Após 10 minutos, adicionou-se 2-(4-clorofenoxi)acetonitrila (30 g, 179 mmol) à mistura. A mistura de reação foi agitada por 12 horas a 80 °C. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 30 g (84%) do composto do título como um sólido branco. MS (APCI) *m/z* 201 (M+H)⁺.

Exemplo 2B: 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0331] Uma solução do Exemplo 1B (0,050 g, 0,169 mmol) e carbildimidazol (0,030 g, 0,186 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Foi adicionada uma solução do Exemplo 2A (0,034 g, 0,169 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) e a reação foi aquecida a 90 °C por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 4H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,51 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 461 (M+H)⁺.

Exemplo 3 N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-metilfenoxi)acetamida (Composto 102)

Exemplo 3A: Carbamato de (3-(((2-(4-clorofenoxi)acetimidamido)oxi)-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0332] A uma solução do Exemplo 2A (6 g, 25,9 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (120 mL) foram adicionadas *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina

(13,56 mL, 78 mmol), tetrafluoroborato 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (10,00 g, 31,0 mmol) e hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (0,792 g, 5,17 mmol) em temperatura ambiente. Depois adicionou-se ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (Pharmablock, 12,98 g, 25,9 mmol) a esta mistura a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, depois diluída com água (1000 mL), e a mistura resultante foi extraída com acetato de etil (3 x 350 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 200 mL), secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida para produzir 13 g (98%) do composto do título como um sólido branco. MS (APCI) *m/z* 410 (M+H)⁺.

Exemplo 3B: Carbamato de (3-(3-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0333] Uma solução do Exemplo 3A (13 g, 25,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (200 mL) foi agitada por 2 horas a 120 °C. Depois a mistura foi diluída com água (1000 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etil (3 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com HCl (350 mL, 1 N) e salmoura (3 x 250 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 15 g (94%) do composto do título como um sólido marrom. MS (APCI) *m/z* 392 (M+H)⁺.

Exemplo 3C: 3-(3-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0334] A uma solução do Exemplo 3B (14 g, 26,8 mmol) em diclorometano (200 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (40 mL, 519 mmol) gota a gota a 0 °C. Depois a mistura foi agitada a 25 °C durante 2 horas. Então, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (500 mL) e a mistura foi lavada com diclorometano (2 x 300 mL). Em seguida, a fase aquosa foi ajustada com NaHCO₃ saturado para pH = 8 e extraída com acetato de etil (4 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (300 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 7,9 g (95%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. MS (APCI) *m/z* 292 (M+H)

Exemplo 3D: N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-metilfenoxi)acetamida

[0335] Para uma solução de ácido 2-(*m*-toliloxi)acético (16,7 mg, 0,101 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (0,5 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,064 mL, 0,366 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio (104 mg, 0,274 mmol) e Exemplo 3C (30,1 mg, 0,091 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A reação bruta foi purificada por HPLC (colunas C8 5 µm 100 Å duplamente acopladas 30 mm × 75 mm cada, vazão de 50 mL/minuto, gradiente de 5-90% de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,83 – 6,70 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,27 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 440,300 (M+H)⁺.

Exemplo 4 *N*-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-metilfenoxi)acetamida (Composto 103)

[0336] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(*p*-toliloxi)acético (16,7 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 4H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,22 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 440,310 (M+H)⁺.

Exemplo 5 2-(4-cloro-3-metilfenoxi)-*N*-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentano-1-il)acetamida (Composto 104)

[0337] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(4-cloro-3-metilfenoxi)acético (20,2 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 474,270 (M+H)⁺.

Exemplo 6 *N*-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)acetamida (Composto 105)

[0338] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(3,4-diclorofenoxi)acético (22,2 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,09 – 7,03

(m, 2H), 6,99 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,53 (s, 6H). MS (APCI) m/z 496,210 (M+H)⁺.

Exemplo 7 2-(3-clorofenoxi)-N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (Composto 106)

[0339] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(3-clorofenoxi)acético (18,8 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,09 – 7,00 (m, 4H), 6,94 (ddd, $J = 8,4, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,53 (s, 6H). MS (APCI) m/z 460,260 (M+H)⁺.

Exemplo 8 N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)acetamida (Composto 107)

[0340] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(3-fluorofenoxi)acético (17,1 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,99 (s, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 6,89 – 6,72 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,53 (s, 6H). MS (APCI) m/z 444,280 (M+H)⁺.

Exemplo 9 N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida (Composto 108)

[0341] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (17,1 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 4H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,53 (s, 6H). MS (APCI) m/z 444,280 (M+H)⁺.

Exemplo 10 N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)acetamida (Composto 109)

Exemplo 10A carbamato de (3-(2-(2-(4-clorofenoxi)acetil)hidrazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)terc-butil

[0342] A uma solução de ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (Pharmablock, 0,844 g, 3,71 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,43 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio (1,55 g, 4,09 mmol) e 2-

(4-clorofenoxi)aceto-hidrazida (0,82 g, 4,09 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e vertida em água (200 mL). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco em uma estufa a vácuo para produzir 1,491 g (98%) do composto do título. MS (APCI) m/z 410 (M+H)⁺.

Exemplo 10B: Carbamato de (3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0343] Uma solução do Exemplo 73A (0,45 g, 1,1 mmol) em acetato de etil (3 mL) foi tratada com 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido (Sigma-Aldrich, 2,10 g, 3,29 mmol) e trimetilamina (0,6 mL, 3,9 mmol) e aquecida a 85 °C por 24 horas. A reação foi interrompida com água e a mistura foi extraída com acetato de etil duas vezes. Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em sílica-gel eluída com 0-15% de metanol em diclorometano para produzir 0,13 g (30%) do composto do título. MS (APCI) m/z 392 (M+H)⁺.

Exemplo 10C: 3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0344] A uma solução do Exemplo 10B (0,13 g, 0,33 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (0,8 mL, 3,3 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 horas e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sal de cloridrato (0,096 g, 99%). MS (APCI) m/z 292 (M+H)⁺.

Exemplo 10D: N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)acetamida

[0345] A uma solução de ácido 2-(3,4-diclorofenoxi)acético (0,036 g, 0,161 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,064 mL, 0,366 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio (0,061 g, 0,161 mmol) e Exemplo 10C (0,048 g, 0,146 mmol). A reação foi então agitada em temperatura ambiente por 18 horas e concentrada. Purificação por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão de 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)) rendeu o composto do título.. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,92 (s,

1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI) m/z 496 (M+H)⁺.

Exemplo 11 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentano-1-il)acetamida (Composto 110)

[0346] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (17,1 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,01 (m, 3H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,54 (s, 6H). MS (APCI) m/z 479 (M+H)⁺.

Exemplo 12 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (Composto 111)

[0347] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)acético (17,1 mg, 0,101 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,93 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 11,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,52 (s, 6H). MS (APCI) m/z 479 (M+H)⁺.

Exemplo 13 N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]acetamida (Composto 112)

[0348] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 3D substituindo o ácido 2-(*m*-toliloxi)acético por ácido 2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)acético (11,78 mg, 0,07 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,32 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,41 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H). MS (APCI⁺) m/z 445,3 (M+H)⁺.

Exemplo 14 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}biciclo[1.1.1]pentano-1-il)acetamida (Composto 113)

Exemplo 14A: 3-(N-hidroxycarbamimidoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metil

[0349] Uma solução de 3-cianobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metil (0,5 g, 3,31 mmol) em etanol (10 mL) foi tratada com hidroxilamina aquosa a 50% (0,66 mL, 9,92 mmol) aquecida a 70 °C por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada para produzir o composto do título (0,6 g, 98%).

Exemplo 14B: 3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metil

[0350] Ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (0,61 g, 3,26 mmol) e carbonildiimidazol (0,58 g, 3,58 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL) foram agitados a 25 °C por 1 hora, e em seguida uma solução do Exemplo 14A em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi adicionada e a reação foi aquecida a 90 °C por 3 horas. A mistura de reação foi arrefecida, vertida em gelo e extraída com acetato de etil duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (300 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (0,7 g, 64,2%) como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 14C: Ácido 3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

[0351] Uma solução do Exemplo 14B (0,70 g, 2,09 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de LiOH a 1 N (10,46 mL) agitada a 25 °C por 0,5 hora. A mistura de reação foi concentrada e neutralizada com HCl a 6 N. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco em uma estufa a vácuo para produzir o composto do título.

Exemplo 14D: Carbamato de (3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0352] Uma solução do Exemplo 14C (0,2 g, 0,624 mmol) em *terc*-butanol (3 mL) foi tratada com fosforazidato de difenil (0,189 g, 0,686 mmol) e trimetilamina (0,113 mL, 0,811 mmol) e aquecida a 60 °C por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em flash (sílica-gel, 0-10% de metanol/diclorometano) para produzir 0,027 g (11%) do composto do título.

Exemplo 14E: 3-(5-((4-clorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0353] Uma solução do Exemplo 14D (0,027 g, 0,069 mmol) em dioxano (0,2

mL) foi tratada com HCl a 4 N em dioxano (0,2 mL) e agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada para produzir 0,022 g (97%) do composto do título

Exemplo 14F: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0354] À solução do Exemplo 14E (0,022 g, 0,069 mmol) e ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (0,015 g, 0,076 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) foram adicionadas *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 mL, 0,173 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (0,029 g, 0,076 mmol) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada. O resíduo foi purificado em HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)) para produzir 0,028 g (85%) do composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,42 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 479 (M+H)⁺.

Exemplo 15 *N*-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}acetamida
(Composto 114)

Exemplo 15A: 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butil

[0355] Uma solução de 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,8 g, 4,91 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi tratada com 2-bromoacetato de *terc*-butil (0,797 mL, 5,40 mmol) e carbonato de potássio (1,356 g, 9,81 mmol) e aquecida a 65 °C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água duas vezes. A fração orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para produzir 1,32 g (97%) do composto do título. MS (APCI) *m/z* 278 (M+H)⁺.

Exemplo 15B: ácido 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acético

[0356] Uma solução do Exemplo 15A (1,32 g, 4,76 mmol) em dioxano (6 mL) foi tratada com HCl a 4 N em dioxano (6 mL) e agitada a 25 °C durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada para produzir o composto do título (1,05 g, 100%). MS (APCI) *m/z* 222 (M+H)⁺.

Exemplo 15C: N-(3-{3-[(4-clorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}acetamida

[0357] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 3D, substituindo o ácido 2-(*m*-toliloxi) acético pelo Exemplo 15B (20 mg, 0,091 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,54 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 496 (M+H)⁺.

Exemplo 16 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (composto 115)

Exemplo 16A: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)aceto-hidrazida

[0358] A uma solução de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetato de etil (38 g, 155 mmol) em etanol (200 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (29,3 g, 776 mmol) sob N₂. A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 1 hora. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, o precipitado branco foi filtrado e o resíduo de filtro foi tratado com etanol frio (80 mL) e seco sob alto vácuo para produzir 31,7 g (93%) do composto do título como um sólido branco. MS (APCI) *m/z* 219 (M+H)⁺.

Exemplo 16B carbamato de (3-(2-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetil)hidrazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)terc-butil

[0359] A uma solução de ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (Pharmablock, 2,5 g, 11,00 mmol) e Exemplo 16A (2,66 g, 11,55 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (50 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (4,27 g, 33,0 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (6,27 g, 16,50 mmol) a 0 °C e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (250 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etil (3 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 100 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 6 g (89%) do composto do título como óleo marrom. MS (APCI) *m/z* 428 (M+H)⁺.

Exemplo 16C: Carbamato de (3-(5-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0360] A uma suspensão do Exemplo 16B (6 g, 9,79 mmol) em acetonitrila (100 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (7,61 g, 58,9 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil (7,49 g, 39,3 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 12 horas em temperatura ambiente e depois diluída com acetato de etil (300 mL). A mistura resultante foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e foi concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etil = 5:1) para produzir 3,2 g (73,9%) do composto do título como um sólido branco. MS (APCI) *m/z* 410 (M+H)⁺.

Exemplo 16D: 3-(5-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0361] A uma suspensão do Exemplo 16C (3,2 g, 6,64 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (15 mL, 195 mmol) gota a gota a 0 °C. Em seguida, a mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com água (300 mL) e a mistura aquosa foi lavada com diclorometano (2 x 150 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 8 com NaHCO₃ aquoso saturado e, em seguida, a mistura aquosa foi extraída com acetato de etil (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (150 mL), secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL) e o sólido resultante foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para fornecer 2 g (76%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. MS (APCI) *m/z* 310 (M+H)⁺.

Exemplo 16E: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0362] O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 14F, substituindo o Exemplo 14E pelo Exemplo 16D (0,03 g, 0,097 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,93 (s, 1H), 7,52 (dt, *J* = 13,6, 8,8 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,97 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 497 (M+H)⁺.

Exemplo 17 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto

116)

Exemplo 17A: 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metil

[0363] À solução de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (18 g, 88 mmol) e 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila (15,63 g, 88 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (300 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (77 mL, 440 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (50,2 g, 132 mmol) em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com água (1200 ml) e extraída com acetato de etil (3 x 500 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 300 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etil 5/1) para produzir 28 g (87%) do composto do título como um sólido amarelo.

Exemplo 17B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(hidrazinecaronil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0364] A uma solução do Exemplo 17A (10,5 g, 30,4 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (7,77 g, 152 mmol) sob N₂. Em seguida, a mistura foi agitada a 80 °C durante 1 hora. Após arrefecimento até 25 °C, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o precipitado branco resultante foi recolhido por filtração. O resíduo de filtro foi tratado com etanol frio (50 mL), coletado por filtração e seco sob alto vácuo para fornecer o composto do título (10,2 g de rendimento 97%) como um sólido branco.

