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

(21) BR 112020026619-1 A2

(22) Data do Depósito: 28/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 30/03/2021

(54) Título: COMPOSTO, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA QUE APRESENTA SINALIZAÇÃO PREJUDICADA DE NEUROTROFINAS E/OU OUTROS FATORES TRÓPICOS, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 403/10; A61P 25/28; A61K 31/53.

(30) Prioridade Unionista: 28/06/2018 GB 1810668.2.

(71) Depositante(es): ALZECURE PHARMA AB.

(72) Inventor(es): GUNNAR NORDVALL; PONTUS FORSELL.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019051853 de 28/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/002950 de 02/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 23/12/2020

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UM DOENÇA QUE APRESENTA SINALIZAÇÃO PREJUDICADA DE NEUROTROFINAS E/OU OUTROS FATORES TRÓPICOS, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. Trata-se de um composto da fórmula (I), em que R1, R2, R3, Q1, Q2, Q3, X, A e n são conforme definidos no presente documento, sendo que os compostos são úteis no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tais como doença de Alzheimer e semelhantes.

COMPOSTO, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA QUE APRESENTA SINALIZAÇÃO PREJUDICADA DE NEUROTROFINAS E/OU OUTROS FATORES TRÓPICOS, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a compostos inovadores farmaceuticamente ativos, a composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, assim como ao uso farmacêutico dos mesmos. Em particular, a invenção se refere ao uso desses compostos e a composições em métodos para o tratamento e/ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A listagem ou discussão de um documento aparentemente publicado anteriormente no presente relatório descritivo não deve ser necessariamente considerada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou de conhecimento geral comum.

[003] O fator de crescimento nervoso (NGF), o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), a Neurotrofina-3 (NT-3) e a Neurotrofina-4/5 pertencem à família da proteína neurotrofina. Esses hormônios agem por meio de uma classe de receptores de tirosina quinases denominadas de receptor de tropomiosina quinase (Trk). A ligação do ligante à Trks inicia a dimerização do receptor e a autofosforilação do domínio quinase, que ativa a atividade quinase do receptor. Isso resulta em fosforilação adicional do receptor em Tyr490, Tyr751 e Tyr785 de TrkA (ou seus resíduos equivalentes em outros receptores de Trk). Essa fosforilação faz com que sítios de ligação do adaptador acoplam o receptor à proteína 1 do adaptador SHC (SHC-1), fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) e fosfolipase Cγ1 (PLCγ1). O acoplamento de proteínas adaptadoras ao receptor inicia diversos eventos celulares diferentes que causam, por exemplo,

o crescimento de neurites e ao alongamento axonal. Esses receptores, e suas vias de sinalização, exercem uma função fundamental em muitos processos-chave no cérebro, por exemplo, neurogênese hipocampal, plasticidade sináptica e potenciação de longo prazo, um mecanismo proposto subjacente à formação da memória no nível da sinapse. A sinalização estimulada por NGF/TrkA e BDNF/TrkB também é necessária para a sobrevivência e morfogênese dos neurônios.

[004] Além da ativação de receptores de Trk pela ligação clássica do ligante, há eventos independentes do ligante que podem regular a sinalização da neurotrofina.

[005] O equilíbrio entre a atividade do receptor de tirosina quinase e a atividade das tirosina fosfatases regula de forma intrincada os níveis do receptor fosforilado. Dito isso, as proteínas tirosina fosfatases, tais como PTP-1B ou outras fosfatases, podem aumentar a sinalização da neurotrofina e regular a atividade temporal e espacial do receptor de Trk assim como receptor de tirosina quinases.

[006] Além disso, adenosina e agonistas de adenosina podem mediar a fosforilação de receptores de Trk, por meio de um mecanismo que precisa do receptor de adenosina 2A (A2A). Essa fosforilação dos receptores de Trk é independente da ligação do ligante, o que sugere que a modulação da sinalização do receptor de Trk pode ser realizada por vários mecanismos diferentes.

[007] A perda de sinapse e uma diminuição no volume do hipocampo são assinaturas patológicas da doença de Alzheimer no cérebro e vários estudos sugerem que a perda de sinapse é o melhor indicador neuroanatômico do declínio cognitivo na doença. Os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (BFCN) são uma subpopulação de neurônios que parecem ser particularmente vulneráveis à patologia da AD. A atrofia disfuncional desses neurônios que, por sua vez, resulta em grave perda da inervação cortical e hipocampal pode ser a

fonte para o mau funcionamento do sistema colinérgico na AD (Bartus RT Exp Neurol 2000;163:495 a 529). Os graves déficits colinérgicos corticais na doença também incluem uma perda da atividade da colina acetiltransferase (ChAT) e da acetilcolinesterase (AChE). O sistema colinérgico do prosencéfalo basal depende de NGF, e os neurônios do prosencéfalo basal colinérgico são o principal grupo de células que expressa o receptor para NGF, isto é, TrkA. Embora o papel do NGF na sobrevivência e função neuronal colinérgica esteja bem estabelecido, estudos também mostraram efeitos neuroprotetores/neurorestorativos mediados por esse sistema, por exemplo, que projeções colinérgicas axotomizadas em animais podem ser resgatadas pela ativação de TrkA (Lucidi-Phillipi CA, Neuron., 1996, 16(3):653 a 663).

[008] Uma mudança morfológica precoce no cérebro de pacientes com AD é uma diminuição do volume do hipocampo. A sinalização estimulada por BDNF/TrkB foi anteriormente demonstrada como necessária para a sobrevivência e morfogênese de neurônios do hipocampo, especialmente. Além disso, é amplamente aceito que o BDNF exerce uma função crucial na plasticidade neuronal e na potenciação de longo prazo (LTP). De fato, um crescente corpo de evidências experimentais sugere que o aumento da sinalização do BDNF pode aprimorar potencialmente a cognição na AD. O transplante de células-tronco no cérebro de um modelo de camundongo triplo-transgênico de AD, que expressa a patologia amiloide e tau, isto é, as principais marcas neuropatológicas da AD, resulta em melhora da cognição (Blurton-Jones M, PNAS, 2009. 106(32): página 13.594 a 13.599). Esse efeito é mediado pelo BDNF, conforme estudos de ganho de função mostram que o BDNF recombinante imita os efeitos benéficos do transplante de células-tronco neurais (NSC). Além disso, estudos de perda de função mostram que a depleção de BDNF derivado de NSC falha em aprimorar a cognição ou restaurar a densidade sináptica hipocampal.

[009] Dados os potentes efeitos neuroprotetores e neurorestorativos

dos sistemas TrkA/NGF e TrkB/BDNF, pequenos moduladores positivos de molécula de sinalização de neurotrofina podem ser benéficos no tratamento contra uma série de doenças com neurodegeneração incluindo, porém sem limitação, doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outras doenças parkinsonianas. Os moduladores também podem ser usados no tratamento contra doenças em que o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfico, tais como doenças desmielinizantes incluindo, porém sem limitação, esclerose múltipla. Os moduladores também podem ser usados para neuroproteção antes ou depois de um dano, tal como lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão no cérebro, incluindo lesão cerebral traumática. Além disso, considera-se que a importante função desses sistemas de neurotrofina na plasticidade sináptica mede os processos de aprendizagem e memória e indica que os moduladores também podem ser usados em distúrbios em que a função cognitiva está prejudicada, incluindo, porém sem limitação, declínio cognitivo leve, demência distúrbios (incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva na esquizofrenia.

[0010] Dados recentes também indicaram que os sistemas de NGF/TrkA e BDNF/TrkB podem operar como metabotrofinas, isto é, podem estar envolvidos na manutenção da homeostase cardiometabólica (metabolismo de glicose e lipídios, assim como equilíbrio de energia, cardioproteção e cicatrização de feridas) (Chaldakov G, Arch. Ital. Biol. junho de 2011 149(2):257 a 63). Na realidade, demonstrou-se que mutações nos genes que codificam BDNF e seu receptor de TrkB causam a grave obesidade em seres humanos (Yeo, GS. Et al. Nat. Neurosci. 2004, 7, 1.187 a 1.189). Portanto,

indicações, tais como aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica também poderiam se beneficiar de terapias direcionadas a NGF/TrkA e BDNF/TrkB.

[0011] Outra área de interesse quando se trata de sinalização de neurotrofinas são os transtornos neuropsiquiátricos (Castrén E et al., Neurobiol Dis. 15 de julho de 2016, 30169-3). Estudos demonstraram claramente, por exemplo, pacientes deprimidos têm níveis séricos de BDNF reduzidos que são restaurados após uma recuperação bem-sucedida (Shimizu et al., 2003, Sen et al., 2008). Além disso, diversos estudos demonstraram que o tratamento crônico com vários fármacos antidepressivos aumenta o mRNA do BDNF e os níveis de proteína no córtex cerebral e no hipocampo (Calabrese et al., Psychopharmacology, 2011, 215, páginas 267 a 275). Além disso, a administração local de BDNF no cérebro demonstrou reduzir o comportamento semelhante à depressão e imitar os efeitos dos antidepressivos (Hoshaw et al., Brain Res., 2005, 1037, páginas 204 a 208). A saber, a função do BDNF não parece estar restrita à depressão; também foi implicado em outros transtornos, tais como ansiedade e esquizofrenia (Castrén E., Handb. Exp. Pharmacol., 2014, 220, páginas 461 a 479). Esses dados sugerem que as terapias que têm como alvo sistemas de neurotrofina, por exemplo, NGF/TrkA e BDNF/TrkB, podem ter um efeito terapêutico em vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo, porém sem limitação, depressão, esquizofrenia e ansiedade.

[0012] Também foi demonstrado que tanto o BDNF quanto o NT3 estimulam a motilidade gastrointestinal, aceleram o tempo de trânsito do cólon e aliviam a constipação em humanos (Coulie B., et al., Gastroenterology, 2000, 119(1), 41 a 50). Os níveis de BDNF em biópsias do cólon de pacientes com constipação de trânsito lento também foram reduzidos em comparação a controles saudáveis (Chen et al., Acta. Physiol., 2014, 212(3), 226 a 238). Além disso, um dos eventos adversos observados em um grande ensaio clínico de fase 3 com > 1.000 pacientes com o distúrbio neurológico esclerose lateral

amiotrófica submetidos a tratamento com BDNF recombinante foi o aumento da motilidade intestinal, diarreia e alívio da constipação (Neurology, 1999, 52(7), 1.427). Uma observação semelhante também foi feita em um ensaio clínico menor de BDNF em pacientes com neuropatia diabética (Wellmer A. et al., J. Peripher. Nerv. Syst., 2001, 6(4), 204 a 210). Modelos pré-clínicos também sugeriram que o BDNF e o NT3 podem exercer uma função na regulação da motilidade gastrointestinal. Os camundongos heterozigotos com BDNF+/- apresentam diminuição da frequência de fezes e aumento do tempo de trânsito gastrointestinal total, demonstrando que níveis mais baixos de BDNF reduzem a motilidade gastrointestinal. O BDNF também aliviou a constipação induzida por loperamida em camundongos (Chen et al., Acta. Physiol., 2014, 212(3), 226 a 238). Consequentemente, acredita-se que as neurotrofinas e seus receptores podem exercer uma função importante na manutenção da motilidade normal e, portanto, que a modulação da sinalização da neurotrofina pode representar uma estratégia promissora para aprimorar a motilidade intestinal em pacientes que sofrem de constipação.

[0013] A constatação de que NGF e BDNF exercem funções na homeostase neuronal em combinação com seu efeito neuroprotetor e neurorestorativo torna essas vias altamente adequadas como candidatas para intervenção de fármacos para o tratamento contra doenças do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. No entanto, o BDNF e o NGF não são, por si só, candidatos a fármacos ideais devido às suas propriedades farmacocinéticas, às dificuldades de administração e à sua capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica. Isso levou a várias tentativas para identificar peptídeos, peptídeos ciclizados, miméticos de peptídeos, agonistas de moléculas pequenas ou moduladores seletivos de NGF ou BDNF. Demonstrou-se que vários produtos naturais, como amida gambógica (e seus análogos), desoxigedunina e 7,8-di-hidroxiflavona, atuam como agonistas de TrkA ou TrkB. Além disso, o depressor tricíclico amitriptilina também

demonstrou ser um agonista de TrkA e TrkB. No entanto, atualmente não há nenhum agonista TrkA ou TrkB específico que tenha chegado ao mercado. Portanto, há uma necessidade não atendida na técnica de compostos de moléculas pequenas que tenham a capacidade para estimular ou modular os receptores de TrkA e/ou TrkB, em combinação com TrkC, FGFR1 e/ou IGF1R e opcionalmente outros receptores de tirosina quinases para o tratamento contra distúrbios neurológicos e não neurológicos. Ainda há a necessidade de compostos que tenham uma potência aprimorada e uma seletividade aprimorada para o receptor de TrkA e/ou TrkB.

[0014] A produção de BDNF pode ser afetada por um polimorfismo dentro do gene de BDNF (rs6265) que causa uma substituição de valina (Val) por metionina (Met) no códon 66 (Val66Met). Esse polimorfismo é encontrado em aproximadamente 30% dos caucasianos e em até 70% nas populações asiáticas. A presença de um ou dois alelos Met está associada a uma menor produção de BDNF em um indivíduo. Essa produção mais baixa de BDNF pode causar o aumento do declínio cognitivo e a diminuição do volume do hipocampo.

[0015] Um estudo realizado por Boots et al (Neurology, 2017, 88, 1 a 9) demonstrou que indivíduos que sofrem de doença de Alzheimer esporádica que carregam o alelo BDNF Met apresentam um declínio mais acentuado na memória episódica e na função executiva do que os não portadores. Maior declínio de memória e diminuição da função hipocampal também foram observados em pacientes Val66Met com doença de Alzheimer familiar (Lim et al., Brain, 2016, 139(10), 2.766 a 2.777). O mesmo estudo também mostrou aumento da proteína tau e da proteína tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano nesse grupo de pacientes. O declínio na memória em indivíduos com doença de Alzheimer pré-clínica ou clínica foi exacerbado por maior carga de placa amiloide, sugerindo assim que é possível tratar a doença de Alzheimer em vários estágios da doença potencializando os efeitos do

BDNF em pacientes com o polimorfismo Val66Met. Esse tratamento pode levar à neuroproteção e aumento da função cognitiva.

[0016] De modo geral, portanto, permanece uma necessidade de compostos alternativos e/ou mais eficazes que sejam úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos e, em particular, doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

[0017] Toltrazuril (1-metil-3-(3-metil-4-{4 - [(trifluormetil)sulfanil]fenoxi}fenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona; Baycox®) é um composto antiprotozoário à base de triazina que são usados na medicina veterinária para tratar infecções coccidiais, tais como isosporíase, toxoplasmose, neosporose e meningoencefalite protozoária equina.

[0018] Um estudo recente de Suzuki et al. (FEBS Open Bio 2016, 6 461 a 468), relatou que o toltrazurila inibe a ligação de oligômeros β-amiloide ao receptor 2 de efrina tipo B (EphB2; um receptor que desempenha um papel de memória e aprendizagem) em 30%. No entanto, devido à falta de seletividade para esse receptor, este não foi selecionado para estudos adicionais como um composto candidato potencial para o tratamento contra a doença de Alzheimer.

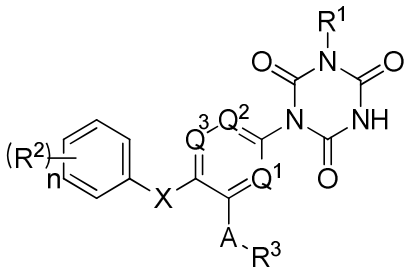
[0019] Outros derivados de fenil-1,3,5-triazina são divulgados para uso semelhante em medicina veterinária em vários documentos de patentes antigas, tais como nº U.S. 3.933.814, SE 402 103, DE 3 408 768 A1, EP 0 081 142 A2 e 279 219 A1. Não há sugestão de que qualquer um dos compostos que são divulgados em qualquer um destes documentos possa ser usado para tratar pacientes humanos por si só tampouco sugestão de que os compostos possam ser úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tais como a doença de Alzheimer.

[0020] Constatou-se surpreendentemente que determinados derivados

de fenil-1,3,5-triazina 4-substituída são moduladores positivos de receptores de Trk (incluindo TrkA, TrkB e TrkC) e receptores tirosina quinases, como IGF1R e/ou FGFR1 e, portanto, têm propriedades que os tornam úteis para o tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, como a doença de Alzheimer. Como resultado do seu modo de ação, os compostos são considerados particularmente adequados como agentes terapêuticos para uso em distúrbios, tais como doença de Alzheimer, por exemplo, em pacientes que têm a mutação de Val66Met no gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0021] De acordo com um aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula I



(I)

em que:

R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, um grupo heteroarila com 5 membros, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou fenila, em que os últimos quatros grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor;

R^2 representa halogênio, hidróxi, ciano, $-C(O)NR^{a5}R^{a6}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor;

n representa 0, 1 ou 2

Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, -C(R^4)- ou -N-, em que um máximo de dois dentre Q^1 a Q^3 representam -N-;

R^4 representa H, halogênio, -CN, -$NR^{a7}R^{a8}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila, sendo que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupo flúor;

X representa -C(R^5)(R^6)-, -O-, -S-, -N(R^7)- ou uma ligação direta;

R^5, R^6 e R^7 representam, cada um independentemente, H ou C_{1-2} alquila;

A representa uma ligação direta, -O-, C_{1-2} alquileno, -C_{1-2}alquilenoO-, -OC_{1-2}alquileno-, -N(H) C_{1-2}alquileno - ou -C_{1-2}alquileno N(H)-, sendo que os últimos cinco grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos halo, C_{1-2} alquila ou =O;

R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, substituídos opcionalmente por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, -CN, -$NR^{a9}R^{a10}$, -C(O)$NR^{a11}R^{a12}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila, sendo que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor;

R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} representam independentemente H ou C_{1-4} alquila, em que grupos C_{1-4} alquila são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor; ou

R^{a1} e R^{a2}, R^{a3} e R^{a4}, R^{a5} e R^{a6}, R^{a7} e R^{a8}, R^{a9} e R^{a10} e R^{a11} e R^{a12} podem ser independentemente unidos para formar, junto do átomo ao qual estão fixados, um anel heterociclila com 4 a 6 membros, sendo que o anel heterociclila contém opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado a partir N, O e S.

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que os compostos (incluindo sais farmaceuticamente

aceitáveis) podem ser denominados no presente documento de "compostos da invenção".

[0022] Para evitar dúvidas, as pessoas versadas na técnica entenderão que as referências no presente documento a compostos de aspectos particulares da invenção (tais como o primeiro aspecto da invenção, isto é, que se refere aos compostos de fórmula I, conforme definido no primeiro aspecto da invenção) incluem referências a todas as modalidades e características particulares das mesmas, em que as modalidades e características particulares podem ser tomadas em combinação para formar outras modalidades e características da invenção.

[0023] Salvo quando indicado de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento terão seu significado comum conforme entendido por uma pessoa versada na técnica à qual a presente invenção pertence.

[0024] Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo, por reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido pela remoção do dito solvente ou do dito meio, com o uso de técnicas padrão (por exemplo, in vacuo, por liofilização ou por filtração). Os sais também podem ser preparados com o uso de técnicas conhecidas pelas pessoas versadas na técnica, tais como por troca de um contraíon de um composto da invenção na forma de um sal por outro contraíon, por exemplo, com o uso de uma resina de troca iônica adequada.

[0025] Sais de adição de ácido que podem ser mencionados incluem aqueles formados por reação com ácidos correspondentes, desse modo, protonando-se o composto da invenção, a fim de formar sais de carboxilato (por exemplo, sais de formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato,

heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α-hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxi-benzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hippurato, ftalato ou tereftalato), sais de haleto (por exemplo, sais de cloreto, brometo ou iodo), sais de sulfonato (por exemplo, sais de benzenosulfonato, metil, bromo ou cloro-benzenosulfonato, xilenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxi-etanosulfonato, 1- ou 2- naftalenosulfonato ou 1,5-naftaleno-disulfonato) ou sais de sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfeto, bisulfito, fosfato, mono-hidrogenfosfato, di-hidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato ou nitrato e semelhantes.

[0026] Os sais de adição de base particulares que podem ser mencionados incluem sais formados por reação com bases correspondentes, removendo assim um próton de compostos da invenção, para formar sais com metais alcalinos (tais como sais de Na e K), metais alcalinoterrosos (tais como Mg e sais de Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (tais como amônia e hidróxido de alumínio). Mais particularmente, os sais de adição de base que podem ser mencionados incluem Mg, Ca e, mais particularmente, os sais de K e Na.

[0027] Os sais mais particulares que podem ser mencionados incluem os sais de Na.

[0028] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção podem estar presentes como sólidos e, portanto, o escopo da invenção inclui todas as formas amorfas, cristalinas e parcialmente cristalinas dos mesmos e também podem estar presentes como óleos. Quando os compostos da invenção existem em

formas cristalinas e parcialmente cristalinas, tais formas podem incluir solvatos, que estão incluídos no escopo da invenção.

[0029] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção também podem estar presentes em uma solução (isto é, em solução em um solvente adequado). Por exemplo, os compostos da invenção podem estar presentes em solução aquosa, nesse caso, os compostos da invenção podem estar presentes na forma de hidratos dos mesmos.

[0030] Os compostos da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e suas misturas estão incluídas no escopo da invenção (particularmente, aquelas com estabilidade suficiente para permitir o seu isolamento).

[0031] Os compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir isomeria óptica e/ou diastereoisomérica (isto é, existindo em formas enantioméricas ou diastereoméricas). Os diastereoisômeros podem ser separados com o uso de técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionada. Os vários estereoisômeros (isto é, enantiômeros) podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra mistura dos compostos com o uso de técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionada ou HPLC. Alternativamente, o enantiômero ou diastereoisômero desejado pode ser obtido a partir de materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização (isto é, um método de "pool quiral"), por reação do material de partida apropriado com um "auxiliar quiral" que pode ser removido subsequentemente em um estágio adequado, por derivatização (ou seja, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica; por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais, tais como cromatografia), ou por reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral, dentre os quais todos os métodos e processos podem ser

realizados sob condições conhecidas pela pessoa versada na técnica. Salvo quando especificado de outro modo, todos os estereoisômeros e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

[0032] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que, quando um grupo particular é descrito no presente documento como sendo ligado a um sistema de anel por meio de uma ligação flutuante (isto é, uma ligação não mostrada como estando ligada a um átomo particular dentro do anel), o grupo relevante pode ser ligado a qualquer átomo adequado dentro do sistema de anel relevante (isto é, o anel dentro do qual a ligação flutuante termina).

[0033] Salvo quando especificado de outro modo, os grupos C_{1-z} alquila (em que z é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando houver um número suficiente (isto é, um mínimo de dois ou três, conforme adequado) de átomos de carbono, podem ser de cadeia ramificada e/ou cíclica (formando assim um grupo C_{3-z} cicloalquila). Quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser em parte cíclicos (formando assim um grupo C_{4-z} cicloalquila parcial). Por exemplo, os grupos cicloalquila que podem ser mencionados incluem ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila. De modo semelhante, grupos alquila parcialmente cíclicos (que também podem ser denominados de grupos "parcialmente cicloalquila") que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) e/ou espirocíclicos. Para evitar dúvidas, os grupos alquila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquila de cadeia linear (isto é, não ramificada e/ou cíclica).

[0034] Salvo quando especificado de outro modo, os grupos C_{1-z} alcóxi (isto é, grupos -OC_{1-z} alquila) (em que z é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando há um número

suficiente (isto é, um mínimo de dois ou três, conforme apropriado) de átomos de carbono, podem ser de cadeia ramificada e/ou cíclica (formando assim um grupo -OC_{3-z} cicloalcóxi). Quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser parcialmente cíclicos (formando assim um grupo -OC_{4-z} cicloalcóxi parcial). Por exemplo, os grupos cicloalquilóxi que podem ser mencionados incluem ciclopropóxi, ciclopentóxi e ciclo-hexóxi. De modo semelhante, os grupos alcóxi parcialmente cíclicos (que também podem ser denominados de grupos "parcialmente cicloalcóxi") que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetóxi. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) e/ou espirocíclicos. Para evitar dúvidas, os grupos alcóxi específicos que podem ser mencionados incluem grupos alcóxi de cadeia linear (isto é, não ramificada e/ou cíclica).

[0035] Para evitar dúvidas, as referências a grupos C_{1-z} alcóxi-C_{1-z} alquila indicam um grupo alcoxialquila (isto é, grupos -C_{1-z} alquil-OC_{1-z} alquila), tais como grupos metoximetila. Quanto aos grupos alquila e alcóxi, salvo quando especificado de outro modo, tais grupos podem ser de cadeia linear ou, quando há um número suficiente de átomos de carbono, podem ser de cadeia ramificada, cíclicos e/ou parcialmente cíclicos.

[0036] Para evitar dúvidas, os grupos alquila, conforme descritos no presente documento, também podem atuar como grupos ligantes (isto é, grupos que unem duas ou mais partes do composto, conforme descrito), nesse caso, tais grupos podem ser denominados de grupos "alquileno".

[0037] Conforme usado no presente documento, o termo heterociclila pode se referir a grupos heterocíclicos não aromáticos monocíclicos e policíclicos (por exemplo, bicíclicos) (cujos grupos podem, quando que contêm um número suficiente de átomos, também estar em ponte) em que pelo menos um (por exemplo, um a quatro) dos átomos no sistema de anel é diferente de

carbono (ou seja, um heteroátomo), e em que o número total de átomos no sistema de anel está entre três e doze (por exemplo, entre cinco e dez, como entre três e oito; por exemplo, formando um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros). Além disso, tais grupos heterociclila podem ser saturados, formando uma heterocicloalquila, ou insaturados contendo uma ou mais ligações duplas e/ou triplas de carbono-carbono ou, quando possível, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo, formando, por exemplo, um C_{2-z} (por exemplo, C_{4-z}) heterocicloalcenila (em que z é o limite superior da faixa) ou um grupo C_{7-z} heterocicloalquenila.

[0038] Para evitar dúvidas, as pessoas versadas na técnica entenderão que os grupos heterocíclicos que podem fazer parte dos compostos da invenção são aqueles que podem ser obtidos quimicamente, conforme conhecido pelas pessoas versadas na técnica. Vários grupos heterociclila serão bem conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, tais como 7-azabiciclo-[2.2.1]heptanila, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanila, 6-azabiciclo[3.2.1]-octanila, 8-azabiciclo[3.2.1]octanila, aziridinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisotiazolila, di-hidropiranila, di-hidropiridinila, di-hidropirrolila (incluindo 2,5-di-hidropirrolil), dioxolanila (incluindo 1,3-dioxolanila), dioxanila (incluindo 1,3-dioxanila e 1,4-dioxanila), ditianila (incluindo 1,4-ditianila), ditiolanila (incluindo 1,3-ditiolanila), imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolidinila, morfolinila, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanila, 6-oxabiciclo[3.2.1]-octanila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, sulfolanila, 3-sulfolenila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiridinila (tal como 1,2,3,4-tetra-hidropiridinila e 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila), tietanila, tiiranila, tiolanila, tetra-hidrotiopiranila, tiomorfolinila, tritianila (incluindo 1,3,5-tritianila), tropanila e semelhantes.