Exemplo 17C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-mercaptop-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0365] À solução do Exemplo 17B (9,2 g, 26,7 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (2,112 g, 32,0 mmol) a 20 °C sob N₂. Após 30 minutos, dissulfeto de carbono (4,06 g, 53,3 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada durante 12 horas em um banho a 80 °C. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (150 mL). A mistura foi acidificada a pH = 3 com HCl (1 N) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para produzir o composto do título (10 g,

rendimento de 91%) como um sólido branco.

Exemplo 17D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0366] A uma solução do Exemplo 17C (11 g, 26,8 mmol) em *N, N*-dimetilformamida (200 mL) foi adicionado K₂CO₃ (7,40 g, 53,5 mmol) e iodeto de metil (3,35 mL, 53,5 mmol) a 20 °C sob N₂. A mistura foi agitada durante 12 horas a 20 °C. Em seguida, a mistura foi diluída com água (1000 mL) e extraída com acetato de etil (3 x 500 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 250 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (10,4 g, rendimento de 96%) como um sólido branco.

Exemplo 17E: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-(metanossulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida

[0367] A uma solução do Exemplo 17D (3,5 g, 8,66 mmol) em ácido acético (60 mL) e água (20 mL) foi adicionada uma solução de KMnO₄ (1,780 g, 11,26 mmol) em água (40 mL) gota a gota a 0 °C sob N₂, e a mistura foi agitada durante 2 horas a 0 °C. Em seguida, foi adicionado sulfito de sódio até a cor da mistura mudar de púrpura para branco. A mistura foi concentrada. O resíduo foi tratado com água (100 mL), filtrado e lavado com diclorometano: metanol (3:1, 50 mL). O resíduo de filtro foi seco sob alto vácuo para produzir o composto do título (5,4 g, rendimento de 82%) como um sólido branco.

Exemplo 17F: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida

[0368] Uma solução de 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (42,4 mg, 0,260 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi tratada com carbonato de potássio (69,1 mg, 0,500 mmol) e Exemplo 17E (83 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação a 40 °C durante 2 horas, concentrada e purificada em HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)) para produzir o composto do título (50 mg, 50%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,98 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS

(APCI) m/z 500 (M+H)⁺.

Exemplo 18 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 117)

[0369] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 17F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,021 g, 0,130 mmol) (0,027 g, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 8,9, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI) m/z 500 (M+H)⁺.

Exemplo 19 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(6-ciano-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (composto 118)

[0370] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 17F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-hidroxi-3-metilpicolinonitrila (0,017 g, 0,130 mmol) (0,030 g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI) m/z 471 (M+H)⁺.

Exemplo 20 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(6-cianopiridin-3-il)oxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (composto 119)

[0371] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 17F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-hidroxicolinonitrila (0,016 g, 0,130 mmol) (0,009 g, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI) m/z 457 (M+H)⁺.

Exemplo 21 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (composto 120)

[0372] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 17F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-metoxipiridin-3-ol (0,016 g, 0,130 mmol) (0,026 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz,

1H), 7,09 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,47 (s, 6H). MS (APCI) m/z 462 (M+H)⁺.

Exemplo 22 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (composto 121)

[0373] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 17F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-ciclopropilpiridin-3-ol (0,018 g, 0,130 mmol) (0,027 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,17 (ddd, $J = 12,7, 8,2, 4,8$ Hz, 1H), 0,98 (dt, $J = 8,1, 2,8$ Hz, 2H), 0,92 (dt, $J = 5,0, 2,7$ Hz, 2H). MS (APCI) m/z 472 (M+H)⁺.

Exemplo 23 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 122)

Exemplo 23A: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(2-cloroacetil)hidrazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0374] A uma solução do Exemplo 17B (4 g, 11,59 mmol) e trietilamina (3,23 mL, 23,19 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi adicionado cloreto de 2-cloroacetil (1,571 g, 13,91 mmol) gota a gota a 0 °C sob N₂. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, diluída com água (500 mL) e extraída com acetato de etil (3 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ saturado (250 mL) e salmoura (200 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 5,67 g (97%) do composto do título como um sólido amarelo-terra.

Exemplo 23B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0375] A uma solução do Exemplo 23A (6,5 g, 12,86 mmol) em acetonitrila (150 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (6,12 mL, 38,6 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil (4,91 g, 25,7 mmol) em porções a 0 °C sob N₂. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e concentrada sob pressão reduzida a 30 °C. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etil 5/1) para gerar o produto bruto. O

resíduo foi tratado com éter metil *terc*-butílico (20 mL) e o sólido foi coletado e seco sob alto vácuo para produzir 4,05 g (78%) do composto do título como um sólido amarelo-terra.

Exemplo 23C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida

[0376] Uma solução do Exemplo 23B (50 mg, 0,13 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,25 mL) foi tratada com uma solução de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (29,3 mg, 0,26 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,15 mL) e carbonato de potássio moído (53,68 mg, 0,39 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 18 horas e concentrada. A purificação por HPLC (2-colunas C8 5 µm 100 Å duplamente acopladas 30 mm × 75 mm cada, vazão de 50 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrila em tampão (10 mM de acetato de amônio em água)) produziu 29,1 mg (43,8%) do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,61 – 8,59 (m, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,46 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 513,3 (M+H)⁺.

Exemplo 24 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-(4-metilfenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 123)

[0377] Uma solução do Exemplo 17E (25 mg, 0,06 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,25 mL) foi tratada com uma solução de *p*-cresol (9,75 mg, 0,09 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,15 mL) e carbonato de potássio moído (24,9 mg, 0,18 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 18 horas e concentrada. A purificação por HPLC (2-colunas C8 5 µm 100 Å duplamente acopladas 30 mm × 75 mm cada, vazão de 50 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrila em tampão (10 mM de acetato de amônio em água)) produziu 17,4 mg (65,2%) do composto do título. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 4H), 7,07 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 444,2 (M+H)⁺.

Exemplo 25 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-(2-metoxifenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 124)

[0378] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 2-metoxifenol (11,20 mg, 0,09 mmol). ¹H

NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 460,1 (M+H)⁺.

Exemplo 26 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(4-metoxifenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 125)

[0379] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 4-metoxifenol (11,20 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,47 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 460,2 (M+H)⁺.

Exemplo 27 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(4-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 126)

[0380] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 4-fluorofenol (10,11 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 448,1 (M+H)⁺.

Exemplo 28 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(2-clorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 127)

[0381] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 2-clorofenol (59 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,68 (ddd, J = 7,8, 1,6, 0,8 Hz, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 464,1 (M+H)⁺.

Exemplo 29 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(4-clorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 128)

[0382] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 4-clorofenol (11,59 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 464,1 (M+H)⁺.

Exemplo 30 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-(3-cianofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 129)

[0383] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 3-hidroxibenzonitrila (10,74 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,50 (td, J = 8,9, 4,0 Hz, 2H), 7,08 (dt, J = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 455,1 (M+H)⁺.

Exemplo 31 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[5-(3,4-dimetilfenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 130)

[0384] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 3,4-dimetilfenol (11,02 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 7H). MS (APCI+) *m/z* 458,2 (M+H)⁺.

Exemplo 32 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 131)

[0385] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 4-(trifluorometil)fenol (14,62 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,93 – 7,89 (m, 2H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 498,1 (M+H)⁺.

Exemplo 33 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-il}acetamida (Composto 132)

Exemplo 33A: 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[0386] A uma solução do Exemplo 17A (9 g, 26,1 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado hidróxido de amônio (100 mL, 770 mmol) em temperatura ambiente sob N₂. A mistura de reação foi agitada por 12 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado com éter metil terciário butílico (30 mL), o sólido foi coletado por filtração e o resíduo de filtro foi seco sob alto vácuo para produzir 7 g (82%) do composto do título como um sólido branco.

Exemplo 33B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-

il)acetamida

[0387] A uma solução do Exemplo 33A (7 g, 21,26 mmol) em tetra-hidrofurano (200 mL) foi adicionado o reagente de Burgess (10,13 g, 42,5 mmol) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel com diclorometano/metanol 50/1) para produzir o composto do título bruto. O composto do título bruto foi tratado com água (150 mL) e o sólido foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para produzir 6 g (92%) do composto do título como um sólido branco.

Exemplo 33C: N-(3-carbamimidoilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida

[0388] Uma suspensão do Exemplo 33B (0,1 g, 0,339 mmol) em etanol (1 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano (4,07 mL, 16,29 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada, colocada em metanol, arrefecida até 0 °C e tratada com amônia a 7 N em metanol (2,91 mL, 20,36 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação em temperatura ambiente durante 18 horas e concentrada para produzir o composto do título bruto.

Exemplo 33D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{5-[(4-clorofenoxi)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0389] Uma suspensão de 2-(4-clorofenoxi)aceto-hidrazida (63,7 mg, 0,318 mmol) e Exemplo 33C (99 mg, 0,318 mmol) em metanol (1 mL) foi agitada a 75 °C em um frasco selado por 72 horas. A mistura de reação foi concentrada e purificada em HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão de 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)) para produzir 0,042 g (28%) do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,82 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,87 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,38 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 478,2 (M+H)⁺.

Exemplo 34 N-(3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo-[1.1.1]pentan-1-il)-2-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]acetamida (composto 133)

Exemplo 34A: 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ol

[0390] A uma solução fria de 5-bromo-2,2-difluorobenzo [d][1,3]dioxol (5,75 mL, 42,2 mmol) em tetra-hidrofurano (80 mL) foi adicionada uma solução de 2,0 M de cloreto de isopropilmagnésio em tetra-hidrofurano (28,1 mL 56,1 mmol) dentro de 5 a 10 minutos enquanto é mantida a temperatura na faixa de 10-20 °C. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por mais 15 minutos e em seguida atingiu a temperatura ambiente com agitação contínua durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida com um banho de gelo, foi adicionado borato de triisopropil (12,74 mL, 54,9 mmol) gota a gota ao longo de 2 minutos, e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante 30 minutos. A mistura de reação foi arrefecida a 10 °C e foi adicionada lentamente uma solução de H₂SO₄ a 10% (50 mL), o que resultou em uma ligeira exotermia até 20 °C. Após agitação durante 15 minutos, a mistura foi repartida entre água e acetato de etil, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de éter *tert*-butil metílico e arrefecido até 0 °C. Adicionou-se lentamente solução de peróxido de hidrogênio a 30% em água (5,39 mL, 52,7 mmol), seguida por água (60 mL), e a mistura foi agitada durante a noite enquanto aquecia até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada duas vezes com solução de tiosulfato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado em sílica-gel (0~50% de acetato de etil em heptano) para gerar 6,43 g do composto do título como um óleo âmbar. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H). MS (ESI-) *m/z* 173,1 (M-H)⁻.

Exemplo 34B: ácido 2-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)oxi)acético

[0391] O composto do título foi preparado em duas etapas, conforme descrito nos Exemplos 15A e 15B, exceto pelo fato de que o Exemplo 34A é substituído por 6-(trifluorometil)piridina-3-ol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,10 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H).

Exemplo 34C: N-(3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-

*il}*biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]acetamida

[0392] À solução do Exemplo 16D (0,04 g, 0,129 mmol) e do Exemplo 34B (0,03 g, 0,129 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 mL, 0,323 mmol) e Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (0,054 g, 0,142 mmol) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 18 horas e concentrada. O resíduo foi purificado em HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, vazão 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrila em tampão (ácido trifluoroacético a 0,1% em água)) para produzir 0,046 g (68%) do composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 524,3 (M+H)⁺.

Exemplo 35 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(2-metilfenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 134)

[0393] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por *o*-cresol (9,75 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 7,7, 7,3, 1,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,21 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 444,3 (M+H)⁺.

Exemplo 36 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(3-metilfenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 135)

[0394] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por *m*-cresol (9,75 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 444,3 (M+H)⁺.

Exemplo 37 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(3-metoxifenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 136)

[0395] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 3-metoxifenol (11,20 mg, 0,09 mmol). ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 7,00 (ddd, J = 8,3, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 8,4, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,46 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 460,2 (M+H)⁺.

Exemplo 38 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(2-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 137)

[0396] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 2-fluorofenol (10,11 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,33 (ddt, J = 8,2, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 448,2 (M+H)⁺.

Exemplo 39 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[5-(3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 138)

[0397] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 3-fluorofenol (10,11 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,33 (ddt, J = 8,2, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 448,2 (M+H)⁺.

Exemplo 40 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-{5-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 139)

[0398] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 24, substituindo *p*-cresol por 3-(trifluorometil)fenol (14,62 mg, 0,09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 513,2 (M+H)⁺.

Exemplo 41 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[3-(5-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 140)

[0399] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-fluoropiridin-3-ol (29,28 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H),

7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 463,2(M+H)⁺.

Exemplo 42 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (composto 141)

[0400] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (42,23 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 513,2 (M+H)⁺.

Exemplo 43 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-([6-metoxipiridin-3-il]oxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 142)

[0401] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-metoxipiridin-3-ol (34,20 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,94 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 475,2 (M+H)⁺.

Exemplo 44 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-([5-metilpiridin-3-il]oxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 143)

[0402] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-metilpiridin-3-ol (28,26 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 2,6, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (s, 4H). MS (APCI+) m/z 459,2 (M+H)⁺.

Exemplo 45 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-([5-cianopiridin-3-il]oxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 144)

[0403] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-hidroxinicotinonitrila (31,10 mg, 0,26 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,67 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 470,2 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 46 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[3-(5-[[5-cloro-6-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 145)

[0404] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-cloro-6-metilpiridin-3-ol (31,17 mg, 0,26 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,46 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 493,1 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 47 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[3-(5-[[6-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 146)

[0405] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-metilpiridin-3-ol (28,26 mg, 0,26 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,40 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 459,2 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 48 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-{5-[[6-[(propan-2-il]oxi]piridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 147)

[0406] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-isopropoxipiridin-3-ol (39,66 mg, 0,26 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,49 (s,

2H), 2,49 (s, 6H), 1,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 503,1 (M+H)⁺.

Exemplo 49 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[5-cloropiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 148)

[0407] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-cloropiridin-3-ol (33,54 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 479,1 (M+H)⁺.

Exemplo 50 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[1H-pirrólo[3,2-*b*]piridin-6-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 149)

[0408] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 1H-pirrólo[3,2-*b*]piridin-6-ol (34,73 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,14 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 3,3, 0,9$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 484,1 (M+H)⁺.

Exemplo 51 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 150)

[0409] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-ciclopropilpiridin-3-ol (35,0 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 0,93 – 0,87 (m, 2H), 0,82 – 0,77 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 485,2 (M+H)⁺.

Exemplo 52 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[6-metoxi-2-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida

(Composto 151)

[0410] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-metoxi-2-metilpiridin-3-ol (36,03 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). MS (APCI+) *m/z* 489,1 (M+H)⁺.

Exemplo 53 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[furo[3,2-*b*]piridin-6-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida

(Composto 152)

[0411] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por furo[3,2-*b*]piridin-6-ol (34,99 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 6,2, 5,4, 2,9 Hz, 2H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 485,1 (M+H)⁺.

Exemplo 54 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[2-etil-6-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida

(Composto 153)

[0412] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por cloridrato de 2-etil-6-metilpiridin-3-ol (44,96 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 6,86 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 487,2 (M+H)⁺.

Exemplo 55 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-([6-(propan-2-il)piridin-3-il]oxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida

(composto 154)

[0413] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-isopropilpiridin-3-ol (35,52 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 – 8,23 (m, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,86

(ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,97 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,49 (s, 6H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 487,2 (M+H)⁺.

Exemplo 56 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[6-metoxi-5-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 155)

[0414] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ol (36,03 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,75 (dd, $J = 2,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 3,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H). MS (APCI+) m/z 489,1 (M+H)⁺.

Exemplo 57 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[6-ciano-5-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 156)

[0415] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-hidroxi-3-metilpicolinonitrila (34,73 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 2,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,48 (s, 3H). MS (APCI+) m/z 484,1 (M+H)⁺.

Exemplo 58 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-(5-[[6-cianopiridin-3-il]oxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]acetamida (Composto 157)

[0416] O composto do título foi preparado utilizando o método descrito no Exemplo 23C, substituindo 5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-hidroxipicolinonitrila (31,10 mg, 0,26 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (dd, $J = 3,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 470,1 (M+H)⁺.

Exemplo 59 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{3-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (composto 158)

Exemplo 59A: 2-(3,4-diclorofenoxi)acetoneitrila

[0417] A uma mistura de 3,4-diclorofenol (3,26 g, 20 mmol) e carbonato de potássio (1,94 g, 14 mmol) em acetona (10 mL) foi adicionada bromoacetonitrila (3,12 g, 26 mmol). A mistura foi agitada ao refluxo durante 3 horas e depois em temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água (10 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora e então concentrada. O sólido resultante foi coletado, lavado com água (30 mL x 3) e depois seco para gerar 4,06 g do composto do título como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,42 (d, J = 8, 1H), 7,11 (d, J = 2, 1H), 6,86 (dd, J = 8, 2, 1H), 4,76 (s, 2H). MS (ESI+) m/z 203 (M+H) $^+$.

Exemplo 59B: 2-(3,4-diclorofenoxi)-N-hidroxiacetimidamida

[0418] Uma mistura de 2-(3,4-diclorofenoxi)acetonitrila (1,455 g, 7,2 mmol, Exemplo 59A) e hidroxilamina (7,13 g, 50%, 108 mmol) em etanol (10 mL) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 horas. A mistura foi então concentrada para gerar 1,7 g do composto do título. LC/MS (ESI+) m/z 235 (M+H) $^+$.

Exemplo 59C: Carbamato de 3-(3-((3,4-diclorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de terc-butil

[0419] Uma mistura de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1,557 g, 6,85 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazol (1,21 g, 7,47 mol) em *N,N*-dimetilformamida (8 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e, em seguida, 2-(3,4-diclorofenoxi)-*N*-hidroxiacetimidamida (1,69 g, 7,19 mmol, Exemplo 59B) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada a 90 °C durante a noite. Em seguida, a *N,N*-dimetilformamida foi removida sob vácuo e foi adicionado acetato de etil (100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (100 mL x 3), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para gerar 3 g de sólido. O sólido foi dissolvido em acetato de etil (8 mL) e purificado por cromatografia em coluna flash em sílica-gel (80 g) eluída com acetato de etil para gerar 1,99 g do composto do título (68% de rendimento) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,80 (brs, 1H), 7,56 (d, J = 8, 1H), 7,39 (d, J = 2, 1H), 7,07 (dd, J = 8, 2, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,40 (s, 9H). MS (ESI-) m/z 424 (M-H) $^-$.

Exemplo 59D: Cloridrato de 3-(3-((3,4-diclorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0420] Ao carbamato de 3-(3-((3,4-diclorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) de *terc*-butil (0,98 g, 2,3 mmol, Exemplo 59C) em diclorometano (3 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (17,3 mL, 69 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrada para gerar 0,838 g do composto do título (100% de rendimento) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,08 (br s, 3H), 7,57 (d, J = 8, 1H), 7,39 (d, J = 2, 1H), 7,07 (dd, J = 8, 2, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,49 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 327 (M+H)⁺.

Exemplo 59E: 2-(4-clorofenoxi)-N-(3-{3-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0421] Ao cloridrato de 3-(3-((3,4-diclorofenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0,138 g, 0,38 mmol, Exemplo 59D) em diclorometano (4 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,147 g, 1,14 mmol) seguida de cloreto de 2-(4-clorofenoxi)acetil (0,078 g, 0,38 mmol) em diclorometano (2 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e depois concentrada para gerar 0,2 g de sólido. O sólido foi dissolvido em acetato de etil (1 mL) e purificado por cromatografia em coluna flash em sílica-gel (40 g) eluída com heptano/acetato de etil (10 a 50%) para gerar 0,122 g do composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,93 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8, 1H), 7,39 (d, J = 2, 1H), 7,35 (d, J = 8, 2H), 7,07 (dd, J = 8, 2, 1H), 6,99 (d, J = 8H, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 494 (M+H)⁺.

Exemplo 60 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[3-({5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 159)

Exemplo 60A: 2-cloro-N-hidroxiacetimidamida

[0422] Foi adicionado etanolato de sódio (2,94 g, 43,2 mmol) a uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (3,0 g, 43,2 mmol) em etanol (100 mL) a 0 °C. Após agitação durante 10 minutos, foi adicionado gota a gota 2-cloroacetonitrila (3,26 g, 43,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 25 °C e foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (3 g, 60,8% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,00 (s, 2H), 5,62 (br. s., 2H), 9,43 (s, 1H).

Exemplo 60B: 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-

1-carboxilato de metil

[0423] À solução de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (18 g, 88 mmol) e 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila (15,63 g, 88 mmol) em dimetilformamida (300 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (77 mL, 440 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (50,2 g, 132 mmol) em porções. A mistura foi agitada a 25°C por 1 hora. A mistura foi diluída com água (1200 mL) e extraída com acetato de etil (3 × 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 × 300 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etil = 5:1) para produzir o composto do título (28 g, 87% de rendimento). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,44 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 7,29-7,37 (m, 1H).

Exemplo 60C: Ácido 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[0424] A uma solução do produto do Exemplo 60B (5 g, 13,7 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL), etanol (15 mL) e água (15 mL) foi adicionado hidrato de hidróxido de lítio (1,15 g, 27,5 mmol) a 20 ° C. A mistura foi agitada a 20 °C durante 12 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (200 mL). A mistura foi ajustada para pH=3 por adição de HCl (1 M) e extraída com acetato de etil (2 × 300 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título (4,5 g, 99% de rendimento). ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 2,18 (s, 6H), 4,44 (s, 2H), 6,81 (dd, *J*=9,04, 1,98 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=11,25, 2,87 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,44 (br. s., 1H).

Exemplo 60D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(((2-cloroacetimidamido)-oxi)carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0425] A uma solução do produto do Exemplo 60C (3,0 g, 9,08 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (150 mL) foram adicionados hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (0,556 g, 3,63 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,76 mL, 27,3 mmol) e Tetrafluoroborato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (3,51 g, 10,90 mmol) a 25 °C. Exemplo 60A (1,038 g,

9,08 mmol) foi adicionado à mistura acima a 0 °C. A mistura foi agitada a 25 °C por 6 horas, diluída com acetato de etil (500 mL) e lavada com água (3 × 250 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (3 × 250 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter metil *terc*-butilico para produzir o composto do título (2,75 g, 70% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (s, 3H) , 4,08 (s, 1H) , 4,48 (s, 1H) , 6,70 (br. s., 1H), 6,85 (dd, J=1,8, 8,8 Hz, 1H) , 7,07 (dd, J=2,6, 11,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Exemplo 60E: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0426] Uma solução do produto do Exemplo 60D (5,5 g, 12,8 mmol) em tolueno (2000 mL) em um balão equipado com um aparelho de Dean-Stark foi aquecida a 110 °C por 48 horas. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter metil *terc*-butilico e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etil) para produzir o composto do título (2,59 g, 52% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2,70 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,69 (td, J=1,2, 9,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=3,1, 10,1 Hz, 1H), 6,96 (br. s., 1H), 7,34 (t, J=8,6 Hz, 1H).

Exemplo 60F: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-[3-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida

[0427] Uma mistura do produto do Exemplo 60E (60,0 mg, 0,155 mmol), 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (38,0 mg, 0,233 mmol), iodeto de potássio (1,289 mg, 7,77 μmol) e carbonato de potássio (42,9 mg, 0,311 mmol) em acetona (2,5 mL) foi aquecida a 140 °C em um reator de microondas Biotage® Initiator por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com salmoura e extraído com acetato de etil. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa realizada em uma coluna Zorbax Rx-C18 (250 x 21,2 mm, tamanho de partícula de 7 μm) utilizando um gradiente de 10% a 95% de acetonitrila: ácido trifluoroacético aquoso a 0,1% ao longo de 30 minutos a uma vazão de 18 mL/minuto para fornecer o composto do título (15,7 mg, 20% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,61 – 8,54 (m, 1H), 7,92 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,51 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 513,0 (M+H)⁺.

Exemplo 61 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-([2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi)metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 160)

[0428] A reação descrita no Exemplo 60F, substituindo 2-(trifluorometil)piridin-4-ol por 5-(trifluorometil)piridin-3-ol, gerou o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,53 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 513,1 (M+H)⁺.

Exemplo 62 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 161)

[0429] A reação descrita no Exemplo 60F, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-(trifluorometil)piridin-3-ol, gerou o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,53 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 513,1 (M+H)⁺.

Exemplo 63 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-([5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 162)

[0430] A reação descrita no Exemplo 60F, substituindo 5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-(trifluorometil)piridin-3-ol, gerou o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,51 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 547,1 (M+H)⁺.

Exemplo 64 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-([6-ciclopropilpiridin-3-il]oxi)metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida

(Composto 163)

[0431] A reação descrita no Exemplo 60F, substituindo 6-ciclopropilpiridin-3-ol por 5-(trifluorometil)piridin-3-ol, gerou o composto do título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,06 (tt, $J = 8,2, 4,9$ Hz, 1H), 0,95-0,81 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 485,2 (M+H)⁺.

Exemplo 65 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida (Composto 164)

Exemplo 65A: etil 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato

[0432] Uma mistura de etil 4-oxociclo-hexanecarboxilato (11,70 mL, 73,4 mmol), etano-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol) e mono-hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,397 g, 7,34 mmol) em tolueno (200 mL) foi agitada a 120 °C com um aparelho de Dean-Stark durante 180 minutos. A mistura de reação foi neutralizada com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina e então concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel (acetato de etil a 0-30% em heptano) para gerar 12,77 g do composto do título como um óleo claro.. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, $J = 10,4, 3,8$ Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,62 – 1,38 (m, 5H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplo 65B: etil 8-acetil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato

[0433] A uma solução de diisopropilamina (5,19 mL, 36,4 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) a 0 °C foi adicionado *n*-butillítio lentamente abaixo de 5 °C. Após ser agitada durante 30 minutos, a solução foi arrefecida até -78 °C sob nitrogênio, e uma solução do Exemplo 65A (6,0 g, 28,0 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionada lentamente, e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura. Em seguida, foi adicionado lentamente cloreto de acetil (2,59 mL, 36,4 mmol) para manter a temperatura abaixo de -60 °C, e a mistura foi agitada a -70 °C durante 2 horas. A reação foi suprimida com solução saturada de NH_4Cl e a fase aquosa foi extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado em sílica-gel (0-70% de acetato de etil em heptano) para gerar 6,78 g do composto do título como um óleo claro. ^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,19 – 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, J = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, J = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, J = 7,6, 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 65C: etil 1-acetil-4-oxociclohexano-1-carboxilato

[0434] Uma mistura do Exemplo 65B (6,5 g, 25,4 mmol) e HCl (21,13 mL, 127 mmol) em acetona (60 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar 5,46 g do composto do título como um óleo claro, usado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,35 2,07 (m, 8H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 65D: etil 4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

[0435] Uma mistura do Exemplo 65C (9,7 g, 45,7 mmol), benzilamina (14,98 mL, 137 mmol) e mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico (0,087 g, 0,457 mmol) em tolueno (100 mL) foi agitada a 130 °C com aparelho de Dean-Stark durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi agitado com uma mistura de acetato de etil (50 mL) e HCl a 3 N (100 mL) durante 30 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com mistura de acetato de etil/heptano e seco ao ar para gerar 11,3 g do composto do título como um sal de HCl. O filtrado foi neutralizado com NaOH a 6 N e extraído com acetato de etil (100 mL x 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel (0-70% de acetato de etil em heptano) para gerar outros 0,77 g do composto do título como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,73 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,87 – 7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt, J = 20,7, 13,4 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 302,1 (M+H)⁺.