[0039] Substituintes em grupos heterociclila podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo

um heteroátomo. Além disso, no caso em que o substituinte é outro composto cíclico, então, o composto cíclico pode ser ligado através de um único átomo no grupo heterociclila, formando um composto espirocíclico. O ponto de ligação dos grupos heterociclila pode ser através de qualquer átomo adequado no sistema de anel, incluindo (quando apropriado) um outro heteroátomo (tal como um átomo de nitrogênio) ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fusionado que pode estar presente como parte do sistema de anel. Os grupos heterociclila também podem estar nas formas N- ou S-oxidadas, conforme é conhecido pelas pessoas versadas na técnica.

[0040] Em cada ocorrência quando mencionado no presente documento, grupos heterociclila particulares que podem ser mencionados incluem grupos heterociclila de 4 a 8 membros (por exemplo, um grupo heterociclila de 4 a 6 membros, tal como um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros).

[0041] Para evitar dúvidas, as referências a grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos heterociclila ou cicloalquila (por exemplo, heterociclila)) se referirão a sistemas de anel em que pelo menos duas cisões seriam necessárias para converter anéis em uma cadeia não cíclica (isto é, linear ou ramificada), em que o número mínimo de tais cisões corresponde ao número de anéis definidos (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas cisões seriam necessárias para converter os anéis em um cadeia linear). Para evitar dúvidas, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos alquila) pode se referir a grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel, a grupos nos quais dois átomos não adjacentes estão ligados por um grupo alquila (que, ao ligar duas porções, pode ser denominado de alquileno) (contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos), cujos grupos posteriores podem ser denominados de em ponte, ou grupos nos quais o segundo anel está

ligado a um único átomo, cujos últimos grupos podem ser denominados de compostos espiro.

[0042] Grupos heterocíclicos particulares que podem ser mencionados incluem piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila), octa-hidro-1H-isoindolila (por exemplo, octa-hidro-1H-isoindol-2-ila), azetidinila (por exemplo, azetidina-1-ila), oxetanila (por exemplo, oxetan-3-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), piperazinila (por exemplo, piperazin-1ila ou piperazin-4-ila), azepanila (por exemplo, azepan-1-ila), imidazolidinila (por exemplo, imidazolidina-2-ila), pirrolidinila (por exemplo, pirrolidina-1-ila) e diazepanila (por exemplo, 1,4-diazepan-1-ila).

[0043] Como pode ser usado no presente documento, o termo arila pode se referir a grupos C_{6-14} aromáticos (por exemplo C_{6-10}). Esses grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e, quando bicíclico, pode ser total ou parcialmente aromático. Os grupos C_{6-10} arila que podem ser mencionados incluem fenila, naftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, indanila e semelhantes (por exemplo, fenila, naftila e semelhantes). Para evitar dúvidas, o ponto de ligação de substituintes em grupos arila pode ser por meio de qualquer átomo de carbono adequado do sistema de anel.

[0044] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica compreenderá que os grupos arila que podem fazer parte dos compostos da invenção são aqueles que podem ser obtidos quimicamente, conforme conhecido pelas pessoas versadas na técnica. Os grupos arila particulares que podem ser mencionados incluem fenila e naftila, tal como fenila.

[0045] Conforme usado no presente documento, as referências a grupos heteroarila (que também podem ser denominados de heteroaromático) podem se referir a grupos heteroaromáticos com 5 a 14 (por exemplo, 5 a 10) membros que contêm um ou mais heteroátomos (tais como um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre). Esses grupos heteroarila podem compreender um, dois ou três anéis, dos quais pelo menos um é

aromático. Os substituintes em grupos heteroarila/heteroaromáticos podem estar localizados, quando apropriado, em qualquer átomo adequado no sistema de anel, incluindo um heteroátomo (por exemplo, em um átomo N adequado).

[0046] O ponto de ligação de grupos heteroarila/heteroaromáticos pode ser através de qualquer átomo no sistema de anel que inclui (quando apropriado) um heteroátomo. Os grupos heteroarila/heteroaromático bicíclicos podem compreender um anel de benzeno fusionado a um ou mais anéis heterocíclicos aromáticos ou não aromáticos adicionais, nesses casos, o ponto de ligação do grupo heteroarila/heteroaromático policíclico pode ser através de qualquer anel, incluindo o anel de benzeno ou o anel heteroarila/heteroaromático ou heterociclila.

[0047] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica compreenderá que os grupos heteroarila que podem fazer parte dos compostos da invenção são aqueles que podem ser obtidos quimicamente, conforme conhecido pelas pessoas versadas na técnica. Vários grupos heteroaril serão bem conhecidos por aqueles versados na técnica, tais como piridinila pirrolila furanila tiofenila oxadiazolila tiadiazolila tiazolila oxazolila pirazolila triazolila tetrazolila isoxazolila isotiazotiazolila imidazolilidazoli-imidazolila imidazoli-zolidazolila imidazolili-imidazolila imidazolil-imidazolila, pirimidinila furopiridinila indolila azaindolila pirazinila, pirazolopirimidinila, indazolila pirimidinila quinolinila isoquinolinila quinazolinila benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila e purinila.

[0048] Para evitar dúvidas, os óxidos de grupos heteroarila/heteroaromáticos também estão incluídos no escopo da invenção (por exemplo, o N-óxido).

[0049] Como afirmado acima, heteroarila inclui grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) em que um anel é aromático (e o outro pode ou não ser aromático). Por conseguinte, outros grupos heteroarila que podem ser

mencionados incluem grupos, tais como benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, di-hidrobenzo[d]isothiazol, 3,4-di-hidrobenz[1,4]oxazinila, di-hidrobenzotiofenila, indolinila, 5H,6H,7H-pirrol[1,2-b]pirimidinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, tiocromanila e semelhantes.

[0050] Para evitar dúvidas, quando um anel é representado como tendo um círculo, sua presença deve indicar que o anel relevante é aromático. Alternativamente, os grupos aromáticos podem ser representados como grupos cíclicos que compreendem um número adequado de ligações duplas para permitir a aromaticidade.

[0051] A presente invenção também abrange compostos marcados isotopicamente da presente invenção que são idênticos aos recitados no presente documento, porém devido ao fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza (ou o mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular, conforme especificado no presente documento, são contemplados no escopo dos compostos da invenção. Portanto, os compostos da invenção também incluem compostos deuterados, isto é, compostos da invenção em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos pelo isótopo de hidrogênio deutério.

[0052] Para evitar dúvidas, nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da invenção pode ser a mesma, as identidades reais dos respectivos substituintes não são de forma alguma interdependentes. Por exemplo, na situação em que dois ou mais grupos R^4 estão presentes, esses grupos R^4 podem ser iguais ou diferentes. De modo semelhante, quando dois ou mais grupos R^4 estão presentes e representam, cada um, C_{1-2} alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos flúor, esses grupos também podem ser iguais ou diferentes.

[0053] Além disso, para evitar dúvidas, quando é especificado que um substituinte é, por si só, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, C_{1-3} alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor), esses substituintes, quando possível, podem estar posicionados nos mesmos átomos ou em átomos diferentes. Esses substituintes opcionais podem estar presentes em qualquer número adequado dos mesmos (por exemplo, o grupo relevante pode ser substituído com um ou mais desses substituintes, tais como um desses substituintes).

[0054] Para evitar dúvidas, quando os grupos são citados no presente documento como sendo substituídos opcionalmente, é especificamente contemplado que tais substituintes opcionais podem não estar presentes (isto é, referências a tais substituintes opcionais podem ser removidas), nesse caso, o grupo opcionalmente substituído pode ser citado como sendo não substituído.

[0055] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica observará que os compostos da invenção que são o objeto da presente invenção incluem aqueles que podem ser obtidos, isto é, aqueles que podem ser preparados em uma forma estável. Ou seja, os compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, de uma mistura de reação, até um grau útil de pureza.

[0056] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenil opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila ou pirazolila), C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4}

alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou fenila, em que os últimos quatro grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor, em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} e R^{a4} são conforme definido no presente documento,

[0057] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados de halogênio, -CN, -$C(O)NR^{a1}R^{a2}$, -$NR^{a3}R^{a4}$, um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila ou pirazolila), C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogénio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou fenila, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor, em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} e R^{a4} são conforme definido no presente documento.

[0058] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -$C(O)NR^{a1}R^{a2}$, -$NR^{a3}R^{a4}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou fenila, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} e R^{a4} são conforme definido no presente documento.

[0059] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles em que R^1 representa; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, -C(O)$NR^{a1}R^{a2}$, -$NR^{a3}R^{a4}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou fenila, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} e R^{a4} são conforme definido no presente documento.

[0060] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; ou, de preferência, fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halogênio, CN, -C(O)$NR^{a1}R^{a2}$, -$NR^{a3}R^{a4}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi-C_{1-4} alquila ou metillenodióxi, em que os últimos quatro grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor.

[0061] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou metilenodióxi, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e fenila, dentre os quais cada grupo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

[0062] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, bromo,

C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi, em que os dois últimos grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, dentre os quais tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor.

[0063] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi, em que os dois últimos grupos estão substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; tiofenila, tiazolila, pirazolila ou piridinila, dentre os quais cada um é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-2} alquila (por exemplo, metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo, metóxi) e fenila; benzofuranila ou indolila, dentre os quais cada um é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-2} alquila (por exemplo, metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo metóxi).

[0064] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi, em que os dois últimos grupos estão substituídos opcionalmente por um ou mais F (por exemplo, não substituído); tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila; pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila; tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila.

[0065] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$ ou metilenodióxi; tiofenila

opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila (por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila).

[0066] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa fenila opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$ ou metilenodióxi; tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila (por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila).

[0067] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de metila, metóxi, cloro, flúor e $-OCF_3$ e metilenodióxi.

[0068] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de metila, metóxi, cloro, flúor e $-OCF_3$ e metilenodióxi.

[0069] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila, fenila ou tolila (o-tolila, p-tolila

ou, de preferência, m-tolila).

[0070] Para evitar dúvidas, os termos o-tolila, m-tolila e p-tolila podem ser entendidos como se referindo a grupos 2-metilfenila, 3-metilfenila e 4-metilfenila, respectivamente.

[0071] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila, fenila, m-tolila ou p-tolila.

[0072] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila, fenila ou p-tolila.

[0073] Podem ser mencionados outros compostos que incluem aqueles em que R^1 representa fenila ou tolila (por exemplo, m-tolila).

[0074] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa metila ou fenila (particularmente fenila).

[0075] Outros compostos que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa m-tolila.

[0076] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R^2 representa halogênio; hidróxi; ciano; C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi, em que cada grupo alquila ou grupo alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor.

[0077] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^2 representa flúor, cloro, bromo, hidroxi, C_{1-3} alquila ou C_{1-3} alcóxi, em que os últimos dois grupos são, cada um, substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, propila, iso-propila, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, -OMe, -OEt, -OPr, -OiPr, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$).

[0078] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^2 representa flúor, C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, dentre os quais cada grupo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, -OMe, -OEt, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$).

[0079] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^2 representa C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, dentre os quais cada grupo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, -OMe, -OEt, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$).

[0080] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R^2 representa flúor, cloro ou C_{1-2}alquila (metila ou, em particular, etila).

[0081] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R^2 representa flúor ou etila.

[0082] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 0 ou 1 (particularmente 0).

[0083] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 1 e R^2 está na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de ligação do anel fenila para o grupo X.

[0084] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 1, R^2 representa C_{1-2} alquila (por exemplo, metila ou, particularmente etila) ou flúor e R^2 está na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de fixação do anel fenila ao grupo X.

[0085] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 1, R^2 representa C_{1-2} alquila (por exemplo, metila ou, particularmente etila), e R^2 está na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de fixação do anel fenila ao grupo X.

[0086] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que um dentre Q^1, Q^2 e Q^3 representam -N- e os outros representam $-C(R^4)-$. Em particular, Q^3 pode representar -N-, e Q^1 e Q^2 representam, cada um, $-C(R^4)-$.

[0087] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, $-C(R^4)-$.

[0088] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada grupo R^4 representa independentemente H, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo metila) ou C_{1-2} alcóxi (por exemplo metóxi), em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F, $-CH_2CF_3$ -Ometila, -Oetila, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$ ou $-OCH_2CF_3$ (particularmente, metila ou -Ometila)).

[0089] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que um grupo R^4 representa cloro, bromo, C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F, $-CH_2CF_3$ -Ometila, -Oetila, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$ or $-OCH_2CF_3$ (particularmente metila ou -Ometila)), e os grupos R^4 restantes representam H.

[0090] Outros compostos da invenção incluem aqueles em que cada grupo R^4 representa H (ou seja, Q^1, Q^2 e Q^3 representam independentemente -N- ou -CH-, em que um máximo de dois (por exemplo, um) de Q^1 a Q^3 pode representar -N-).

[0091] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que Q^1, Q^2 e Q^3 representam cada um -CH-.

[0092] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais A representa uma ligação direta, -O-, C_{1-2} alquileno, -metilenoO-, -Ometileno-, -N(H)metileno- ou -metilenoN(H)-, em que os últimos cinco grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos halo ou C_{1-2} alquila.