Exemplo 65E: Etil 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, ácido clorídrico

[0436] A uma mistura do Exemplo 65D (11,2 g, 33,2 mmol) em tetra-hidrofurano (110 mL) em uma garrafa de pressão de 50 mL foi adicionado Pd(OH)₂/C a 20%, úmido (2,2 g, 1,598 mmol), e a reação foi agitada a 50 °C sob 50 psi de hidrogênio por 22 horas. A mistura de reação foi arrefecida até a

temperatura ambiente, os sólidos foram removidos por filtração e lavados com metanol (1 L). O filtrado e a lavagem foram concentrados para gerar 7,9 g do composto do título como um sólido amarelo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,78 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplo 65F: Etil 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

[0437] A uma suspensão do Exemplo 65E (7,8 g, 31,5 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (22,00 mL, 126 mmol) e ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (7,41 g, 36,2 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (200 mL), hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (14,97 g, 39,4 mmol) foram adicionados, e a solução castanha resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Foi adicionada água e a mistura foi agitada por 15 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco ao ar para gerar 12,1 g do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 398,0 (M+H)⁺.

Exemplo 65G: Ácido 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[0438] Uma suspensão do Exemplo 65F (11,37 g, 28,6 mmol) e hidróxido de sódio (7,15 mL, 57,2 mmol, solução a 8 M) em metanol (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi acidificado com HCl a 1 N. O precipitado foi coletado por filtração e seco em estufa a vácuo para gerar 9,9 g do composto do título como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 7H); MS (ESI⁻) m/z 368,1 (M-H)⁻.

*Exemplo 65H: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{4-[2-(metoxiacetil)hidrazinocarbonil]-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida*

[0439] A uma mistura do Exemplo 65G (0,25 g, 0,676 mmol), 2-metoxiaceto-

hidrazida (0,077 g, 0,744 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,236 mL, 1,352 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (0,283 g, 0,744 mmol) foi adicionado e a solução amarela foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etil. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado em sílica-gel (0-10% de metanol/diclorometano) para gerar 0,25 g do composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,76 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 1,84 – 2,12 (m, 6H).

Exemplo 65I: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[0440] A uma mistura do Exemplo 65H (0,24 g, 0,526 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,276 mL, 1,579 mmol) em acetonitrila (5,0 mL), cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil (0,201 g 1,053 mmol) foi adicionado a 0 °C, e a suspensão foi aquecida a 50 °C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi purificado por HPLC (realizada em coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100Å AXIA™ (250 mm \times 21,2 mm). São utilizados um gradiente de acetonitrila (A) e 0,1% de ácido trifluoroacético em água (B), a uma vazão de 25 mL/minuto. Foi utilizado um gradiente linear de cerca de 10% de A a cerca de 95% de A durante cerca de 10 minutos. O método de detecção foi UV no comprimento de onda de 218 nm e 254 nm) para gerar 135 mg do composto do título como um sólido amarelo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,28 (ddd, *J* = 15,0, 8,2, 3,9 Hz, 2H), 2,21 – 1,94 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 438,1 (M+H)⁺.

Exemplo 66 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 165)

[0441] Uma mistura do Exemplo 65 (0,1 g, 0,228 mmol) e boro-hidreto de sódio (0,043 g, 1,142 mmol) em uma mistura de metanol/diclorometano (1:1, 3 mL)

foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (acetonitrila a 20-95% em ácido trifluoroacético a 0,1%/água a uma vazão de 25 mL/minuto em uma coluna Phenomenex® C18 5 µm, 250 mm × 21,2 mm) para gerar 78 mg do composto do título como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,06 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (ddd, J = 7,5, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 1,98 – 1,68 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 440,0 (M+H)⁺.

Exemplo 67 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-hidroxi-4-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida (Composto 166)

Exemplo 67A: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(4-(((2-cloroacetimidamido)oxi)carbonil)-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[0442] A uma solução do produto do Exemplo 65G (1,40 g, 3,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0,232 g, 1,51 mmol), trietilamina (1,58 mL, 11,4 mmol) e tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU, 1,46 g, 4,54 mmol) em dimetilformamida (30 mL) foi adicionado Exemplo 60A (0,411 g, 3,79 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi mantida em aquecimento até a temperatura ambiente e foi agitada por 16 horas. A reação foi interrompida com salmoura e extraída com acetato de etil (2×). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2×), secas sobre MgSO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida e purificadas em uma coluna de 80 g de sílica-gel usando o sistema de flash Biotage® Isolera™ One eluindo com acetato de etil/heptanos (80-100%) para produzir o composto do título (1,04 g, 60% de rendimento). MS (ESI⁺) *m/z* 460,1 (M+H)⁺.

Exemplo 67B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(4-(3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[0443] Uma mistura do produto do Exemplo 67A (0,345 g, 0,750 mmol) em ácido acético (8 mL) foi aquecida a 115 °C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com acetato de etil (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas sob pressão reduzida até

a maior parte do solvente ter sido removida. A suspensão foi arrefecida e filtrada, e os sólidos foram lavados com heptanos/acetato de etil (1:1). O filtrado foi submetido ao processo de trituração acima mais duas vezes para produzir o composto do título (0,191 g, 58% de rendimento). MS (ESI⁺) *m/z* 442,0 (M+H)⁺.

Exemplo 67C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(4-(3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[0444] A uma solução do produto do Exemplo 67B (170 mg, 0,384 mmol) em CH₂Cl₂ (3,5 mL) e metanol (3,5 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (18,9 mg, 0,500 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1,5 horas. A solução foi tratada com salmoura e NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em uma coluna de 12 g de sílica-gel usando o sistema flash Biotage® Isolera™ One eluindo com heptanos/acetato de etil (3:7 a 2:8) para produzir o composto do título (0,118 g, 69% de rendimento). MS (ESI⁺) *m/z* 444,0 (M+H)⁺.

Exemplo 67D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-hidroxi-4-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[0445] Uma mistura do produto do Exemplo 67C (13,0 mg, 0,029 mmol), 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (7,16 mg, 0,044 mmol), iodeto de potássio (0,243 mg, 1,463 μmol) e carbonato de potássio (8,09 mg, 0,059 mmol) em acetona (2,5 mL) foi aquecida a 140 °C em um reator de microondas Biotage® Initiator por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (ver protocolo no Exemplo 60F) para produzir o composto do título (9,3 mg, 56% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 11,0, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (ddd, *J* = 9,5, 3,2, 1,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,46 (m, 2H), 2,15 – 1,81 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 571,2 (M+H)⁺.

Exemplo 68 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{3-hidroxi-4-[3-({[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 167)

[0446] A reação descrita no Exemplo 67D, substituindo 2-

(trifluorometil)piridin-4-ol por 6-(trifluorometil)piridin-3-ol, gerou o composto do título. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,16 (ddd, J = 9,4, 3,2, 1,3 Hz, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,01 – 1,69 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 571,1 (M+H) $^+$.

Exemplo 69 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{4-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1H-imidazol-2-}biciclo[1.1.1]pentano-1-il)acetamida (Composto 168)

Exemplo 69A: 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[0447] A uma solução do produto do Exemplo 60B (9,0 g, 26,1 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionada solução de hidróxido de amônio (100 mL, 770 mmol) a 20 °C sob N $_2$. A mistura foi agitada a 20 °C por 12 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com éter metil *terc*-butilico (30 mL) e filtrado. O resíduo de filtro foi seco sob alto vácuo para produzir o composto do título (7,0 g, 82% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 6H), 4,46 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 7,03-7,13 (m, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,50 (t, 1H), 8,72 (s, 1H).

Exemplo 69B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0448] A uma solução do produto do Exemplo 69A (7,0 g, 21,3 mmol) em tetra-hidrofurano (200 mL) foi adicionado reagente de Burgess (10,1 g, 42,5 mmol) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada por 12 horas a 20 °C. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (diclorometano: metanol = 50:1) para gerar o composto do título bruto. O composto do título bruto foi tratado com água (150 mL) e os sólidos foram coletados por filtração. Os sólidos coletados foram secos sob alto vácuo para produzir o composto do título (6,0 g, 92% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 2,64 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,89 (br. s., 1H), 7,34 (t, 1H).

Exemplo 69C: N-(3-carbamimidoilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-

fluorofenoxi)acetamida

[0449] Uma mistura de cloreto de acetil (8,44 mL, 119 mmol) em etanol (20 mL) e clorofórmio (15 mL) foi agitada por 30 minutos a 0 °C. Uma solução do produto do Exemplo 69B (1,00 g, 3,39 mmol) em clorofórmio (50 mL) foi adicionada à mistura acima, e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e foi agitada por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em etanol (25 mL) e tratado com amônia a 7 N em metanol (19,39 mL, 136 mmol). A mistura em um balão tampado foi agitada durante 7 horas e depois foi concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi tratado com salmoura, NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etil. A suspensão na camada orgânica foi coletada por filtração, lavada com acetato de etil e água, e seca em estufa a vácuo para produzir o composto do título (0,60 g, 57% de rendimento). MS (APCI⁺) *m/z* 312,2 (M+H)⁺.

Exemplo 69D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0450] Uma mistura do produto do Exemplo 69C (0,590 g, 1,89 mmol), dímero de 1,3-di-hidroxiacetona (0,511 g, 2,84 mmol) e cloreto de amônio (0,405 g, 7,57 mmol) em hidróxido de amônio aquoso (10 mL, 257 mmol) foi aquecida a 100 °C em um frasco tampado por 45 minutos. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, foi adicionada água à mistura. A suspensão foi agitada durante 15 minutos, e os sólidos foram recolhidos por filtração e lavados com água. Os sólidos resultantes foram secos em estufa a vácuo. Os sólidos continham principalmente o composto do título. Os sólidos foram suspensos em acetato de etil (10 mL) e agitados a 60 °C por 1 hora. Após arrefecimento, os sólidos foram coletados por filtração, lavados com acetato de etil e secos em estufa a vácuo para produzir 0,120 g do composto do título. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado em uma coluna de 25 g usando o sistema flash Biotage® Isolera™ One eluindo com metanol/acetato de etil (1:9) para produzir 0,189 g adicionais do composto do título (0,309 g, 45% de rendimento). MS (ESI⁺) *m/z* 366,1 (M+H)⁺.

Exemplo 69E: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-{4-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-1H-imidazol-2-il}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[0451] Uma mistura do produto do Exemplo 69D (80,0 mg, 0,219 mmol), 4-

cloro-3-fluorofenol (80 mg, 0,547 mmol), azodicarboxilato de di-isopropil (DIAD, 155 mg, 0,765 mmol) e trifenilfosfina em suporte sólido (255 mg, 3 mmol/g, 0,972 mmol) em tetra-hidrofurano (7 mL) foi agitada por 2 dias. A mistura de reação foi filtrada através de diatomito e lavada com acetato de etil e metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (ver protocolo no Exemplo 60F). As frações desejadas foram concentradas sob pressão reduzida e purificadas adicionalmente em uma coluna de 12 g de sílica-gel usando o sistema flash Biotage® Isolera™ One eluindo com acetato de etil a metanol/acetato de etil (5:95) para produzir o composto do título (23,2 mg, 21% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,23 (s, 0,25H), 11,97 (s, 0,75H), 8,78 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,26 – 7,00 (m, 2,85H), 6,89-6,85 (m, 2,15H), 5,00 (s, 0,15H), 4,88 (s, 1,85H), 4,49 (s, 2H), 2,32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 494,1 (M+H)⁺.

Exemplo 70 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{3-[4-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-1*H*-imidazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (composto 169)

[0452] Uma mistura do produto do Exemplo 69D (40,0 mg, 0,109 mmol), 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (44,6 mg, 0,273 mmol), azodicarboxilato de diisopropil (DIAD, 77 mg, 0,383 mmol) e trifenilfosfina em suporte sólido (128 mg, 3 mmol/g, 0,488 mmol) em tetra-hidrofurano (3,5 mL) foi agitada por 2 dias. A mistura de reação foi filtrada através de diatomito e lavada com acetato de etil e metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida purificado em uma coluna de 12 g de sílica-gel usando o sistema flash Biotage® Isolera™ One eluindo com acetato de etil a metanol/acetato de etil (5:95) para produzir o composto do título (2,7 mg, 5% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,20 (s, 0,2H), 12,01 (s, 0,8H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,33 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 511,1 (M+H)⁺.

Exemplo 71 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-{4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 170)

Exemplo 71A: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etil

[0453] A uma solução do Exemplo 65F (7,51 g, 18,87 mmol) em etanol (800 mL) foi adicionado NaBH₄ (0,5 g, 13,21 mmol) a 0 °C, e a solução foi agitada a 0 °C por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em solução saturada de cloreto de amônio (500 mL), e o precipitado foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (6,5 g, rendimento de 73,2%) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,62, 2,85 Hz, 1H), 6,80 (br d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,81 – 4,16 (m, 3H), 1,46 – 2,32 (m, 10H), 1,14 (t, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Exemplo 71B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[4-(hidrazinocarbonil)-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida

[0454] Uma solução do Exemplo 71A (4 g, 8,50 mmol) em hidrato de hidrazina (100 mL, 1999 mmol) foi agitada por 3 horas a 50 °C. A solução foi arrefecida até a temperatura ambiente, e o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (3,5 g, rendimento de 91%) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,65 (br s, 1H), 7,61 – 7,36 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 11,43, 2,51 Hz, 1H), 6,81 (br d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03 (br d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 1H), 2,21 (br t, *J* = 10,15 Hz, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,45 (m, 8H).

Exemplo 71C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[3-hidroxi-4-(5-sulfanil-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida

[0455] A uma solução do Exemplo 71B (5 g, 12,31 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado KOH (1,036 g, 18,47 mmol) e CS₂ (1,484 mL, 24,62 mmol) sequencialmente em temperatura ambiente. Depois, a mistura resultante foi agitada durante 12 horas a 80 °C. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (200 mL). A mistura foi acidificada para pH = 1 com solução aquosa de HCl (1 N), e o precipitado foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (4,5 g, rendimento de 77%) como um sólido branco que foi usado no próximo passo sem purificação adicional. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,27 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,99 Hz, 1H),

7,01 (dd, $J = 11,62, 2,41$ Hz, 1H), 6. 85-6,74 (m, 1H), 5,14 (d, $J = 4,82$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,36 – 2,15 (m, 2H), 1,97 – 1,62 (m, 8H).

Exemplo 71D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N{3-hidroxi-4-[5-(metilsulfanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[0456] A uma solução do Exemplo 71C (5,5 g, 11,83 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (100 mL) foi adicionado carbonato de potássio (3,27 g, 23,65 mmol) e iodometano (1,104 mL, 17,74 mmol) sequencialmente em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 12 horas na mesma temperatura. A mistura de reação foi vertida em água (500 mL) e o precipitado foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (4,8 g, rendimento de 87%) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,49 (br t, $J = 8,77$ Hz, 1H), 7,03 (br d, $J = 10,96$ Hz, 1H), 6,81 (br d, $J = 8,77$ Hz, 1H), 5,06 (br d, $J = 4,82$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (br s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,25 – 2,40 (m, 2H), 2,02 – 1,66 (m, 8H).

Exemplo 71E: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N{3-hidroxi-4-[5-(metanossulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[0457] A uma solução do Exemplo 71D (0,2 g, 0,416 mmol) em água (5 mL) e ácido acético (10 mL) foi adicionado KMnO_4 (0,079 g, 0,500 mmol) a 0 °C, e a mistura foi agitada por 2 horas a 0 °C. Depois adicionou-se sulfito de sódio até a cor da mistura de reação mudar de púrpura para incolor. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com acetato de etil (3 \times 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa ((25-100% de acetonitrila em ácido trifluoroacético a 0,075%/água a 25 mL/minuto em uma coluna Phenomenex® Luna® C18 de 5 μm (100 mm \times 30 mm)) para gerar o composto do título (72 mg, rendimento de 36,5%) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,67 (s, 1H) 7,49 (t, $J = 8,99$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 11,40, 2,63$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,77, 1,75$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,82$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,45 – 2,26 (m, 2H), 2,04 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI+) m/z 474,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 71F: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-{4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-

1,3,4-oxadiazol-2-il}-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[0458] A uma solução de 4-cloro-3-fluorofenol (14,07 mg, 0,096 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL), foi adicionado carbonato de potássio (25,5 mg, 0,185 mmol) seguido por Exemplo 71E (35 mg, 0,074 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi mantida em agitação a 40 °C durante 16 horas. O solvente foi removido sob alto vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC (acetonitrila a 30~100% em ácido trifluoroacético a 0,1%/água em coluna Phenomenex® C18 10µm (250 mm x 50 mm) a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 15 mg do composto do título como um sólido amarelo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 2,32 (qd, *J* = 11,5, 10,3, 2,7 Hz, 2H), 1,99 – 1,71 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 540,1 (M+H)⁺.

Exemplo 72: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3*R*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 171)

Exemplo 72A: N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida

[0459] A uma solução do Exemplo 71D (4,5 g, 9,67 mmol) e 2,6-dimetilpiridina (2,073 g, 19,35 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado trifluorometanossulfonato de *terc*-butildimetilsilil (3,84 g, 14,51 mmol) gota a gota a 0 °C sob N₂, e a mistura foi agitada por 2 horas a 0 °C. Em seguida, a mistura foi diluída com água (200 mL), extraída com diclorometano (3 × 100 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etil=5:1) para gerar o composto do título (4,95 g, rendimento de 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (t, *J*=8,60 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,76 (dd, *J*=10,36, 2,87 Hz, 1H), 6,63-6,70 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (br d, *J*=7,50 Hz, 1H), 2,54-2,71 (m, 5H), 1,70-2,20 (m, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

Exemplo 72B: N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida

[0460] A uma solução do Exemplo 72A (4,95 g, 8,46 mmol) em ácido acético (20 mL) foi adicionada uma solução de KMnO₄ (1,737 g, 10,99 mmol) em água (20 mL) gota a gota a 0 °C sob N₂, e a mistura foi agitada por 2 horas a 0 °C. Em seguida, foi adicionado sulfito de sódio até a cor da mistura de reação mudar de púrpura para branco. Em seguida, a mistura foi concentrada, e o resíduo foi diluído com água (300 mL) e extraído com acetato de etil (3 × 150 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etil=5:1) para gerar o composto do título (3,9 g, rendimento de 72,6 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (t, J=8,62 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=10,27, 2,69 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,62-2,76 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 3H), 1,80 (br d, J=13,08 Hz, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,20 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 588,0 (M+H)⁺.

Exemplo 72C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(4(5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[0461] A uma solução de 4-cloro-3-fluorofenol (162 mg, 1,105 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (294 mg, 2,125 mmol) e Exemplo 72B (500 mg, 0,850 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 50 °C por 16 horas. Foi adicionada água, e a mistura foi extraída com diclorometano. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL). A mistura resultante foi tratada com fluoreto de tetrabutylamônio (1,275 ml, solução a 1 N em tetra-hidrofurano, 1,275 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre água e diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado em sílica-gel (acetato de etil/heptano a 0~85%) para gerar 110 mg do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 7,39 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (dt, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 2,39 2,26 (m, 2H), 1,99 1,71 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 540,2 (M+H)⁺.

Exemplo 72D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[(3R)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida

[0462] O composto do título foi isolado por SFC (Cromatografia com Fluido Supercrítico) preparativa quiral do Exemplo 72C como o segundo pico eluído da coluna. A estereoquímica foi atribuída arbitrariamente. A SFC preparativa foi executada em um sistema THAR/Waters SFC 80 executado sob controle do software SuperChrom™. O sistema de SFC preparativa foi equipado com um comutador de coluna preparativo de 8 vias, bomba de CO₂, bomba modificadora, regulador automático de contrapressão (ABPR), detector de UV e coletor de frações de 6 posições. A fase móvel foi composta por CO₂ supercrítico fornecido por um Frasco de Dewar de CO₂ totalmente seco não certificado pressurizado a 350 psi com um modificador de metanol a uma vazão de 70 g/minuto. A coluna estava em temperatura ambiente e o regulador de contrapressão estava regulado para manter 100 bar. A amostra foi dissolvida numa mistura de metanol/diclorometano (1:1) a uma concentração de 10 mg/mL. A amostra foi carregada na corrente modificadora em injeções de 1 mL (10 mg). A fase móvel foi realizada isocraticamente a 30% de metanol: CO₂. A coleta de frações foi acionada por tempo. O instrumento foi equipado com uma coluna Chiralpak® AD-H com dimensões de 21 mm i.d. × 250 mm de comprimento com partículas de 5 µm.. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 7,40 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (dd, J = 7,1, 4,6 Hz, 1H), 2,33 (ddt, J = 13,7, 10,2, 4,8 Hz, 2H), 1,95 1,72 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 540,2 (M+H)⁺.

Exemplo 73: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-[(3S)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida
(Composto 172)

[0463] O composto do título foi preparado usando o método descrito no Exemplo 72C e isolado pelo procedimento de SFC (Cromatografia de Fluido Supercrítico) preparativa quiral do Exemplo 72D como o primeiro pico eluído da coluna. A estereoquímica foi atribuída arbitrariamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 7,39 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H),

4,06 (dt, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 2,40 2,25(m, 2H), 2,00 1,84 (m, 2H), 1,89 1,71 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 540,0 (M+H)⁺.

Exemplo 74: Atividade de compostos exemplificativos em um modelo in vitro da doença da substância branca evanescente (VWMD)

[0464] Para testar compostos exemplificativos da invenção em um contexto celular, construiu-se primeiro uma linhagem celular de VWMD estável. O repórter ATF4 foi preparado pela fusão do ATF4 5'-UTR humano completo (Nº de acesso NCBI BC022088.2) em frente da sequência de codificação da luciferase de vagalume (FLuc) sem a metionina iniciadora, conforme descrito em Sidrauski et al (eLife 2013). O construto foi usado para produzir retrovírus recombinantes usando métodos padrão e o sobrenadante viral resultante foi usado para transduzir células HEK293T, que foram então subsequentemente selecionadas com puromicina para gerar uma linhagem celular estável.

[0465] As células HEK293T portadoras do repórter de luciferase ATF4 foram plaqueadas em placas de 384 poços revestidas com polilisina (Greiner Bio-one) a 30.000 células por poço. As células foram tratadas no dia seguinte com 1 µg/mL de tunicamicina e 200 nM de um composto de Fórmula (I) por 7 horas. A luminescência foi medida usando One Glo (Promega) conforme especificado pelo fabricante. As células foram mantidas em DMEM com L-glutamina suplementada com 10% de FBS inativado por calor (Gibco) e solução antibiótica-antimicótica (Gibco).

[0466] A Tabela 2 abaixo resume os dados EC₅₀ obtidos usando o ensaio ATF4-Luc para compostos exemplificativos da invenção. Nesta tabela, "A" representa um EC₅₀ inferior a 50 nM; "B", um EC₅₀ entre 50 nM e 250 nM; "C", um EC₅₀ entre 250 nM e 1 µM; "D", um EC₅₀ entre 1 µM e 2 µM; e "E", um EC₅₀ superior a 2 µM.

Tabela 2: Valores EC₅₀ de compostos exemplificativos da invenção no ensaio ATF4-Luc.

Composto Nº	ATF4-Luc EC ₅₀
100	B
101	A
102	D

Composto Nº	ATF4-Luc EC₅₀
103	B
104	C
105	A
106	C
107	C
108	C
109	A
110	B
111	B
112	E
113	A
114	C
115	A
116	B
117	B
118	C
119	C
120	B
121	B
122	B
123	B
124	E
125	C
126	A
127	C
128	A
129	B
130	B
131	A

Composto Nº	ATF4-Luc EC₅₀
132	A
133	A
134	C
135	B
136	B
137	C
138	B
139	A
140	B
141	B
142	A
143	C
144	E
145	B
146	C
147	D
148	B
149	D
150	D
151	D
152	D
153	E
154	E
155	C
156	D
157	C
158	A
159	B
160	B

Composto Nº	ATF4-Luc EC₅₀
161	B
162	B
163	C
164	C
165	C
166	C
167	B
168	A
169	E
170	A
171	A
172	A

[0467] As mutações VWMD foram introduzidas no genoma das linhagens celulares estáveis HEK293T ATF4-Fluc, usando o vetor de nuclease Gene Art CRISPR com o kit OFP Reporter (ThermoFisher; ver Tabela 3 abaixo). RNAs guia foram projetados usando a CRISPR Design Tool (<http://crispr.mit.edu>) e ligados ao Vetor de Nuclease CRISPR OFP. Para obter reparo direcionado por homologia (HDR) incorporando mutações pontuais de VWMD no genoma, sintetizaram-se oligonucleotídeos ultrassônicos de ssDNA de 150 pb por meio de Integrated DNA Technologies contendo mutações específicas de interesse. Além das mutações de VWMD, os modelos ssDNA HDR continham uma mutação silenciosa para o sítio PAM da sequência de gRNA CRISPR (para evitar mais cortes Cas9) e 75 pb de homologia de cada lado da mutação.

[0468] As células HEK293T ATF4-Fluc foram transfectadas com 500 ng do vetor nuclease CRISPR OFP e 1 uL de molde HDR de ssDNA de 10 µM usando lipofectamina 3000 (ThermoFisher) ou Kit SF Cell Line 4D-nucleofector X (Lonza) de acordo com as instruções do fabricante. Após 2-3 dias de recuperação, classificaram-se as células individuais quanto à expressão de OFP positiva em um FACS Aria II (BD Biosciences) em poços de uma placa de 96 poços e deixaram-nas se recuperar por 1-2 semanas.

[0469] Os clones resultantes foram pesquisados para edição CRISPR e HDR, coletando o DNA genômico com o kit PureLink Genomic DNA (ThermoFisher), amplificando um locus de ~500bp próximo ao sítio de edição e sequenciando o amplicon. Os clones que exibiram um sinal de cromatograma ambíguo próximo do sítio de edição de CRISPR esperado foram ainda examinados por clonagem TA (Invitrogen) e sequenciação do amplicon, produzindo a sequência de cada alelo no clone. Os clones típicos obtidos eram hemizigóticos para a mutação pontual na VWMD, com um ou dois alelos portando a mutação desejada e os alelos restantes em nocaute (editados para produzir um códon de terminação prematuro).