[0093] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa -O- ou C_{1-2} alquileno, -metilenoO-, -Ometileno-, -N(H) metileno- ou -metilenoN(H)-, em que os últimos cinco grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais cloro, flúor (por exemplo, flúor) ou C_{1-2} grupos alquila (por exemplo, metila). (por exemplo, C_{1-2} alquileno

opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor do grupo).

[0094] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa -O- ou C_{1-2} alquileno, -metilenoO-, -Ometileno-, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais átomos de flúor por grupos alquila C_{1-2} (por exemplo, grupos metila).

[0095] Quando A representa um grupo assimétrico (tal como, -Ometileno- ou -metilenoN(H)-), pode-se entender que o lado esquerdo do grupo está fixado ao anel que contém Q^1 a Q^3 e que o lado direito do grupo está fixado ao R^3.

[0096] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa uma ligação direta, -O-, C_{1-2} alquileno, -C_{1-2}alquilenoO-, -OC_{1-2}alquileno-, -N(H)C_{1-2}alquileno ou C_{1-2}alquilenoN(H)-, em que os últimos cinco grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos halo, C_{1-2} alquila.

[0097] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa uma ligação direta, -CH_2-,-OCH_2- ou -OCH_2C(O)-, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, não substituídos).

[0098] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa uma ligação direta, -CH_2- ou -OCH_2- em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, grupos não substituídos).

[0099] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa -O- ou C_{1-2}alquileno opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

[00100] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que A representa metileno substituído opcionalmente por um ou mais F (isto é, -CF_2-, -CHF- ou, particularmente, -CH_2-).

[00101] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros (por exemplo, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halo, -CN, $-NR^{a9}R^{a10}$, $-C(O)NR^{a11}R^{a12}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou em que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor, em que R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} são, conforme definido no presente documento.

[00102] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila ou imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila) ou tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila)) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halo,-CN, $-NR^{a9}R^{a10}$, $-C(O)NR^{a11}R^{a12}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou em que os dois últimos grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor, em que R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} são conforme definido no presente documento.

[00103] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila)) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de halo, -CN, $-NR^{a9}R^{a10}$, $-C(O)NR^{a11}R^{a12}$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi ou em que os dois últimos grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor, em que R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} são conforme definidos no presente documento.

[00104] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um) grupos selecionados a partir de halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou -N(C_{1-4}alquila)(C_{1-4}alquila), em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor.

[00105] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio (por exemplo um a três átomos de nitrogênio, tal como um ou dois átomos de nitrogênio).

[00106] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros selecionado de piridinila, piridazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolilo e tiadiazolila, em que cada grupo heteroarila com 5 a 6 membros, substituído opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo, metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo, metoxi) ou grupos -N(C_{1-2} alquila)(C_{1-2} alquila) (por exemplo, -NMe_2), em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor.

[00107] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros selecionado de piridinila, piridazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolilo e tiadiazolila, em que cada grupo heteroarila com 5 a 6 membros, substituído opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo, metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo, metoxi) ou grupos -N(C_{1-2} alquila)(C_{1-2} alquila) (por exemplo, -NMe_2).

[00108] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros selecionado de piridinila (por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila), piridazinila (por exemplo, piridazin-3-ila, piridazin-4-ila, piridazin-5-ila ou piridazina-6-ila), pirimidinila (por exemplo, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila ou pirimidin-5-ila), piridazinila (por exemplo, piridazin-2-ila ou piridazin-3-ila), triazinila (por exemplo, triazin-2-ila), pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada um tem grupo heteroarila com 5 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo, metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo, metóxi) ou grupos -N(C_{1-2} alquila)(C_{1-2} alquila) (por exemplo, -NMe_2) grupos, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor.

[00109] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros selecionado de piridinila (por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila), piridazinila (por exemplo, piridazin-3-ila, piridazin-4-ila, piridazin-5-ila ou piridazina-6-ila), pirimidinila (por exemplo, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila ou pirimidin-5-ila), piridazinila (por exemplo, piridazin-2-ila ou piridazin-3-ila), triazinila (por exemplo, triazin-2-il)pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo metila), C_{1-2} alcóxi (por exemplo, metóxi) ou grupos -N(C_{1-2} alquila)(C_{1-2} alquila) (por exemplo -NMe_2) grupos.

[00110] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado

de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila ou imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo ou C_{1-2} alquila (por exemplo metila), em que os grupos C_{1-2} alquila são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor.

[00111] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo ou C_{1-2} alquila (por exemplo, metila).

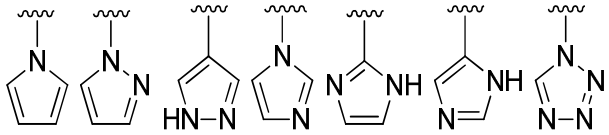
[00112] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionados a partir de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, metila ou etila, em que cada grupo metila ou etila é opcionalmente substituído por um ou mais F (por exemplo, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ ou $-CH_2CF_3$).

[00113] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou

mais (por exemplo, um) grupo flúor, metila ou etila, em que cada grupo metila ou etila é opcionalmente substituído por um ou mais F (por exemplo, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ ou $-CH_2CF_3$).

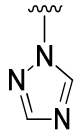
[00114] Os compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila).

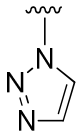
[00115] Para evitar dúvidas, os termos pirrol-1-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila e tetrazol-1-ila, respectivamente se referem aos seguintes substituintes



em que 〰 indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

[00116] O termo triazolila pode se referir a um substituinte 1,2,4-triazol ou um substituinte 1,2,3-triazol (por exemplo, um substituinte 1,2,4-triazol). De modo semelhante, o termo triazol-1-ila pode se referir a um substituinte 1,2,4-triazol-1-ila ou 1,2,3-triazol-1-ila, conforme mostrado abaixo.

 1,2,4-triazol-1-ila,

 1,2,3-triazol-1-ila,

em que 〰 indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

[00117] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que e R^3 representa pirrol-1-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila ou 1,2,4-triazol-1-ila, em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor, metila ou grupos etila, em que os dois últimos grupos são

substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ ou $-CH_2CF_3$).

[00118] Os compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa pirrol-1-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila, 4-etilpirazol-1-ila, 4-fluoroopirazol-1-ila, 1-etilpirazol-4-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila, 4-metilimidazol-1-ila, 5-metilimidazol-4-ila, 4-fluorooimidazol-1-ila, 4-difluorometilimidazol-1-ila ou 1,2,4-triazol-1-ila.

[00119] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa pirazol-1-ila ou imidazol-1-ila, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor (por exemplo, 4-fluoropirazol-1-ila, 4-fluoroimidazol-1-ila).

[00120] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa pirazol-1-ila, imidazol-1-ila ou 1,2,4-triazol-1-ila.

[00121] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^3 representa pirazolila (por exemplo, pirazol-4-ila ou, de preferência, pirazol-1-ila), em que os grupos pirazolila são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor.

[00122] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais X representa $-CH_2-$, -NH-, -O-, -S- ou uma ligação direta.

[00123] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais X representa $-CH_2-$, -NH-, -O- ou uma ligação direta.

[00124] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais X representa -O-, -S- ou uma ligação direta.

[00125] Os compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais X representa -O- ou uma ligação direta (particularmente -O-).

[00126] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles em que quando X representa -C(R^5)R^6-, R^5 e R^6 e representam, cada um independentemente, H ou metila (isto é, X representa -C(CH_3)$_2$-, -C(CH_3)H- ou, particularmente, -CH_2-).

[00127] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que quando X representa -N(R^7)-, R^7 representa metila ou H (isto é, X representa -N(CH_3)- ou particularmente, -NH-).

[00128] Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} representam cada um independentemente H ou C_{1-2} alquila, em que os grupos C_{1-2} alquila são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor; ou

[00129] R^{a1} e R^{a2}, R^{a3} e R^{a4}, R^{a5} e R^{a6}, R^{a7} e R^{a8}, R^{a9} e R^{a10} e R^{a11} e R^{a12} podem ser independentemente unidos para formar, junto do átomo ao qual estão fixados, um anel heterociclila com 4 a 7 membros, sendo que o anel heterociclila contém opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado a partir N, O e S (por exemplo, N ou O).

[00130] Os compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} representam cada um independentemente H ou C_{1-2} alquila, em que os grupos C_{1-2} alquila são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor.

[00131] Os compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi, em que os dois últimos grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor; dentre os quais tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente

substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor;

R^2 representa flúor, cloro, bromo, hidroxi, C_{1-3} alquila ou C_{1-3} alcóxi, em que os últimos dois grupos são, cada um, substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, propila, iso-propila, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2CF_3$, -OMe, -OEt, -OPr, -OiPr, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -OCH_2CF_3, -$OCH_2CH_2CF_3$);

n representa 0 ou 1 (em particular 0) e, quando n representa 1, R^2 está localizado, de preferência, na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de ligação do anel fenila ao grupo X;

Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, -$C(R^4)$-;

Cada grupo R^4 representa independentemente H, cloro, bromo, C_{1-2} alquila (por exemplo metila) ou C_{1-2} alcóxi (por exemplo metóxi), em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, -CF_3, -CHF_2, CH_2F, -CH_2CF_3-Ometila, -Oetila, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F ou -OCH_2CF_3 (particularmente, metila ou -Ometila));

A representa -O- ou C_{1-2} alquileno, -metilenoO-, -Ometileno-, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais átomos de flúor por grupos alquila C_{1-2} (por exemplo, grupos metila);

R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos flúor, cloro, bromo ou C_{1-2} alquila (por exemplo, metila);

X representa -CH_2-, -NH-, -O-, -S- ou uma ligação direta.

[00132] Compostos adicionais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituído por um

ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de flúor, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, -CF_3, -OCF_3 ou metilenodióxi; tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila (por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila);

R^2 representa C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, dentre os quais cada grupo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CH_2CF_3, -OMe, -OEt, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -OCH_2CF_3);

n representa 0 ou 1 (em particular 0) e, quando n representa 1, R^2 está localizado, de preferência, na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de ligação do anel fenila ao grupo X;

um dentre Q^1, Q^2 e Q^3 representa -N-, e os outros representam -$C(R^4)$-; ou Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, -$C(R^4)$-;

um grupo R^4 representa cloro, bromo, C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, -CF_3, -CHF_2, CH_2F, -CH_2CF_3 -Ometila, -Oetila, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F or -OCH_2CF_3 (particularmente metila ou -Ometila)), e os grupos R^4 restantes representam H; ou todos os grupos R^4 representam H;

A representa uma ligação direta, -CH_2-,-OCH_2- ou -$OCH_2C(O)$-, em que os últimos três grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, não substituídos);

R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado

de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupo flúor, metila ou etila, em que cada grupo metila ou etila é opcionalmente substituído por um ou mais F (por exemplo, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ ou $-CH_2CF_3$);

X representa -O-, -S- ou uma ligação direta.

[00133] Compostos adicionais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que;

R^1 representa metila; ou, de preferência, fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de metila, metóxi, cloro, flúor e $-OCF_3$ e metilenodióxi;

R^2 representa flúor, cloro ou C_{1-2}alquila (metila ou, em particular, etila);

n representa 0 ou 1 (em particular, 0) e, quando n representa 1, R^2 está localizado, de preferência, na posição para (isto é, posição 4) em relação ao ponto de ligação do anel fenila ao grupo X;

Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, $-C(R^4)-$;

um grupo R^4 representa cloro, bromo, C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos flúor (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F, $-CH_2CF_3$ -Ometila, -Oetila, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$ ou $-OCH_2CF_3$ (particularmente metila ou -Ometila)), e os grupos R^4 restantes representam H; ou, de preferência, todos os grupos R^4 representam H;

A representa uma ligação direta, $-CH_2-$ ou $-OCH_2-$ em que os últimos dois grupos são substituídos opcionalmente por um ou mais grupos de flúor (por exemplo, não substituídos);

R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado

de pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila) (de preferência pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila, pirazol-4-il) ou imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila), com mais preferência, pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila)), em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupo flúor, metila ou etila, em que cada grupo metila ou o grupo etila é opcionalmente substituído por um ou mais F (por exemplo, metila, etila, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ ou $-CH_2CF_3$);

X representa -O- ou uma ligação direta (particularmente, -O-).

USOS MÉDICOS

[00134] Conforme indicado no presente documento, os compostos da invenção e, portanto, composições e kits que os compreendem, são úteis como produtos farmacêuticos.

[00135] Embora os compostos da invenção possam ter atividade farmacológica como tal, podem existir ou podem ser preparados alguns derivados farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, "protegidos") de compostos da invenção que podem não possuir tal atividade, porém podem ser administrados por via parenteral ou oral e, posteriormente, ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, desde que tal atividade seja apreciavelmente inferior à dos compostos ativos para os quais são metabolizados) podem, portanto, ser descritos como "pró-fármacos" de compostos da invenção.

[00136] Conforme usado no presente documento, as referências a pró-fármacos incluirão compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade detectável experimentalmente, dentro de um tempo predeterminado, após administração enteral (por exemplo, oral) ou parenteral.

Todos os pró-fármacos dos compostos da invenção estão incluídos no âmbito da invenção.

[00137] Além disso, determinados compostos da invenção podem possuir nenhuma ou mínima atividade farmacológica como tal, porém podem ser administrados por via parenteral ou oral e, posteriormente, podem ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que possuem atividade farmacológica como tal. Tais compostos (que também incluem compostos que podem possuir alguma atividade farmacológica, porém essa atividade é evidentemente inferior à dos compostos ativos da invenção para os quais são metabolizados), também podem ser descritos como "pró-fármacos".