Tabela 3: Mutações pontuais VWMD exemplificativas introduzidas no eIF2B

Subunidade eIF2B	Mutação
eIF2B1	V183F
eIF2B3	H341Q
eIF2B3	I346T
eIF2B4	R483W
eIF2B5	R113H
eIF2B5	R195H

Equivalentes e Escopo

[0470] Nas reivindicações, artigos como "um", "uma", "o" e "a" podem significar um ou mais do que um a menos que indicado em contrário, ou de outro modo evidente do contexto. Reivindicações ou descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeitas se um, mais do que um, ou todos os membros do grupo estiverem presentes em, empregados em, ou de outra forma, forem relevantes para um determinado produto ou processo, salvo indicação em contrário ou de outra maneira evidente a partir do contexto. A invenção inclui modalidades em que exatamente um membro do grupo está presente em, empregado em, ou de outro modo, é relevante para um determinado produto ou processo. A invenção inclui modalidades em que mais do que um, ou todos os membros do grupo se encontram presentes na, empregues em, ou de outra forma relevantes para um determinado produto ou processo.

[0471] Além disso, a invenção engloba todas as variações, combinações e permutações em que uma ou mais limitações, elementos, cláusulas e termos

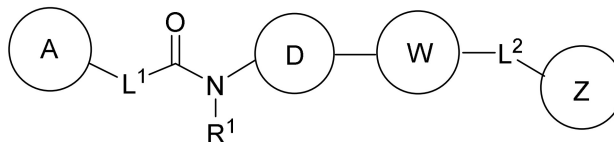
descritivos de uma ou mais das reivindicações listadas são introduzidos em outra reivindicação. Por exemplo, qualquer reivindicação dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que seja dependente da mesma reivindicação de base. Onde os elementos são apresentados como listas, por exemplo, no formato do grupo Markush, cada subgrupo dos elementos também é divulgado, e qualquer elemento (s) pode ser removido do grupo. Deve ser entendido que, em geral, quando a invenção, ou aspectos da invenção, é/são referidos como compreendendo elementos e/ou características particulares, certas modalidades da invenção ou aspectos da invenção consistem ou consistem essencialmente de tais elementos e/ou características. Para fins de simplicidade, essas modalidades não foram especificamente estabelecidas *in haec verba* neste documento. Deve-se notar também que os termos "compreendendo" e "contendo" são destinados a serem abertos e permitem a inclusão de elementos ou etapas suplementares. Sempre que intervalos forem dados, os valores extremos estarão incluídos. Além disso, a menos que indicado de outra forma ou de outra maneira evidente a partir do contexto e da compreensão de um versado na técnica, valores que são expressos em intervalos podem assumir qualquer valor ou sub-intervalo específico dentro dos intervalos indicados em diferentes modalidades da invenção, ao décimo da unidade do limite inferior do intervalo, a menos que o contexto dite claramente o contrário.

[0472] Este pedido refere-se a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigos de revistas e outras publicações, todas elas incorporadas neste documento por referência. Se houver um conflito entre qualquer uma das referências incorporadas e o presente relatório descritivo, o relatório deve vigorar. Além disso, qualquer modalidade particular da presente invenção que caia no estado da técnica pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Já que tais modalidades são consideradas como sendo conhecidas por um versado na técnica, podem ser excluídas, mesmo que a exclusão não seja estabelecida explicitamente neste documento. Qualquer modalidade particular da invenção pode ser excluída de qualquer reivindicação, por qualquer motivo, relacionado ou não à existência do estado da técnica.

[0473] Todos aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de averiguar vários equivalentes às modalidades específicas descritas neste documento usando apenas experimentação rotineira. O escopo da presente modalidade descrita neste documento não está destinado a se limitar à descrição acima, mas sim estabelecido nas reivindicações anexas. Os versados na técnica apreciarão que podem ser feitas várias alterações e modificações a esta descrição sem fugir do espírito ou escopo da presente invenção, conforme definido nas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitáveis do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

D é um cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil, em que cada cicloalquil bicíclico em ponte, heterociclil bicíclico em ponte, ou cubanil é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X ; e em que, caso o heterociclil bicíclico em ponte contenha uma fração de nitrogênio substituível, a fração de nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituída por R^{N1} ;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente C_1 - C_6 alquilenos, heteroalquilenos de 2-7 membros, ou $-O-$, em que cada C_1 - C_6 alquilenos ou heteroalquilenos de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X ;

R^1 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil;

R^{N1} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_2 - C_6 alquil, halo- C_2 - C_6 alquil, amino- C_2 - C_6 alquil, ciano- C_2 - C_6 alquil, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ e $-S(O)_2 R^D$;

A e W são, cada um, independentemente fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

Z é hidrogênio, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y ;

cada R^X é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, amino- C_1 - C_6 alquil, ciano- C_1 - C_6 alquil, oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, e $-S(O)_2 R^D$;

cada R^Y é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, hidroxi- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alquil, halo- C_1 - C_6 alcoxi, amino- C_1 - C_6 alquil, ciano- C_1 - C_6 alquil oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-$

$\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, $-\text{S}(\text{R}^{\text{F}})_m$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$, e G^1 ; ou

2 grupos R^{Y} em átomos adjacentes juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um cicloalquil fundido de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituídos por 1-5 R^{X} ;

cada G^1 é independentemente cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada cicloalquil de 3-7 membros, heterociclil de 3-7 membros, aril ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-3 R^{Z} ;

cada R^{Z} é independentemente selecionado do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, hidroxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, halo, ciano, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$;

R^{A} é, em cada ocorrência, independentemente, hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$;

cada um dentre R^{B} e R^{C} é, independentemente, hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil; ou

R^{B} e R^{C} , juntamente com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel heterociclil de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{Z} ;

cada R^{D} é, independentemente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil;

cada R^{E} é independentemente hidrogênio $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil;

cada R^{F} é, independentemente, hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou halo; e

m é 1 quando R^{F} for hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, 3 quando R^{F} for $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, ou 5 quando R^{F} for halo.

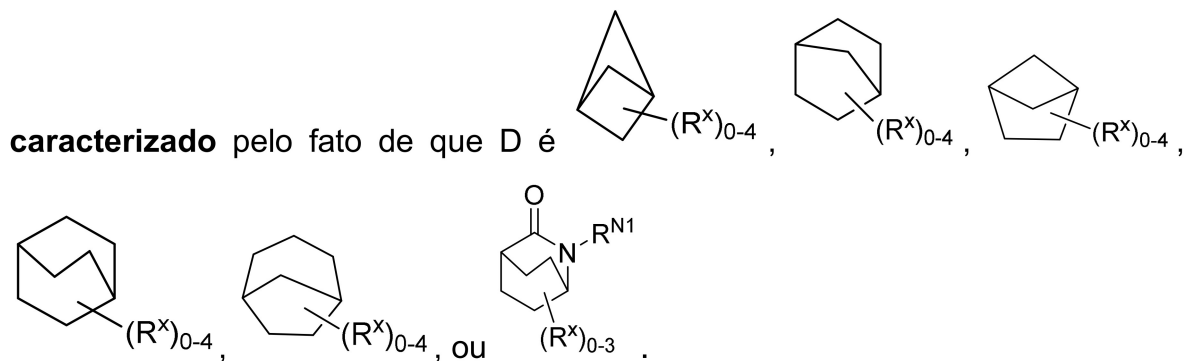
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que D é um cicloalquil bicíclico em ponte, um heterociclil bicíclico em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{X} .

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, **caracterizado** pelo fato de que D é um cicloalquil ou heterociclil bicíclico de 5-8 membros em ponte ou cubanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{X} .

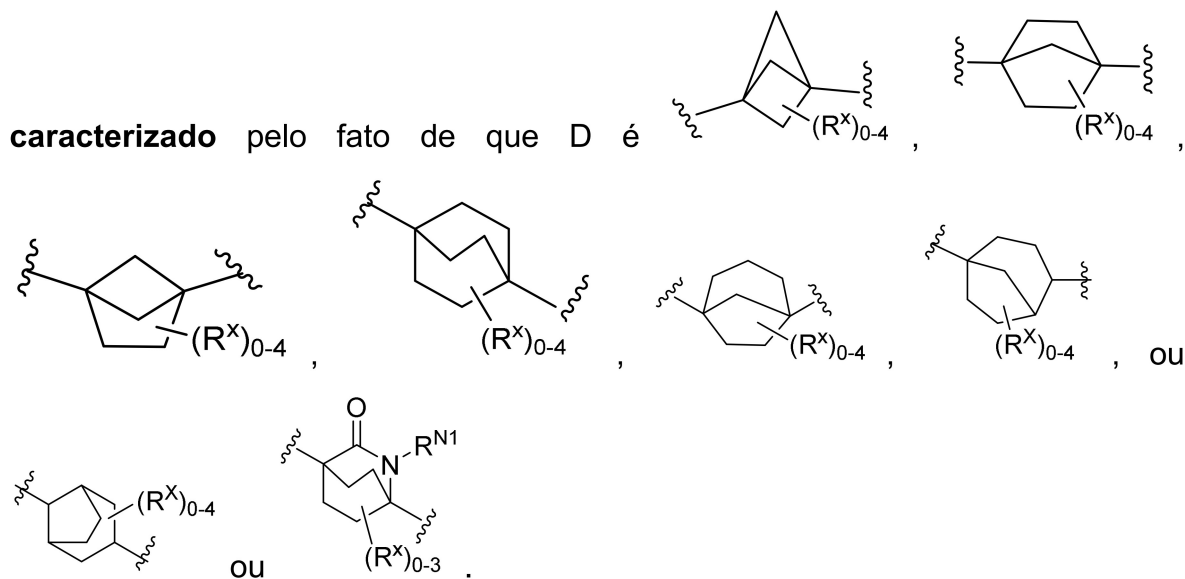
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3,

caracterizado pelo fato de que D é biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano ou 2-azabicyclo[2.2.2]octano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4,

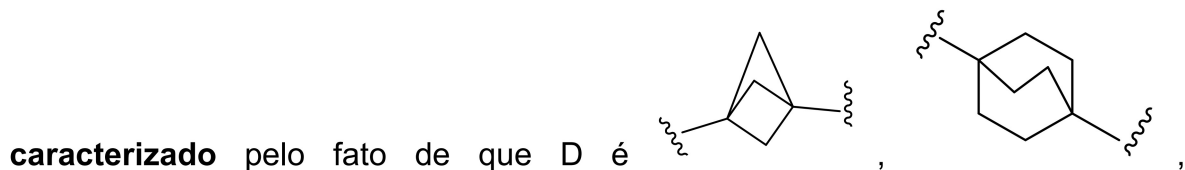


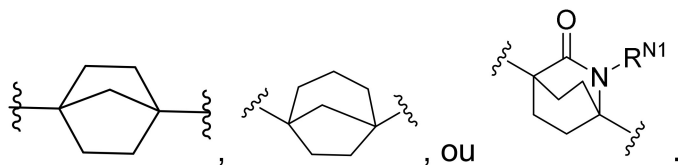
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5,



7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de que D é substituído por 0 R^X .

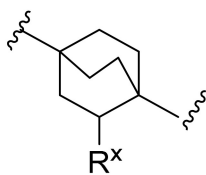
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7,





9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de que D é substituído por 1 R^X.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 e 9,



caracterizado pelo fato de que D é

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9-10, **caracterizado** pelo fato de que R^X é oxo ou OH.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **caracterizado** pelo fato de que ambos L¹ e L² são independentemente heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é heteroalquileno de 2-7 membros, L² é heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

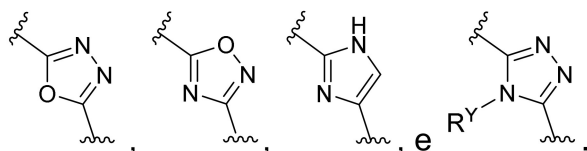
14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é heteroalquileno de 2-7 membros, L² é heteroalquileno de 2-7 membros ou –O–, e cada heteroalquileno de 2-7 membros é substituído por 0 R^X.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, **caracterizado** pelo fato de que cada L¹ e L² é independentemente selecionado dentre CH₂O-*, CH₂OCH₂–*, ou –O–, e “–*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, **caracterizado** pelo fato de que L¹ é CH₂O-* ou CH₂OCH₂–*, L² é selecionado dentre CH₂O-*, CH₂OCH₂–*, ou –O–, e “–*” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente.

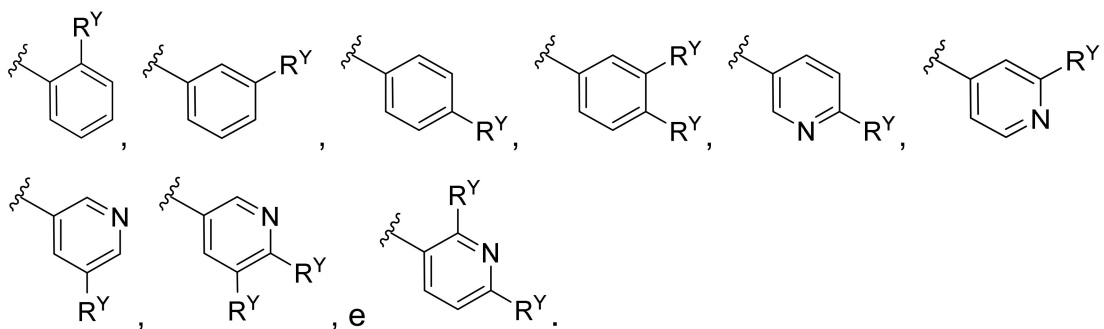
caracterizado pelo fato de que W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, caracterizado pelo fato de que W é selecionado dentre:



25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-24, **caracterizado** pelo fato de que Z é fenil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, **caracterizado** pelo fato de que Z é selecionado dentre:



27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-26, **caracterizado** pelo fato de que A is fenil, piridil ou isoxazolil, W é oxadiazolil, imidazolil ou triazolil, e Z é fenil ou piridil, em que cada fenil, piridil, oxadiazolil, triazolil, imidazolil e isoxazolil é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y, e cada R^Y é independentemente C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A, ou G¹.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18 e 21-24, **caracterizado** pelo fato de que Z é hidrogênio.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27, **caracterizado** pelo fato de que cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂, CN ou G¹.