[00138] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção são, portanto, úteis devido ao fato de que possuem atividade farmacológica e/ou são metabolizados no corpo após administração oral ou parentérica para formar compostos que possuem atividade farmacológica.

[00139] Conforme descrito no presente documento, os compostos da invenção podem ser particularmente úteis no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos. Devido a seu modo de ação, os compostos da invenção podem ter utilidade particular no tratamento contra tais doenças em pacientes com a mutação Val66Met no gene do BDNF.

[00140] Os compostos da invenção também podem ter utilidade particular no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos em pacientes com outras variações genéticas, incluindo deleções, que afetam direta ou indiretamente o gene do BDNF. Por exemplo, os compostos da invenção podem ter utilidade particular no tratamento contra doenças em pacientes com o alelo C menor rs12291063, que é conhecido por estar associado a uma expressão de BDNF mais baixa e/ou em pacientes com deleções associadas à síndrome WAGR, como as deleções no cromossomo 11.

[00141] Consequentemente, em modalidades particulares da invenção, são fornecidos os compostos da invenção para uso no tratamento contra as doenças descritas no presente documento em um paciente com a mutação Val66Met no gene do BDNF e/ou em um paciente com alelo C menor rs12291063 e/ou em um paciente com as deleções genéticas associadas à síndrome WAGR.

[00142] A pessoa versada na técnica compreenderá que os fatores tróficos se referem a uma classe de moléculas que promovem o crescimento e a manutenção dos tecidos celulares. As neurotrofinas podem ser entendidas como se referindo a uma classe de moléculas associadas à promoção do crescimento e da sobrevivência dos neurônios que também são denominados de fatores neurotróficos. Exemplos de neurotrofinas incluem NGF, BDNF, NT3 e NT4/5. Outros fatores tróficos incluem o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e fatores neurotróficos derivados da linha de células gliais, como fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), neurturina (NRTN), artemina (ARTN) e persefina (PSPN).

[00143] Conforme usado no presente documento, a frase doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e outros fatores tróficos pode ser entendida como indicando doenças e distúrbios que envolvem sinalização reduzida de fatores tróficos, como aqueles listados acima. Tais distúrbios podem ser tratados por meio da modulação positiva de receptores de neurotrofina, tais como TrKA, TrKB e TrkC, e/ou sinalização dos mesmos, e receptor de tirosina quinases, como FGFR1 e IGF1R, e/ou sinalização dos mesmos e/ou modulação positiva de outros receptores de fator trófico.

[00144] A mutação Val66Met no gene do BDNF se refere a um polimorfismo de nucleotídeo único comum no gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), resultando em uma substituição de metionina (Met) por valina (Val) no códon 66 (Val66Met).

[00145] A pessoa versada na técnica compreenderá que as referências ao tratamento contra uma afecção particular (ou, de modo semelhante, ao tratamento contra essa afecção) terão seus significados normais no campo da medicina. Em particular, os termos podem se referir a alcançar uma redução na gravidade e/ou frequência de ocorrência de um ou mais sintomas clínicos associados à afecção, conforme julgado por um médico que atende um paciente que tem ou é suscetível a tais sintomas. Por exemplo, no caso da doença de Alzheimer, o termo pode se referir à obtenção de um aprimoramento na cognição do paciente a ser tratado.

[00146] Conforme usado no presente documento, o termo prevenção (e, de modo semelhante, prevenção) incluirá referências à profilaxia da doença ou distúrbio (e vice-versa). Desse modo, as referências à prevenção também podem ser referências à profilaxia e vice-versa. Em particular, tais termos podem se referir a alcançar uma redução (por exemplo, pelo menos uma redução de 10%, tal como pelo menos uma redução de 20%, 30% ou 40%, por exemplo, pelo menos uma redução de 50%) na probabilidade de paciente (ou indivíduo saudável) desenvolvendo a condição (que pode ser entendida como significando que a afecção do paciente muda de modo que o paciente seja diagnosticado por um médico como tendo, por exemplo, necessitando de tratamento para, a doença ou distúrbio relevante).

[00147] Conforme usado no presente documento, as referências a um paciente (ou a pacientes) se referem a um indivíduo vivo que é tratado, incluindo pacientes mamíferos (por exemplo, seres humanos).

[00148] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica compreenderá que tal tratamento ou prevenção será realizado em um paciente (ou indivíduo) com necessidade do mesmo. A necessidade de um paciente (ou indivíduo) para tal tratamento ou prevenção pode ser avaliada pelas pessoas versadas na técnica com o uso de técnicas de rotina.

[00149] Conforme usado no presente documento, os termos doença e

distúrbio (e, de modo semelhante, os termos condição, doença, problema médico e semelhantes) podem ser usados de maneira intercambiável.

[00150] Os compostos da invenção são moduladores de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC, e/ou sinalização dos mesmos e de receptor de tirosina quinases, tais como FGFR1 e IGF1R, e/ou sua sinalização. Acredita-se que os compostos têm uma potência aprimorada para a modulação de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC, e/ou sinalização dos mesmos e de receptor de tirosina quinases, tais como FGFR1 e IGF1R, e/ou sua sinalização. Acredita-se que os compostos da invenção teriam um potencial reduzido para efeitos colaterais associados a agonistas convencionais para TrkA e TrkB.

[00151] Outra indicação inclui um ambiente no qual há uma meta para aumentar a plasticidade do sistema nervoso, tal como durante a reabilitação ou aquisição de uma nova habilidade física ou intelectual aprendida. Além disso, também inclui a facilitação da sobrevivência neuronal ou não neuronal ou de células-tronco ou promoção da função neural tratando-se uma célula neural ou não neuronal ou células-tronco com um composto da invenção que tem a capacidade para ter um efeito modulador positivo, direta ou indiretamente, sobre a sinalização mediada pelos receptores de TrkA, TrkB e TrkC, opcionalmente em combinação com um efeito modulador, direta ou indiretamente, sobre a sinalização mediada por receptores de tirosina quinases, tais como o receptor IGF1R e/ou FGFR1.

[00152] A invenção se refere aos compostos da invenção e a sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, conforme definido acima, para uso em medicina (por exemplo, medicina humana). Sem se ater a nenhuma teoria em relação ao modo de ação dos compostos definidos acima, acredita-se que os compostos podem ser usados para o tratamento e/ou prevenção das doenças mencionadas no presente documento.

[00153] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser

tratadas pelos compostos da invenção incluem doença de Alzheimer, depressão, doença de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência por corpos de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, declínio cognitivo leve, lesões cerebrais (incluindo lesões cerebrais traumáticas), derrame, outras doenças demenciais, doenças do neurônio motor, doença de Pick, lesão da medula espinhal, lesão por isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, Doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (incluindo complicações da mesma, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão), regeneração de tecidos, função motora, lesão de nervo, perda de audição, cegueira, doenças oculares posteriores, doença ocular seca, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular elevada (IOP), retinite pigmentosa, transtornos de estresse pós-traumático, síndrome WAGR, doenças do trato olfatório, declínio olfatório, disfunção olfatória, ansiedade, síndrome do X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, transtornos alimentares, transtorno bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono e constipação (incluindo, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioides).

[00154] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser tratadas pelos compostos da invenção incluem doença de Alzheimer, depressão, doença de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência por corpos de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, declínio cognitivo leve, lesões cerebrais (incluindo lesões cerebrais traumáticas), derrame, outras doenças demenciais, doenças do neurônio motor, doença de Pick, lesão da medula espinhal, lesão por isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, obesidade, síndrome

metabólica, diabetes, Doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (incluindo complicações da mesma, tais como osteoporose e diabetes induzida por osteoporose), distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão), regeneração de tecidos, função motora, lesão de nervo, perda de audição (incluindo perda de audição congênita ou adquirida), cegueira, doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores doença ocular seca, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular elevada (IOP), retinite pigmentosa, transtornos de estresse pós-traumático, síndrome WAGR, síndrome de Prader-Willi, doenças do trato olfatório, declínio olfatório, disfunção olfatória, ansiedade, síndrome do X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, transtornos alimentares, transtorno bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono e constipação (incluindo, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioides).

[00155] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser tratadas pelos compostos da invenção incluem doença de Alzheimer, depressão, doença de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência por corpos de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, declínio cognitivo leve, lesões cerebrais (incluindo lesões cerebrais traumáticas), derrame, outras doenças demenciais, doenças do neurônio motor, doença de Pick, lesão da medula espinhal, lesão por isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, Doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (incluindo complicações da mesma, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão), regeneração de tecidos, função motora, lesão de nervo, perda de audição, cegueira, doenças oculares posteriores, doença ocular seca, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão

intraocular elevada (IOP), retinite pigmentosa, transtornos de estresse pós-traumático, síndrome WAGR, doenças do trato olfatório, declínio olfatório, disfunção olfatória, ansiedade, síndrome do X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, transtornos alimentares, transtorno bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich e síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono.

[00156] Conforme usado no presente documento, o sintagma "outros distúrbios parkinsonianos" pode ser entendido como se referindo a distúrbios que têm sintomas semelhantes à doença de Parkinson, como bradicinesia, tremores e instabilidade postural. Exemplos de tais distúrbios incluem paralisia supranuclear progressiva (PSP), atrofia de múltiplos sistemas (MSA) e degeneração corticobasal (CBD).

[00157] O sintagma "outras tauopatias" pode ser entendido como se referindo a doenças neurodegenerativas diferentes da doença de Alzheimer que estão associadas ao dobramento patológico incorreto da proteína tau no cérebro. Exemplos de tais distúrbios incluem tauopatia primária relacionada à idade, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, degeneração corticobasal e parkinsonismo pós-encefalítico. As pessoas versadas na técnica entenderão que determinados distúrbios, tais como paralisia supranuclear progressiva, podem ser descritos como distúrbio parkinsoniano e tauopatia.

[00158] A frase "outras doenças demenciais" pode ser entendida como incluindo demência vascular, demência vascular mista, demência incidente, demência pós-operatória, demência pré-senil, demência associada à doença de Parkinson e demência devido à infecção por HIV. A paralisia supranuclear progressiva e a degeneração corticobasal também podem ser classificadas como distúrbios demenciais.

[00159] As doenças dos neurônios motores incluem esclerose lateral amiotrófica (ALS), paraplegia espástica hereditária (HSP), esclerose lateral

primária (PLS), atrofia muscular progressiva (PMA), paralisia bulbar progressiva (PBP) e paralisia pseudobulbar.

[00160] A disfunção cognitiva pode ser entendida como se referindo à redução das habilidades cognitivas em um paciente, incluindo redução da capacidade de aprendizagem, perda de memória, percepção e resolução de problemas. A disfunção cognitiva está associada a uma série de condições, tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e esquizofrenia. Consequentemente, em modalidades particulares, os compostos da invenção podem ser usados no tratamento contra disfunção cognitiva na doença de Alzheimer, doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal ou esquizofrenia. A disfunção cognitiva também inclui disfunção cognitiva pós-operatória e cognição prejudicada associada ao parto prematuro.

[00161] De modo semelhante, em outras modalidades particulares, os compostos da invenção podem ser usados para aprimorar a cognição em um paciente com doença de Alzheimer, doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal ou esquizofrenia. Conforme usado no presente documento, o sintagma "aprimorar a cognição" pode ser entendido como indicando o aumento da aprendizagem, memória, percepção e/ou capacidade de resolução de problemas de um paciente. O aprimoramento da cognição também pode se referir a desacelerar ou interromper a taxa de declínio da cognição em um paciente que sofre de disfunção cognitiva (por exemplo, associado aos distúrbios listados acima).

[00162] A função cognitiva pode ser avaliada com o uso de testes padrão conhecidos pelas pessoas versadas na técnica. Exemplos de tais testes incluem o teste de subescala da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-COG), o Miniexame do Estado Mental (MMSE), a Classificação Clínica de Demência (CDR), a Classificação Clínica de Demência-Soma de Caixas (CDR-SB), a Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer - Composto Cognitivo Pré-

clínico de Alzheimer e (ADCS-PACC) e o teste de Bateria Repetível para a Avaliação do Status Neuropsicológico (RBANS).

[00163] Conforme usado no presente documento, "distúrbios alimentares" podem ser entendidos como incluindo hiperfagia, anorexia nervosa, restrição de anorexia nervosa e bulimia nervosa.

[00164] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas a partir do grupo que compreende ou contém doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios nos quais o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfica, tal como doenças desmielinizantes incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão no cérebro incluindo lesão cerebral traumática, declínio cognitivo leve, distúrbios de demência (incluindo demência de origem vascular e degenerativa, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva em esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo distúrbios associados, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação com trânsito lento e constipação induzida por opioide.

[00165] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são

fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas a partir do grupo que compreende ou contém doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios nos quais o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfica, tal como doenças desmielinizantes incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão no cérebro incluindo lesão cerebral traumática, declínio cognitivo leve, distúrbios de demência (incluindo demência de origem vascular e degenerativa, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva em esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo distúrbios associados, tais como osteoporose (osteoporose induzida por diabete), distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação com trânsito lento e constipação induzida por opioide.

[00166] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas a partir do grupo que compreende ou contém doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor,

síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios nos quais o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfica, tal como doenças desmielinizantes incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão no cérebro incluindo lesão cerebral traumática, declínio cognitivo leve, distúrbios de demência (incluindo demência de origem vascular e degenerativa, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva em esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo distúrbios associados, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia e ansiedade.

[00167] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças de Parkinson, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença do neurônio motor, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

[00168] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças de Parkinson, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença do neurônio motor, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, neuropatia diabética e síndrome de Rett.

[00169] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é

selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças de Parkinson, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença do neurônio motor, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes e síndrome de Rett. O tratamento desse grupo de distúrbios pode ser particularmente eficaz em pacientes com a mutação Val66Met no gene do BDNF.

[00170] Em modalidades ainda mais específicas, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é um distúrbio ocular.

[00171] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é um distúrbio ocular selecionado a partir do grupo que consiste em cegueira, doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores, doenças do olho seco, ceratite neurotrófica, glaucoma, alta pressão intraocular e retinite pigmentosa. Mais particularmente, o distúrbio ocular é selecionado a partir do grupo que consiste em doença do olho seco, ceratite neurotrófica e glaucoma.

[00172] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

[00173] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética e síndrome de Rett.

[00174] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de

Parkinson, disfunção cognitiva, depressão e síndrome de Rett.

[00175] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção da doença de Alzheimer, demência por corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e/ou outros distúrbios parkinsonianos.

[00176] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção da doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva na esquizofrenia, síndrome de Rett e/ou depressão.

[00177] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de doença de Alzheimer.

[00178] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de depressão.

[00179] Uma outra modalidade da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença em que o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfico, tal como doenças desmielinizantes.

[00180] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de esclerose múltipla.

[00181] Uma outra modalidade da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção da síndrome de Rett.

[00182] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no

tratamento e/ou prevenção de lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia e/ou lesão no cérebro incluindo lesão cerebral traumática.

[00183] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de declínio cognitivo leve, distúrbios de demência (incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, demência pós-operatória) e/ou disfunção cognitiva na esquizofrenia.

[00184] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo complicações da mesma, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, osteoporose induzida por diabetes, doença do neurônio motor, lesão de nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, síndrome WAGR, síndrome de Prader Willi e/ou dor.

[00185] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo complicações da mesma, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00186] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto

da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de depressão, esquizofrenia e/ou ansiedade.

[00187] Outra modalidade se refere a um uso de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento e/ou prevenção de uma doença em que os moduladores de receptores neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC, e/ou a sinalização dos mesmos e os receptores de torisina quinases, tais como FGFR1 e IGF1R, e/ou a sinalização dos mesmos são benéficos, tais como para o tratamento e/ou prevenção de doenças não neurológicas e neurológicas, incluindo uma ou mais dentre as condições mencionadas anteriormente no presente documento.

[00188] A invenção se refere, também, ao uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma doença em que moduladores de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC e/ou sua sinalização e receptor de tirosina quinases, como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização, são benéficos, como no tratamento e/ou prevenção de doenças não neurológicas e neurológicas.

[00189] Uma modalidade se refere ao uso de um composto da invenção (por exemplo, na fabricação de um medicamento farmacêutico) para uso em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma ou mais doenças mencionadas anteriormente no presente documento que compreende administrar a um mamífero, tal como um ser humano, com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00190] Outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, Síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e/ou outros distúrbios parkinsonianos.

[00191] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Disfunção Cognitiva em Esquizofrenia, Síndrome de Rett e/ou Depressão.

[00192] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma doença em que o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfico, como doenças desmielinizantes, como esclerose múltipla.

[00193] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia e/ou lesão no cérebro, incluindo lesão cerebral traumática.

[00194] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar ou prevenir constipação, particularmente, constipação em doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioide.

[00195] Outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de declínio cognitivo leve, distúrbios de demência (incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada a Doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e/ou disfunção cognitiva na esquizofrenia.

[00196] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método de tratamento contra obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo suas complicações, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, osteoporose induzida por diabetes, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por

trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00197] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método de tratamento, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética, incluindo suas complicações, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00198] Ainda outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de depressão, esquizofrenia e/ou ansiedade.

[00199] Conforme descrito acima, o tratamento dos distúrbios descritos no presente documento com os compostos da invenção pode ser particularmente eficaz em pacientes com a mutação Val66Met no gene do BDNF. Por conseguinte, em modalidades particulares, o tratamento dos distúrbios caracterizados pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, conforme definido no presente documento (incluindo as várias modalidades descritas no presente documento), é em um paciente com a mutação Val66Met no gene do BDNF.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00200] Conforme descrito no presente documento, os compostos da invenção são úteis como produtos farmacêuticos. Esses compostos podem ser administrados sozinhos ou podem ser administrados por meio de composições/formulações farmacêuticas conhecidas.

[00201] Em um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente

aceitável, tal como um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento contra uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos (incluindo as várias doenças e distúrbios listados no presente documento), opcionalmente em um paciente com a mutação Val66Met no gene do BDNF.

[00202] Conforme usado no presente documento, o termo excipientes farmaceuticamente aceitáveis inclui referências a veículos, adjuvantes, carreadores, diluentes, agentes de ajuste e tamponamento de pH, agentes de ajuste de tonicidade, estabilizadores, agentes umectantes e semelhantes. Em particular, tais excipientes podem incluir adjuvantes, diluentes ou carreadores.

[00203] A pessoa versada na técnica compreenderá que os compostos da invenção podem atuar sistemicamente e/ou localmente (isto é, em um local específico) e podem, portanto, ser administrados de acordo com o uso de técnicas adequadas conhecidas pelas pessoas versadas na técnica.

[00204] As pessoas versadas na técnica entenderão que os compostos e composições, conforme descritos no presente documento, serão normalmente administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, brônquica, sublingual, intranasal, tópica (incluindo administração tópica aos olhos), por qualquer outra via parenteral ou por inalação, em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável.

[00205] Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritos, por exemplo, em "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. Para preparar composições farmacêuticas a partir dos compostos da invenção, os veículos inertes farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, pílulas e supositórios.

[00206] As composições farmacêuticas descritas no presente documento incluirão formulações na forma de comprimidos, cápsulas ou elixires para

administração oral, supositórios para administração retal, soluções estéreis ou suspensões para administração parenteral ou intramuscular e semelhantes. Alternativamente, particularmente quando tais compostos da invenção atuam localmente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração tópica. Em particular, os compostos podem ser formulados para entrega local ao SNC, por exemplo, na forma de líquido cefalorraquidiano artificial (LCR).

[00207] Desse modo, em modalidades particulares, a composição farmacêutica é fornecida em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável, incluindo comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas por via oral ou por injeção, supositórios, cremes, géis, espumas, inalantes (por exemplo, para serem aplicados por via intranasal) ou formas adequadas para administração tópica. Para evitar dúvidas, em tais modalidades, os compostos da invenção podem estar presentes como um sólido (por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, como na forma de micelas.

[00208] Assim, os compostos da presente invenção e as composições que os compreendem podem ser administrados por via oral, parenteral, bucal, vaginal, retal, por inalação, por insuflação, sublingual, intramuscular, subcutânea, tópica (incluindo administração tópica aos olhos), por via intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular e por meio de injeção nas articulações.

[00209] Dependendo do modo de administração, as composições farmacêuticas compreenderão, de preferência, de 0,05 a 99% em peso (por cento em peso), com mais preferência, de 0,05 a 80% em peso, ainda com mais preferência, de 0,10 a 70% em peso, e ainda com mais preferência, de 0,10 a 50% em peso, de um composto da invenção (calculado como uma forma de não sal), em que todas as porcentagens em peso se baseiam na composição total.

[00210] Dependendo, por exemplo, da potência e das características

físicas do composto da invenção (ou seja, ingrediente ativo), as formulações farmacêuticas que podem ser mencionadas incluem aquelas em que o ingrediente ativo está presente em uma quantidade que é de pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Ou seja, a razão entre ingrediente ativo e os outros componentes (ou seja, a adição de adjuvante, diluente e carreador) da composição farmacêutica é de pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) por peso.

[00211] A quantidade do composto a ser administrada variará de acordo com o paciente que será tratado e variará de aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por dia. Por exemplo, as dosagens podem ser facilmente determinadas pelas pessoas versadas na técnica a partir da presente divulgação e do conhecimento na técnica. Dito isso, a pessoa versada na técnica pode determinar prontamente a quantidade do composto e de aditivos opcionais, veículos e/ou carreador em composições e a ser administrado em usos ou métodos da invenção.

[00212] Além disso, em particular, a pessoa versada na técnica compreenderá que os compostos da invenção podem ser administrados (por exemplo, como formulações conforme descrito anteriormente no presente documento) em doses variáveis, sendo as doses adequadas prontamente determinadas por uma pessoa versada na técnica. As dosagens orais, pulmonares e tópicas (e subcutâneas, embora essas dosagens possam ser relativamente mais baixas) podem variar entre aproximadamente 0,01 µg/kg de peso corporal por dia (µg/kg/dia) a aproximadamente 14 mg/kg/dia, de preferência aproximadamente 0,01 µg/kg/dia a aproximadamente 10 mg/kg/dia e, com mais preferência, aproximadamente 0,1 µg/kg/dia a aproximadamente 5,0 mg/kg/dia. Por exemplo, quando administrado por via oral, o tratamento com tais compostos pode compreender a administração de formulações que contêm tipicamente entre aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 1.000 mg, por exemplo, entre aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 500 mg

ou entre 1 µg a aproximadamente 100 mg (por exemplo, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 80 mg) do ingrediente ativo (ou ingredientes ativos). Quando administradas por via intravenosa, as doses mais preferenciais variarão de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 µg/kg/hora durante a infusão de taxa constante. Vantajosamente, o tratamento pode compreender a administração de tais compostos e composições em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia (por exemplo, duas vezes ao dia com referência às doses descritas no presente documento, tais como uma dose de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia).

[00213] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica (por exemplo, o médico) poderá determinar a dosagem real que será mais adequada para um paciente individual, que provavelmente variará de acordo com a via de administração, o tipo de formulação, o tipo e a gravidade da afecção a ser tratada, outro medicamento que o paciente possa estar tomando, assim como a espécie, idade, peso, tamanho, sexo, dieta, função renal, função hepática, condição física geral, fatores genéticos e resposta do paciente específico a ser tratado. Embora as dosagens acima mencionadas sejam exemplificativas do caso médio, pode haver, é claro, casos individuais em que faixas de dosagem mais altas ou mais baixas são merecidas, e tais doses estão dentro do escopo da invenção.

[00214] Desse modo, em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de uma composição farmacêutica, conforme definido acima, em terapia ou para o tratamento e/ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

COMBINAÇÕES E KITS DE PEÇAS

[00215] O tratamento e/ou prevenção de doenças do sistema nervoso e patologias relacionadas definidas no presente documento podem compreender a administração de um composto da invenção como uma terapia única ou pode

envolver, além do composto da invenção, tratamento conjunto com terapia convencional de valor no tratamento contra uma ou mais afecções de doença citadas no presente documento. Essa terapia convencional pode incluir um ou mais agentes, tais como inibidores da acetil colinesterase, agentes anti-inflamatórios, agentes cognitivos e/ou intensificadores da memória, agentes antipsicóticos atípicos, agonistas da dopamina e/ou L-DOPA.

[00216] Tal tratamento conjunto e/ou prevenção pode ser alcançado por meio da dosagem simultânea, sequencial ou separada dos compostos individuais da invenção ou agentes adicionais do tratamento e/ou prevenção. Tais produtos de combinação empregam os compostos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, da invenção.

[00217] Consequentemente, a pessoa versada na técnica compreenderá que o tratamento com compostos da invenção pode compreender, também, (isto é, ser combinado com) com métodos de tratamento ou de prevenção contra a mesma afecção. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com meios para o tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos (tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva e depressão conforme descrito no presente documento, por exemplo, doença de Alzheimer), tal como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento contra várias doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos descritos no presente documento e/ou um ou mais métodos físicos usados no tratamento (tal como tratamento através de cirurgia), conforme conhecido pelas pessoas versadas na técnica.

[00218] Conforme descrito no presente documento, os compostos da invenção também podem ser combinados com um ou mais outros (isto é, diferentes) agentes terapêuticos (isto é, agentes que não são compostos da invenção) que são úteis no tratamento e/ou prevenção contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores

tróficos. Tais produtos de combinação que fornecem a administração de um composto da invenção em conjunto com um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser apresentados como formulações separadas, em que pelo menos uma dessas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos um compreende o outro agente terapêutico, ou pode ser apresentado (isto é, formulado) como uma preparação combinada (isto é, apresentado como uma formulação única incluindo um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos).

[00219] Desse modo, de acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um produto de combinação que compreende:

(I) um composto da invenção, conforme definido anteriormente, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(II) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou na presença de uma doença caracterizada pelo fato de que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos,

em que cada um dos componentes (I) e (II) é formulado em mistura por adição, opcionalmente com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um diluente ou carreador adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[00220] De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, formulados juntos na mistura por adição, opcionalmente com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um diluente adjuvante ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[00221] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um

kit de peças que compreende:

(a) uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, conforme definido anteriormente, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, formulado em mistura, opcionalmente com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um diluente adjuvante ou carreador farmaceuticamente aceitável; e

(b) uma composição farmacêutica que compreende um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou prevenção contra uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, formulados em mistura, opcionalmente com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um diluente adjuvante ou carreador farmaceuticamente aceitável,

sendo que os componentes (a) e (b) são fornecidos, cada um, em uma forma que é adequada para administração em combinação com outro.

[00222] Em relação aos kits de peças, conforme descrito no presente documento, por "administração em conjunto com" (e de modo semelhante “administrado(a) em conjunto com"), está incluído o fato de que as respectivas formulações são administradas, sequencial, separada ou simultaneamente, como parte de uma intervenção médica direcionada ao tratamento contra a condição relevante.