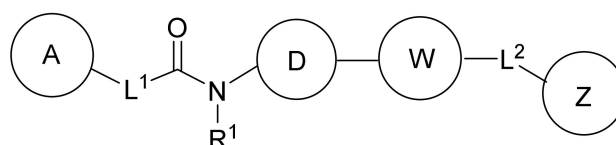
30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27, **caracterizado** pelo fato de que cada um de A e Z é independentemente substituído por 2 R^Y em átomos adjacentes, e os 2 R^Y, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterociclil fundido de 3-7 membros ou heteroaril fundido de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que os 2 R^Y, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 R^X.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que cada R^X é independentemente fluoro.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27 e 29-32, **caracterizado** pelo fato de que G¹ é ciclopropil opcionalmente substituído por 1-5 R^Z.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-33, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

em que:

D é biciclo[1.1.1]pentanil ou biciclo[2.2.2]octanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X;

L¹ e L² são, cada um, independentemente CH₂O-*, CH₂OCH₂-* ou -O-, e “-” indica o ponto de ligação a A ou Z, respectivamente;

R¹ é hidrogênio;

A e W são, cada um, independentemente fenil, piridil, oxadiazolil, imidazolil, triazolil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y;

Z é hidrogênio, fenil ou piridil, em que cada fenil ou piridil é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y;

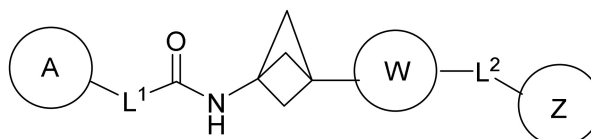
cada R^X é fluoro, oxo ou OH;

cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂, CN ou G¹; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil, ou dioxolanil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 R^X ; e

G^1 é ciclopropil.

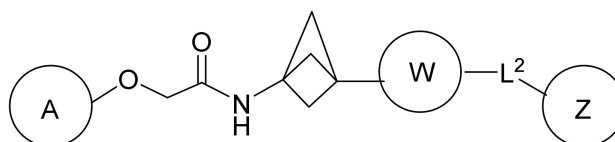
35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

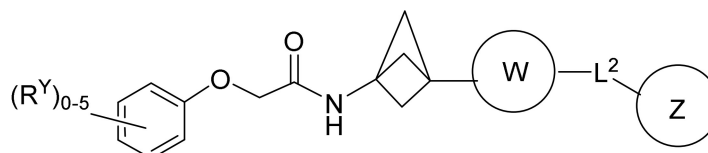
36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):



Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):

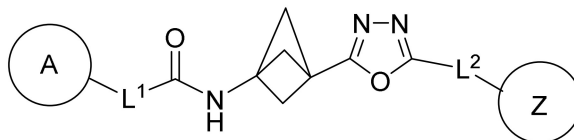


Fórmula (I-d)

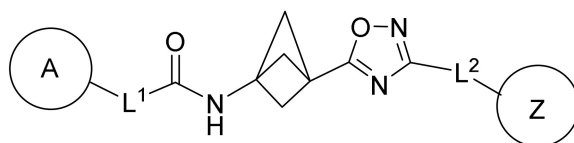
ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-35,

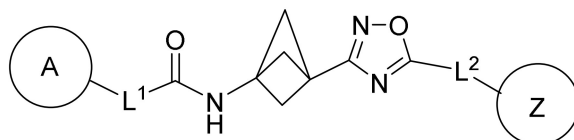
caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4) ou Fórmula (I-e-5):



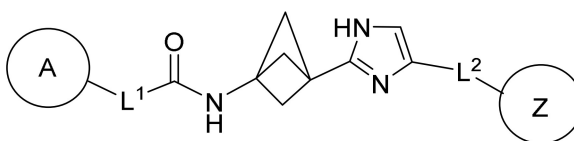
Fórmula (I-e-1)



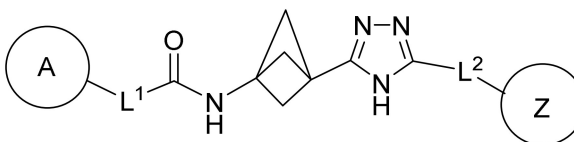
Fórmula (I-e-2)



Fórmula (I-e-3)



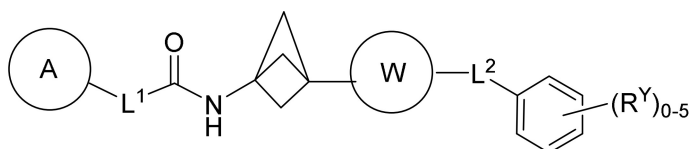
Fórmula (I-e-4)



Fórmula (I-e-5)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-f):

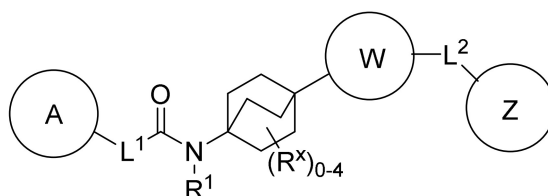


Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente

aceitável do mesmo.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-34, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-40, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado dentre qualquer composto indicado na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

42. Composição farmacologicamente aceitável **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, e um carreador farmacologicamente aceitável.

43. Composição para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma infecção viral, uma doença de pele, uma doença fibrótica, uma doença relacionada à hemoglobina, uma doença renal, uma condição de perda de audição, uma doença ocular, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica, ou uma doença mitocondrial em um sujeito, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41.

44. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, uma doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de deficiência intelectual, um comprometimento cognitivo, uma disfunção das células da glia, ou uma lesão cerebral (por exemplo, lesão cerebral traumática

ou lesão cerebral induzida por toxinas).

45. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 ou 44, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende a doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinização do SNC, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeldt-Jakob, demência frontotemporal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência com corpos de Lewy), kuru, esclerose múltipla, doença de Parkinson, ou uma doença por príon.

46. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-45, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende a doença da substância branca evanescente.

47. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que o câncer compreende câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou um câncer das células secretoras.

48. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (LES), miastenia gravis, diabetes (por exemplo, diabetes inicial juvenil ou diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tiroidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjogren, vasculite, glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, penfigoide bolhoso, sarcoidose, ictiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne vulgar, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intersticial, aterosclerose ou dermatite atópica.

49. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença musculoesquelética compreende distrofia muscular (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congênita, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular fácio-escápulo-umeral ou distrofia muscular miotônica), esclerose

múltipla, esclerose lateral amiotrófica, esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva, paralisia pseudobulbar, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular bulbo espinhal progressiva, espasticidade da medula espinhal, atrofia muscular espinhal, miastenia gravis, neuralgia, fibromialgia, doença de Machado-Joseph, síndrome de fasciculação benigna, ataxia de Freidrich, distúrbios de desgaste muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), miopatia por corpos de inclusão, doença do neurônio motor ou paralisia.

50. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença metabólica compreende esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose hepática, obesidade, doença cardíaca, aterosclerose, artrite, cistinose, diabetes (por exemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II ou diabetes gestacional), fenilcetonúria, retinopatia proliferativa ou doença de Kearns-Sayre.

51. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial está associada ou é resultado da disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial.

52. Composição, de acordo com a reivindicação 43 ou 51, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial.

53. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 e 51-52, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial é selecionada do grupo consistindo em síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada matematicamente), síndromes de depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

54. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato

de que a doença autoimune é selecionada do grupo consistindo em acalasia, doença de Addison, doença de Still do adulto, agamaglobulinemia, alopecia areata, amiloidose, espondilite anquilosante, nefrite anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípide, angioedema autoimune, disautonomia autoimune, encefalomielite autoimune, hepatite autoimune, doença do ouvido interno autoimune (AIED), miocardite autoimune, ooforite autoimune, orquite autoimune, pancreatite autoimune, retinopatia autoimune, urticária autoimune, neuropatia axonal & neuronal (AMAN), doença de Baló, doença de Behcet, penfigoide benigno de mucosas, penfigoide bolhoso, doença de Castleman (CD), doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), osteomielite crônica multifocal recorrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss (CSS) ou granulomatose eosinofílica (EGPA), penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, doença por aglutininas a frio, bloqueio cardíaco congênito, miocardite por Cocksackie, síndrome CREST, doença de Crohn, dermatite herpetiforme, dermatomiosite, doença de Devic (neuromielite óptica), lúpus discoide, síndrome de Dressler, endometriose, esofagite eosinofílica (EoE), fasciíte eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolite fibrosante, arterite de células gigantes (arterite temporal), miocardite de células gigantes, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, granulomatose com poliangeíte, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), herpes gestacional ou penfigoide gestacional (PG), hidradenite supurativa (HS) (acne inversa), hipogamaglobulinemia, nefropatia por IgA, doença esclerosante relacionada à IgG4, púrpura trombocitopênica imune (ITP), miosite com corpos de inclusão (IBM), cistite intersticial (IC), artrite juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miosite juvenil (JM), doença de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculite leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivite lenhosa, doença da IgA linear (LAD), lúpus, doença de Lyme crônica, doença de Meniere, poliangiíte microscópica (MPA), doença mista do tecido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, doença de Mucha-Habermann, neuropatia motora multifocal (MMN) ou MMNCB, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite, narcolepsia, lúpus neonatal, neuromielite óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neurite óptica, reumatismo palidromico

(PR), PANDAS, degeneração cerebelar paraneoplásica (PCD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, Pars planitis (uveíte periférica), síndrome de Parsonnage-Turner, pênfigo, neuropatia periférica, encefalomielite perivenosa, anemia perniciosa (PA), síndrome de POEMS, poliarterite nodosa, síndrome poliglandular tipo I, síndrome poliglandular tipo II, síndrome poliglandular tipo III, polimialgia reumática, polimiosite, síndrome pós-infarto do miocárdio, síndrome pós-pericardiotomia, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, dermatite por progesterona, psoríase, artrite psoriática, aplasia pura de células vermelhas (PRCA), pioderma gangrenoso, fenômeno de Raynaud, artrite reativa, distrofia simpático-reflexa, policondrite recidivante, síndrome das pernas inquietas (RLS), fibrose retroperitoneal, febre reumática, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, esclerite, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoimunidade do esperma & testicular, síndrome da pessoa rígida (SPS), endocardite bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática (SO), arterite de Takayasu, arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt (THS), mielite transversa, diabetes tipo 1, colite ulcerativa (UC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), uveíte, vasculite, vitiligo, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangeíte (GPA)).

55. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a infecção viral é selecionada do grupo consistindo em influenza, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e herpes.

56. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença de pele é selecionada do grupo consistindo em acne, alopecia areata, carcinoma de células basais, doença de Bowen, porfiria eritropoiética congênita, dermatite de contato, doença de Darier, poroceratose actínica superficial disseminada, epidermólise bolhosa distrófica, eczema (eczema atópico), doença de Paget extramamária, epidermólise bolhosa simples, protoporfiria eritropoiética, infecções fúngicas das unhas, doença de Hailey-Hailey, herpes simplex, hidradenite supurativa, hirsutismo, hiperidrose, ictiose, impetigo, queloides, queratose pilar, líquen plano, líquen escleroso, melanoma, melasma, penfigoide da membrana mucosa, penfigoide, pênfigo vulgar, pitiríase liquenoide, pitiríase rubra

pilar, verrugas plantares (verrugas nas solas dos pés), erupção polimorfa à luz, psoríase, psoríase em placas, pioderma gangrenoso, rosácea, sarna, esclerodermia, cobreiro, carcinoma de células escamosas, síndrome de Sweet, urticária e angioedema e vitiligo.

57. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença fibrótica é selecionada do grupo consistindo em capsulite adesiva, rigidez arterial, artrofibrose, fibrose atrial, fibrose cardíaca, cirrose, fibrose hepática congênita, doença de Crohn, fibrose cística, contratura de Dupuytren, fibrose endomiocárdica, cicatriz glial, hepatite C, cardiomiopatia hipertrófica, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial idiopática, doença pulmonar intersticial, queloides, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose sistêmica nefrogênica, doença hepática gordurosa não alcoólica, infarto do miocárdio passado, doença de Peyronie, pneumoconiose, pneumonite, fibrose massiva progressiva, fibrose pulmonar, lesão pulmonar induzida por radiação, fibrose retroperitoneal, esclerodermia/esclerose sistêmica, silicose e remodelagem ventricular.

58. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença relacionada à hemoglobina é selecionada do grupo consistindo em β -talassemia "dominante", metemoglobinemia adquirida (tóxica), carboxi-hemoglobinemia, anemia hemolítica congênita por corpúsculos de Heinz, doença da HbH, HbS/ β -talassemia, HbE/ β -talassemia, doença da HbSC, α^+ -talassemia homozigótica (fenótipo de α^0 -talassemia), hidropsia fetal com Hb Bart, anemia/doença falciforme, traço falciforme, doença falciforme tipo β -talassemia, α^+ -talassemia, α^0 -talassemia, α -talassemia associada a síndromes mielodisplásicas, α -talassemia com síndrome de atraso mental (ATR), β^0 -talassemia, β^+ -talassemia, δ -talassemia, γ -talassemia, β -talassemia maior, β -talassemia intermediária, $\delta\beta$ -talassemia e $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talassemia.

59. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença renal é selecionada do grupo que consiste em síndrome de Abderhalden–Kaufmann–Lignac (cistinose nefropática), síndrome compartimental abdominal, nefrotoxicidade induzida por acetaminofeno, insuficiência renal aguda/lesão renal aguda, nefronia lobar aguda, nefropatia aguda por fosfato,

necrose tubular aguda, deficiência de adenina fosforibosiltransferase, nefrite por adenovírus, síndrome de Alagille, síndrome de Alport, amiloidose, vasculite relacionada à endocardite associada ao ANCA e outras infecções, angiomiolipoma, nefropatia analgésica, anorexia nervosa e doença renal, anticorpos contra angiotensina e glomerulosclerose segmentar focal, síndrome antifosfolípide, glomerulosclerose relacionada à terapia com anti-TNF- α , mutações de APOL1, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, nefropatia por ácido aristolóquico, nefropatia da erva chinesa, nefropatia endêmica dos Bálcãs, malformações arteriovenosas e fístulas do trato urológico, hipocalcemia autossômica dominante, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Bartter, lesão renal aguda por sais de banho, potomania do bebedor de cerveja, beetúria, doença renal com β -talassemia, nefropatia por cilindros biliares, nefropatia por BK poliomavírus no rim nativo, ruptura da bexiga, dissinergia do esfíncter da bexiga, bexiga tamponada, nefropatia dos atravessadores ("Border-Crossers' Nephropathy"), lesão renal aguda pelo vírus Bourbon, disfunção renal aguda e por colheita de cana-de-açúcar queimada, insuficiência renal por Byetta, nefropatia por C1q, glomerulopatia por C3, glomerulopatia por C3 com gamopatia monoclonal, glomerulopatia por C4, nefrototoxicidade por inibidor de calcineurina, envenenamento por Callilepsis laureola, insuficiência renal aguda com hiperêmese por canabinoide, síndrome cardiorrenal, lesão renal induzida por carfilzomibe, nefropatia por CFHR5, doença de Charcot–Marie–Tooth com glomerulopatia, nefrotoxicidade por medicamentos de ervas chinesas, lesão renal aguda por concentrado de cereja, embolia por colesterol, síndrome de Churg–Strauss, chilúria, ciliopatia, lesão renal por cocaína, diurese do frio, nefrotoxicidade por colistina, glomerulopatia colagenofibrótica, glomerulopatia colapsante, glomerulopatia colapsante relacionada ao CMV, nefropatia relacionada à combinação de retrovirais (cART), anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT), síndrome nefrótica congênita, insuficiência renal congestiva, síndrome conorenal (síndrome de Mainzer-Saldino ou doença de Saldino-Mainzer), nefropatia por contraste, intoxicação por sulfato de cobre, necrose cortical, lesão renal aguda relacionada ao crizotinibe, criocristalglobulinemia, crioglobulinemia, nefropatia induzida por cristalglobulina, lesão renal aguda por cristais, histiocitose

de armazenamento de cristal, doença renal cística, cistinúria adquirida, proteinúria nefrótica induzida por dasatinibe, doença do depósito denso (MPGN tipo 2), doença de Dent (nefrolitíase recessiva ligada ao X), nefropatia cristalina por DHA, síndrome do desequilíbrio da diálise, diabetes e doença renal diabética, diabetes insipidus, insuficiência renal por suplementos dietéticos, esclerose mesangial difusa, diurese, envenenamento por vagem de Djenkol (Djenkolismo), doença renal na síndrome de Down, doença renal por drogas de abuso, ureter duplicado, síndrome EAST, lesão renal por Ebola, lesão renal ectópica, ureter ectópico, edema, inchaço, doença de Erdheim-Chester, doença de Fabry, hipercalcemia ahipocalciúrica familiar, síndrome de Fanconi, síndrome de Fraser, glomerulopatia por fibronectina, glomerulonefrite fibrilar e glomerulopatia imunotactóide, síndrome de Fraley, sobrecarga hídrica, hipervolemia, glomerulosclerose focal segmentar, esclerose focal, glomerulosclerose focal, síndrome de Galloway Mowat, arterite de células gigantes (temporal) com envolvimento renal, hipertensão gestacional, síndrome de Gitelman, doenças glomerulares, refluxo tubular glomerular, glicosúria, síndrome de Goodpasture, nefropatia por detox com Green Smoothie, síndrome HANAC, lesão renal induzida por Harvoni (Ledipasvir com Sofosbuvir), lesão renal aguda por ingestão de tintura de cabelo, podocitopatia por infecção por Hantavirus, nefropatia por estresse ao calor, hematúria (sangue na urina), síndrome urêmica hemolítica (HUS), síndrome urêmica hemolítica atípica (aHUS), síndrome hemofagocítica, cistite hemorrágica, febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS, doença renal por Hantavírus, febre hemorrágica coreana, febre hemorrágica epidêmica, nefropatia epidêmica), hemosiderinúria, hemosiderose relacionada à hemoglobinúria paroxística noturna e anemia hemolítica, glomerulopatia hepática, doença hepática veno-oclusiva, síndrome da obstrução sinusoidal, doença renal associada à hepatite C, doença renal associada ao fator nuclear de hepatócitos 1 β , síndrome hepatorrenal, doença renal por suplementos de ervas, síndrome renal por altas altitudes, doença renal por pressão sanguínea alta, doença renal por imunocomplexos associada ao HIV (HIVICK), nefropatia associada ao HIV (HIVAN), doença renal tubulointersticial autossômica dominante relacionada a HNF1B, rim em ferradura (fusão renal), úlcera de Hunner, fosfolipidose renal induzida por hidroxicloroquina, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, hipercalemia,

hipermagnesemia, hipernatremia, hiperoxalúria, hiperfosfatemia, hipocalcemia, síndrome vasculite urticariforme hipocomplementêmica, hipocalemia, disfunção renal induzida por hipocalemia, paralisia periódica hipocalêmica, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipofosfatemia em usuários de cannabis, hipertensão, hipertensão monogênica, nefropatia por chá gelado, nefrotoxicidade por ifosfamida, nefropatia por IgA, nefropatia por IgG4, diurese de imersão, nefrite intersticial relacionada à terapia com checkpoint imunológico, doença renal relacionada ao infliximabe, cistite intersticial, síndrome de bexiga dolorosa (questionário), nefrite intersticial, nefrite intersticial cariomegálica, síndrome de Ivemark, nefropatia pelo vírus JC, síndrome de Joubert, disfunção da bexiga associada à cetamina, pedras nos rins, nefrolitíase, toxicidade do chá de Kombucha, nefropatia por chumbo e nefrotoxicidade relacionada ao chumbo, deficiência de lecitina colesterol aciltransferase (deficiência de LCAT), doença renal associada à leptospirose, doença de deposição de cadeia leve, doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, tubulopatia proximal de cadeias leves, síndrome de Liddle, síndrome de Lightwood-Albright, glomerulopatia por lipoproteína, nefrotoxicidade por lítio, mutações em LMX1B causadoras de FSGS hereditária, hematúria com dor lombar, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal do lúpus, nefrite lúpica, nefrite lúpica com soropositividade de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, podocitopatia lúpica, glomerulonefrite associada à doença de Lyme, intolerância à proteína lisinúrica, nefropatia por lisozima, nefropatia na malária, doença renal associada à malignidade, hipertensão maligna, malacoplaquia, síndrome de McKittrick-Wheelock, insuficiência renal por uso de MDMA (Molly; Ecstasy; 3,4-metilenodioxometanfetamina), estenose meatal, doença renal cística medular, nefropatia associada à uromodulina, nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar tipo 1, rim esponjoso medular, megaureter, doença renal por toxicidade por melamina, síndrome MELAS, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, glomerulopatia tipo membranosa com depósitos de IgG kappa mascarados, nefropatia mesoamericana, acidose metabólica, alcalose metabólica, insuficiência renal relacionada a metotrexato, poliangeite microscópica, síndrome milk-alkali, doença de lesões mínimas, gamopatia monoclonal de significância renal, disproteinemia, toxicidade por

ingestão de enxaguante bucal, nefropatia por MUC1, rim displásico multicístico, mieloma múltiplo, glomerulopatia por neoplasias mieloproliferativas, síndrome unha-patela, síndrome NARP, nefrocalcinose, fibrose nefrogênica sistêmica, nefroptose (rim flutuante, ptose renal), síndrome nefrótica, bexiga neurogênica, doença renal associada ao 11/9, glomeruloesclerose nodular, uretrite não gonocócica, síndrome de Quebra-Nozes, oligomeganefronia, síndrome orofaciodigital, acidúria orótica, hipotensão ortostática, proteinúria ortostática, diurese osmótica, nefrose osmótica, síndrome de hiperestimulação ovariana, nefropatia por oxalato, Page Kidney (compressão externa do rim), necrose papilar, síndrome papilo-renal (síndrome rim-coloboma, hipoplasia renal isolada), doença renal por mutações em PARN, doença renal por Parvovírus B19, síndrome peritoneal-renal, síndrome de POEMS, válvula de uretra posterior, glomerulopatia por invaginação podocítica, glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite pós-estreptocócica, glomerulonefrite pós-infecciosa atípica, glomerulonefrite pós-infecciosa (IgA-dominante) que imita nefropatia por IgA, poliarterite nodosa, doença renal policística, válvula de uretra posterior, diurese pós-obstrutiva, pré-eclâmpsia, síndrome da infusão do propofol, glomerulonefrite proliferativa com depósitos de IgG monoclonal (doença de Nasr), insuficiência renal relacionada a própolis (resina produzida por abelhas), proteinúria (proteína na urina), pseudoaldosteronismo, pseudo-hipobicarbonatemia, pseudo-hipoparatiroidismo, síndrome pulmonar-renal, pielonefrite (infecção renal), piodistrofia, insuficiência renal por Pyridium, nefropatia por radiação, doença renal por Ranolazina, síndrome de realimentação, nefropatia de refluxo, glomerulonefrite rapidamente progressiva, abscesso renal, abscesso perinéfrico, agenesia renal, lesão renal aguda associada a microtrombos na veia arqueada renal, aneurisma de artéria renal, dissecação espontânea da artéria renal, estenose da artéria renal, câncer de células renais, cisto renal, hipouricemia renal com insuficiência renal aguda induzida pelo exercício físico, infarto renal, osteodistrofia renal, acidose tubular renal, doença renal tubulointersticial autossômica dominante e mutações na renina, tumores secretores de renina (tumor de células justaglomerulares), Reset Osmostat, ureter retrocava, fibrose retroperitoneal, rabdomiólise, rabdomiólise após cirurgia bariátrica, doença renal associada à artrite reumatoide, doença renal por sarcoidose, síndrome

perdedora de sal, doença glomerular causada por esquistossomose, displasia imuno-óssea de Schimke, crise renal esclerodérmica, síndrome da serpentina (“Serpentine Fibula-Polycystic Kidney Syndrome”), síndrome de Exner, nefropatia falciforme, doença renal crônica por exposição à sílica, doença renal em fazendeiros do Sri Lanka, doença renal por síndrome de Sjögren, lesão renal aguda pelo uso de canabinoide sintético, doença renal após transplante de células hematopoieticas, doença renal relacionada ao transplante de células-tronco, síndrome TAFRO, hiponatremia do chá e torradas, nefrotoxicidade induzida pelo Tenofovir, doença da membrana basal fina, hematúria benigna familiar, microangiopatia trombótica associada à gamopatia monoclonal, nefrite de trincheira (“Trench Nephritis”), trigonite, tuberculose genitourinária, esclerose tuberosa, disgenesia tubular, nefrite tubulointersticial por imunocomplexos devido a autoanticorpos contra a borda em escova do túbulo proximal, síndrome de lise tumoral, uremia, neuropatia óptica urêmica, ureterite cística, ureterocele, carúncula uretral, estenose uretral, incontinência urinária, infecção do trato urinário, obstrução do trato urinário, fístula urogenital, doença renal associada à uromodulina, nefropatia por cilindros associada à vancomicina, nefropatia vasomotora, fístula vesicointestinal, refluxo vesicoureteral, microangiopatia trombótica renal por inibição de VEGF, lesão renal aguda relacionada a anestésicos voláteis, doença de Von Hippel-Lindau, glomerulonefrite por macroglobulinemia de Waldenstrom, nefropatia relacionada à warfarina, lesão renal aguda por picada de vespa, granulomatose de Wegener, granulomatose com poliangiíte, doença renal crônica pelo Vírus do Nilo Ocidental, síndrome de Wunderlich, síndrome de Zellweger ou síndrome cerebro-hepatorrenal.

60. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a condição de perda auditiva é selecionada do grupo consistindo em perda auditiva mitocondrial não sindrômica e surdez, morte de células ciliadas, perda auditiva relacionada à idade, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva genética ou herdada, perda auditiva como resultado de exposição ototóxica, perda auditiva resultante de doença e perda auditiva resultante de trauma.

61. Composição, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que a doença ocular é catarata, glaucoma, estresse do retículo endoplasmático

(RE), deficiência de autofagia, degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou retinopatia diabética.

62. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-61, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um segundo agente (por exemplo, agente para tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma infecção viral, uma doença de pele, uma doença fibrótica, uma doença relacionada à hemoglobina, uma doença renal, uma condição de perda auditiva, uma doença ocular, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica, uma doença mitocondrial ou uma doença ou distúrbio associado à função comprometida de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR).

63. Composição para uso no tratamento de uma doença relacionada a uma modulação da atividade ou dos níveis de eIF2B, atividade ou níveis de eIF2 α , ou atividade ou níveis de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41.

64. Composição, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizada** pelo fato de que a modulação compreende um aumento da atividade ou níveis de eIF2B, aumento da atividade ou níveis de eIF2 α , ou aumento da atividade ou níveis de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR.

65. Composição, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizada** pelo fato de que a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, a via de sinalização de eIF2 α).

66. Método de tratamento de câncer em um sujeito, sendo o método **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração, ao sujeito, de um composto da fórmula (I) em combinação com um agente imunoterapêutico.

RESUMO

MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

São fornecidos neste documento compostos, composições e métodos úteis para modular a resposta integrada ao estresse (ISR) e para tratar as doenças, os distúrbios e condições relacionados.