[00223] Dito isso, em relação à presente invenção, o termo "administração em conjunto com" (e de modo semelhante "administrado em conjunto com") inclui que os dois ingredientes ativos são administrados (opcionalmente repetidamente) juntos ou suficientemente próximos no tempo, para permitir um efeito benéfico para o paciente, que é maior, ao longo do curso do tratamento e/ou prevenção contra afecção relevante, do que se qualquer agente for administrado (opcionalmente repetidamente) sozinho, na ausência do outro componente, ao longo do mesmo curso de tratamento e/ou prevenção. A determinação de se uma combinação fornece um maior efeito benéfico em

relação a, e ao longo do curso de, tratamento ou prevenção de uma condição particular dependerá da condição a ser tratada ou prevenida, porém pode ser alcançada rotineiramente pelas pessoas versadas na técnica.

[00224] Além disso, no contexto da presente invenção, o termo "em conjunto com" inclui o fato de que uma ou outra dentre as duas formulações podem ser administradas (opcionalmente repetidamente) antes, após e/ou durante a administração de outro componente. Quando usados nesse contexto, os termos “administrado(a) simultaneamente" e “administrado(a) durante" incluem casos em que as doses individuais do composto da invenção e do composto adicional para o tratamento contra uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são administradas dentro de 48 horas (por exemplo, dentro de 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos ou 10 minutos) de cada um.

[00225] Outros agentes terapêuticos úteis no tratamento ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos serão bem conhecidos dos versados na técnica. Por exemplo, tais outros agentes terapêuticos podem incluir: inibidores de acetil colinesterase, agentes anti-inflamatórios, agentes de aumento cognitivo, agentes de aumento de memória e agentes antipsicóticos atípicos, agentes antidepressivos, agentes contra Alzheimer, inibidores de beta-secretase, moduladores de gama-secretase, agentes que modificam a função de tau, inibidores da produção de beta-amiloide, anticorpos direcionados à beta-amiloide, anticorpos direcionados a tau, anticorpos direcionados à alfa-sinucleína, agentes contra Parkinson, agentes antidiabetes, agentes antiesclerose múltipla, agentes antiobesidade, agentes usados para o tratamento contra a disfunção auditiva, agentes usados para o tratamento contra a doença ocular, agentes usados para o tratamento contra a disfunção olfatória, agentes usados para o tratamento contra a disfunção gustativa, agentes contra

Huntington, agentes contra síndrome de Rett, agentes de contra derrame. Os agentes terapêuticos particulares que podem ser mencionados incluem inibidores de acetil colinesterase, agentes contra Alzheimer, agentes contra Parkinson, agentes de aumento cognitivo, anticorpos direcionados à beta-amiloide, anticorpos direcionados a tau, anticorpos direcionados à alfa-sinucleína, inibidores de beta-secretase e moduladores da gama-secretase, agentes anticonstipação (tais como laxantes, agonistas da serotonina e ativadores dos canais de cloreto).

PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES

[00226] As composições/formulações farmacêuticas, produtos de combinação e kits, conforme descrito no presente documentos, podem ser preparados de acordo com a prática padrão e/ou farmaceuticamente aceita.

[00227] Desse modo, em um outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, conforme definido anteriormente no presente documento, cujo processo compreende associar um composto da invenção, conforme definido acima, com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[00228] Em outros aspectos da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um produto de combinação ou kit de peças, conforme definido acima, em que o processo compreende associar um composto da invenção, conforme definido acima, ao outro agente terapêutico que é útil no tratamento contra a doença ou distúrbio relevante, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00229] Conforme usado no presente documento, as referências à associação significarão que os dois componentes se tornam adequados para administração em conjunto um com o outro.

[00230] Desse modo, em relação ao processo de preparação de um kit de peças, conforme definido anteriormente no presente documento, “associando-se” dois componentes entre si, inclui-se o fato de que os dois

componentes do kit de peças podem ser:

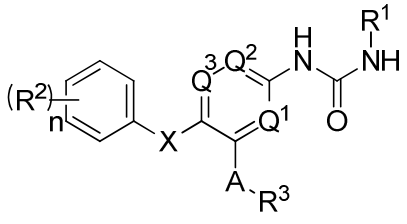
(i) fornecidos como formulações separadas (isto é, independentemente uma da outra), que são unidas subsequentemente para uso em conjunto entre si em terapia de combinação; ou

(ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de um "pacote de combinação" para uso em conjunto um com o outro em terapia de combinação.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[00231] Os compostos da invenção, conforme descrito no presente documentos, podem ser preparados como uma base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável de acordo com técnicas que são bem conhecidas pelas pessoas versadas na técnica, tais como aquelas descritos nos exemplos fornecidos a seguir.

[00232] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um composto da invenção que compreende a etapa de reação de um composto da fórmula II,



(II)

em que R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, A, X e n são conforme definidos anteriormente, com isocianato de etoxicarbonila.

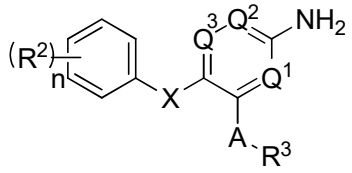
[00233] Essa reação pode ser realizada, por exemplo:

a. em um frasco de micro-ondas vedado em um solvente adequado (tal como tolueno ou bromobenzeno), a uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo); ou

b. tratando-se primeiramente o composto da fórmula II com uma base adequada, como hidreto de sódio, a uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre 0 ºC e a temperatura ambiente) entre

aproximadamente 1 e aproximadamente 60 minutos em um solvente adequado, como DMF, seguido pela adição do isocianato de etoxicarbonila a aproximadamente o mesmo, com agitação, por um tempo adequado, tal como entre aproximadamente 1 e aproximadamente 60 minutos.

[00234] Os compostos de fórmula II podem ser obtidos pela reação de um composto da fórmula III,



(III)

em que R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, A, X e n são conforme definidos anteriormente no presente documento, com ou:

a. um composto da fórmula IV,

R^1-N=C=O (IV)

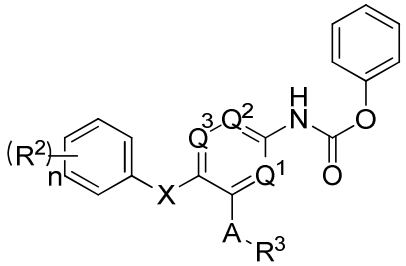
em que R^1 é, conforme definido anteriormente; ou

b. um composto da fórmula V,

R^1-N(H)C(O)Cl (V)

em que R^1 é, conforme definido anteriormente no presente documento, por exemplo (em ambos os casos) na presença de uma base adequada, tal como TEA, em um solvente adequado, tal como DCM, THF ou piridina, a uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo).

[00235] Os compostos da fórmula II podem ser, alternativamente, obtidos reagindo-se um composto da fórmula VI,



(VI)

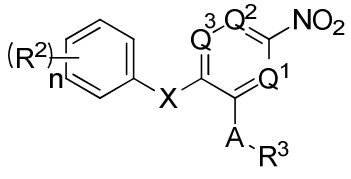
em que R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são conforme definidos anteriormente no presente documento, com uma amina da fórmula VII,

R^1-NH_2 (VII)

em que R^1 é conforme definido anteriormente, por exemplo, na presença de uma base apropriada, tal como TEA, em um solvente adequado, tal como THF, e a uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre a temperatura ambiente e temperatura de refluxo).

[00236] Os compostos de fórmula II podem ser alternativamente preparados reagindo-se um composto da fórmula III, conforme definido anteriormente no presente documento, com trifosgênio ou fosgênio na presença de uma base adequada, tal como $NaHCO_3$ ou TEA, em um solvente adequado, tal como DCM, e a uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre 0 ºC e à temperatura ambiente). Após um período de tempo adequado, tal como entre aproximadamente 1 e aproximadamente 6 horas, um composto da fórmula VII pode ser adicionado, juntamente com uma quantidade adicional de uma base adequada (por exemplo, a acima mencionada), em que se permite, em seguida, que a mistura de reação reaja a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente, por um período de tempo adequado, tal como entre aproximadamente 1 e aproximadamente 24 horas. Alternativamente, a sequência dessa reação pode ser alterada reagindo-se primeiramente um composto da fórmula IV com trifosgênio ou fosgênio, seguido pela adição do composto da fórmula VII, substancialmente sob as mesmas condições de reação descritas acima.

[00237] Os compostos de fórmula III podem ser obtidos reduzindo-se um composto da fórmula VIII,

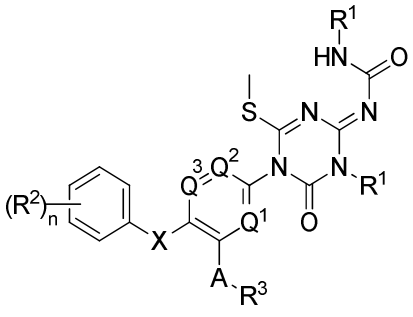


(VIII)

em que R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são conforme definido anteriormente, na presença de um agente de redução adequado, tal como $SnCl_2.2H_2O$, por exemplo, na presença de HCl, ou com o uso de Pd/C na

presença de H_2(g). Essa reação pode ser realizada em um solvente adequado, tal como etanol, e a uma temperatura adequada (por exemplo, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo).

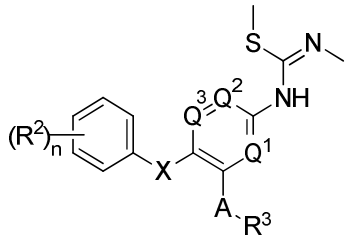
[00238] Em uma outra modalidade da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um composto da invenção a partir de um composto da fórmula IX,



(IX)

em que R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são conforme definido anteriormente no presente documento, particularmente em que R^1 representa um grupo fenila ou heteroarila, conforme definido no presente documento (mais particularmente em que R^1 representa fenila ou tolila), na presença de um ácido adequado (tal como, HCl (por exemplo, HCl 2 M)) e opcionalmente um cossolvente orgânico (por exemplo, 1,4-dioxano), e a uma temperatura adequada (por exemplo, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo).

[00239] Os compostos da fórmula IX podem ser obtidos pela reação de um composto da fórmula X



(X)

em que em que R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n, são conforme definidos anteriormente, particularmente em que R^1 representa um grupo fenila ou heteroarila, conforme definido no presente documento (mais particularmente em que R^1 representa fenila ou tolila), com um excesso (por

exemplo, 2 equivalentes) de um composto da fórmula XI,

R^1-N=C=O (XI)

em que R^1 é, conforme definido anteriormente no presente documento, particularmente em que R^1 representa um grupo arila ou heteroarila, conforme definido no presente documento (mais particularmente em que R^1 representa fenila), na presença de uma base adequada (por exemplo, trietilamina), um solvente adequado (por exemplo, acetonitrila), e um reagente adequado (por exemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)) a uma temperatura adequada (por exemplo, temperatura ambiente).

[00240] Os compostos das fórmulas IV, V, VI, VII, VIII e XI estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos por analogia com os processos descritos no presente documento ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis com o uso de reagentes e condições de reação apropriados. Nesse sentido, a pessoa versada na técnica pode consultar entre outros “Comprehensive Organic Synthesis” de B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Referências adicionais que podem ser empregues incluem “Heterocyclic Chemistry” de J. A. Joule, K. Mills e G. F. Smith, 3ª edição, publicada por Chapman & Hall, “Comprehensive Heterocyclic Chemistry II” por A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 e “Science of Synthesis”, Volumes 9 a 17 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.

[00241] A pessoa versada na técnica entenderá que os substituintes, conforme definidos no presente documento, e os substituintes nestes, podem ser modificados uma ou mais vezes, após ou durante os processos descritos acima para a preparação de compostos da invenção por meio de métodos que são bem conhecidos pelas pessoas versadas na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações, alquilações, desalquilações, acilações, hidrólise, esterificações, eterificações,

halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados para um tal grupo diferente, ou para os grupos definidos na fórmula I, em qualquer momento durante a sequência de reação. A pessoa versada na técnica também pode se referir a “Comprehensive Organic Functional Group Transformations” por A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou “Comprehensive Organic Transformations” de R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

[00242] Os compostos da invenção podem ser isolados das suas misturas de reação e, se necessário, purificados com o uso de técnicas convencionais conhecidas pelas pessoas versadas na técnica. Desse modo, os processos para a preparação de compostos da invenção, conforme descrito no presente documentos podem incluir, como uma etapa final, o isolamento e opcionalmente a purificação do composto da invenção.

[00243] Será observado pelas pessoas versadas na técnica que, nos processos descritos acima e a seguir, os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais podem ocorrer antes ou, em seguida, de uma reação nos esquemas mencionados acima.

[00244] Os grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas pelas pessoas versadas na técnica e conforme descrito a seguir. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos descritos no presente documento podem ser convertidos quimicamente em compostos não protegidos com o uso de técnicas de desproteção padrão. O tipo de química envolvida ditará a necessidade e o tipo de grupos de proteção, assim como a sequência para realizar a síntese. O uso de grupos de proteção é descrito completamente em “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência.

[00245] Quando usado no presente documento em relação a um valor específico (como uma quantidade), o termo "aproximadamente" (ou termos semelhantes, como "aproximadamente") será entendido como uma indicação de que tais valores podem variar em até 10% (particularmente, até 5%, como até 1%) do valor definido. Contempla-se que, em cada ocorrência, tais termos podem ser substituídos pela notação "± 10%", ou semelhante (ou indicando uma variação de um valor específico calculado com base no valor relevante). Também está contemplado que, em cada ocorrência, tais termos podem ser excluídos.

[00246] Os compostos da invenção podem ter a vantagem de que podem ser mais eficazes, menos tóxicos, podem ter ação mais longa, mais potentes, produzir menos efeitos colaterais, podem ser mais facilmente absorvidos e/ou podem ter um melhor perfil farmacocinético (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou menor depuração) e/ou podem ter outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis em relação aos compostos conhecidos na técnica anterior, seja para uso nas indicações acima mencionadas ou em outra indicações. Em particular, os compostos da invenção podem ter a vantagem de serem mais eficazes e/ou exibir propriedades vantajosas in vivo.

EXEMPLOS

[00247] A presente invenção será descrita, também, com referência aos seguintes exemplos que não devem limitar o escopo da invenção.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

[00248] Os materiais de partida e intermediários usados na síntese dos compostos descritos no presente documento estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados pelos métodos descritos no presente documento ou por métodos conhecidos na técnica.

[00249] Os experimentos foram geralmente realizados sob atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio), particularmente nos casos em que reagentes ou

intermediários sensíveis ao oxigênio ou à umidade foram usados.

[00250] Os dados de espectrometria de massa são relatados a partir de espectrometria de massa de cromatografia líquida (LC-MS) com o uso de ionização por eletroaspersão. Os desvios químicos para os dados de RMN são expressos em partes por milhão (ppm, δ) com referência aos picos residuais do solvente deuterado usado.

[00251] Para sínteses que fazem referência a procedimentos gerais, as condições de reação (como duração da reação ou temperatura) podem variar. De modo geral, as reações foram seguidas por cromatografia em camada fina ou LC-MS, e submetido a testes adicionais quando apropriado. As purificações podem variar entre os experimentos: em geral, os solventes e as razões de solventes usados para eluentes/gradientes foram escolhidos para fornecer Rf adequado e/ou tempo de retenção.

MÉTODOS GERAIS

[00252] Todos os solventes eram de grau analítico e solventes anidros comercialmente disponíveis e foram usados rotineiramente para as reações. Os materiais de partida usados estavam disponíveis em fontes comerciais ou foram preparados de acordo com os procedimentos da literatura. A temperatura ambiente se refere a 20 a 25 ºC. As composições de mistura de solventes são apresentadas como percentagens de volume ou relações de volume.

[00253] O aquecimento MW foi realizado em um reator MW padrão que produz irradiação contínua em 2.450 MHz. Entende-se que MWs podem ser usados para o aquecimento de misturas de reação. Tipicamente, um sintetizador de micro-ondas Anton paar 300 foi usado como um sintetizador de micro-ondas.

[00254] A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas Merck TLC (Gel de Sílica 60 F_{254}), e os pontos foram visualizados por UV. A TLC foi geralmente usada para monitorar a progressão da reação e os solventes usados foram, por exemplo: acetato de etila ou acetonitrila ou DCM com 1 a

10% de MeOH, acetato de etila com 0 a 95% de hexano. Cromatografia de coluna instantânea de fase reta (“cromatografia instantânea”/ “cromatografia em coluna”) foi realizada manualmente em gel de sílica Merck 60 (0,040 a 0,063mm) ou óxido de alumínio básico ou óxido alumínio neutro, ou automaticamente com o uso do sistema ISCO Combiflash® Companion™ com o uso de colunas instantâneas de fase normal RediSep™ (“Combiflash”) com o uso do sistema de solvente indicado.

[00255] Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro de RMN de 400 MHz (Bruker 400 MHz Avance-III) equipado com uma sonda de configuração adequada. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente, salvo quando indicado de outro modo. Os campos químicos são fornecidos em ppm no campo inferior e superior do TMS (0,00 ppm). Foram usados em RMN de ^{1}H os seguintes sinais de referência: TMS ∂ 0,00, ou sinal de solvente residual de DMSO-d6 δ 2,49, $CDCl_3$ δ 7,25 (salvo quando indicado de outro modo). As multiplicidades de ressonância são indicadas como s, d, t, q, m, dd, tt, dt br e app para singleto, dupleto, tripleto, quarteto, dupleto de dupleto, tripleto de tripleto, dupleto de tripleto, multiupleto, ampla e aparente, respectivamente. Em alguns casos apenas sinais de diagnóstico são relatados.

[00256] A cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) foi realizada em uma coluna de fase reversa (RP). Um gradiente foi aplicado com o uso, por exemplo, de fase móvel A (Acetato de amônio 5 mM + 0,1% ácido fórmico em água) e B (ácido fórmico em acetonitrila) ou A (NH3 a 0,1% em água) e B (NH3 a 0,1% em acetonitrila) ou A (acetato de amônio 10 mM em água) e B (Acetonitrila).

[00257] Foram usadas colunas de fase reversa, por exemplo: BEH C18 (50*2,1 mm), 1,7 µm; X-Bridge C18 (50*4,6 mm), 3,5 µm; X-Bridge/YMCC18 (150*4,6 mm), 5 µm; BEH C18 (50*2,1 mm), 1,7 µm; X-Bridge C8 (250*19) mm, 5 µm. A taxa de fluxo usada foi, por exemplo, 0,55 ml/min ou 1,00 ml/min

[00258] A análise por espectrometria de massa (MS) foi realizada em modo de íons positivo e/ou negativo com o uso de ionização de eletroaspersão (ESI+/-).

[00259] A cromatografia de HPLC preparativa foi executada em um Módulo de Separação Waters e2695 com um Detector PDA ou um Shimadzu LC-20AP com um detector UV. Coluna; X-BRIDGE C18, 150*4,6 mm, 5 µm ou X-Bridge C18 (250*19 mm) 5 µm ou GEMINI C18 (250*21,2 mm) 5 µm ou sunfire c18 (150*19) mm, 5 mícrons ou x-bridge c18 (150*19) mm, 5 mícrons ou ymc actus triart c18 (150*20) mm, 5 mícrons ou kromasil eternity c18 (250*21,2) mm, 5 mícrons. A taxa de fluxo usada foi, por exemplo, 10 a 15 ml/min. Os espectros de UV foram registrados tipicamente em 202 nm e entre 214 e 260 nm Lambda max.

[00260] Um gradiente foi aplicado com o uso, por exemplo, de uma fase móvel A (NH_3 a 0,1% em água) e B (NH3 a 0,1% em acetonitrila); A (TFA 0,1% em água) e B (Acetonitrila); A (bicarbonato de amônio a 5 mM + amônia a 0,05% em água) e B (Acetonitrila); A (bicarbonato de amônio a 5 mM) e B (acetonitrila) para separação de LC a uma taxa de fluxo 1 ml/min.

[00261] A cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) foi realizada em uma coluna de fase direta. Um gradiente linear ou fluxo isocrático foi aplicado com o uso, por exemplo, da fase A (hexano) e B (XX)

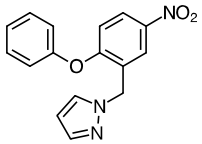
[00262] Os compostos foram nomeados com o uso de CDD vault da Collaborative Drug Discovery Inc. Burlingame CA, EUA ou ChemDoodle 8.1.0/9.02 da iChemLabs LLC, EUA ou ACD/ChemSketch 2012 (14.01) da Advanced Chemistry Development (ACD/labs) Ontario, Canadá. Em caso de inconsistência entre o nome de um composto e a fórmula estrutural do mesmo composto, a fórmula estrutural é decisiva para a estrutura molecular do composto.

[00263] No caso de haver uma discrepância entre a nomenclatura e quaisquer compostos representados graficamente, então, é o último que preside

(salvo quando contradito por quaisquer detalhes experimentais que possam ser fornecidos ou salvo quando fique claro a partir do contexto).

INTERMEDIÁRIO 1

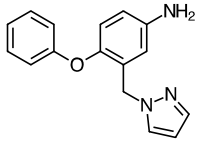
[00264] 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-pirazol



[00265] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foram obtidos pirazol (0,24 g, 3,5 mmol) e acetonitrila. A solução resultante foi resfriada a 0 ºC, e K_2CO_3 (0,49 g, 3,5 mmol) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. 2-(Bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenzeno (disponível comercialmente, 0,50 g, 1,6 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação e agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado, e a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (30 ml), e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,250 a 0,125 mm (60 a 120 mesh)) e 7% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,40 g (83%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H); MS (ES+) m/z 296 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 2

[00266] 4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina

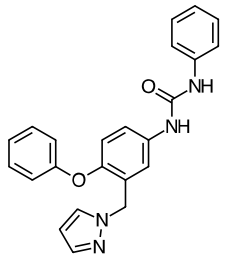


[00267] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético

e balão de nitrogênio foi obtido 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-pirazol (Intermediário 1, 0,250 g, 12 mmol) e metanol (10 ml). 10% de Pd/C (50% úmido) (0,05 g) foi adicionado à solução agitada sob atmosfera de N_2. A mistura foi agitada durante 3 horas sob H_2(g). A mistura de reação foi filtrada através de leito celite, lavada com metanol e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 0,210 g (rendimento de 93%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,25 – 6,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,05 (s, 2H); MS (ES+) m/z 266 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 3

[00268] 1-[4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilureia

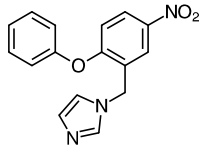


[00269] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético foi tomado 4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina (Intermediário 2, 0,21 g, 0,7 mmol) e TEA (0,22 ml) em DCM (2 ml) e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. À mistura foi adicionado isocianato de fenila (0,11 g, 0,9 mmol), permitiu-se que a mistura de reação atingisse 25 ºC e agitada durante 16 hora. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (10 ml). O produto foi extraído com DCM (3 x 20 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (0,149 a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) com o uso de acetato de etila a 12% em hexanos como eluente para obter 0,16 g (rendimento de 52%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 6H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12

– 7,05 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 4H), 6,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H); MS (ES+) m/z 385 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 4

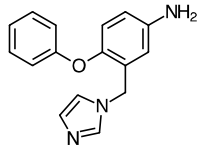
[00270] 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-imidazol



[00271] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi tomado imidazol (0,09 g, 1,4 mmol) e acetonitrila (12 ml). A mistura foi arrefecida a 0 ºC, e K_2CO_3 (0,19 g, 1,4 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 10 min. 2-(bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenzeno (disponível comercialmente, 0,20 g, 0,6 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação e agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a mistura de reação em bruto foi arrefecida bruscamente com água gelada (20 ml). O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 80% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,19 g (99%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H); MS (ES+) m/z 296 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 5

[00272] 3-(1H-imidazol-1-ilmeil)-4-fenoxianilina

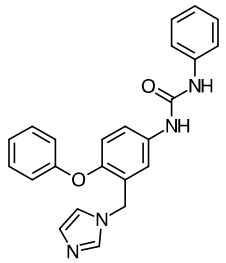


[00273] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético

foi obtido 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-imidazol (Intermediário 4, 0,17 g, 0,5 mmol) e $SnCl_2.2H_2O$ (0,51 g, 2,3 mmol) em etanol (1,7 ml), e a mistura foi arrefecida bruscamente a 0 ºC. Foi adicionado HCl 35% aquoso (0,17 ml), e a mistura de reação foi aquecida a 50 ºC e agitada durante 5 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 ml) e basificada com amoníaco para manter o pH 7 a 8. Os precipitados foram removidos por filtração em leito de Celite® e o leito foi lavado com acetato de etila (2 x 20 ml). O filtrado combinado foi lavado com água (3 x 15 ml) e salmoura (15 ml), seco sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 0,15 g (rendimento de 98%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,32(t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,98 (s, 2H); MS (ES+) m/z 266 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 6

[00274] 1-[3-(1H-imidazol-1-ilmetila)-4-fenoxifenil]-3-fenilureia

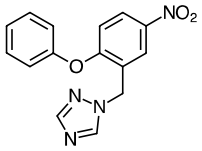


[00275] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético, foi obtida 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-fenoxianilina (Intermediário 5, 0,15 g, 0,5 mmol) e TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) em DCM (1,5 ml) e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Foi adicionado isocianato de fenila (0,08 g, 0,6 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação atingisse 25 ºC e agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com mistura de água gelada (10 ml). O produto foi extraído com DCM (3 x 20 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 ml), seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (0,149 a 0,074 mm (100 a 200

mesh)) com o uso de acetato de etila a 90% em hexanos como eluente para obter 0,2 g (rendimento de 92%) do composto titular. MS (ES+) m/z 385 $[M+H]^+$.

INTERMEDIÁRIO 7

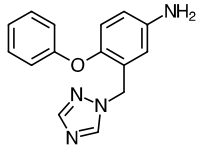
[00276] 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-1,2,4-triazol



[00277] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi obtido 1,2,4-triazol (0,53 g, 7,7 mmol) em DMF (12 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC e NaH (95%, 0,18 g, 7,7 mmol) foi adicionada em porções. A mistura de reação foi agitada a 0 ºC durante 1 hora. 2-(Bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenzeno (disponível comercialmente, 1,2 g, 3,8 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação a 0 ºC, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (30 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna CombiFlash e com 50% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,570 g (49% de rendimento) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ8,70 (s, 1H), 8,22-7,19 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H); MS (ES+) m/z 297 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 8

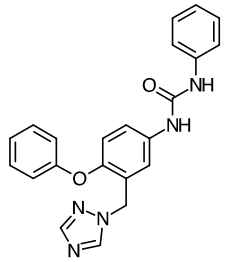
[00278] 4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina



[00279] Em um RBF equipado anteriormente com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi obtido 1-(5-nitro-2-fenoxibenzil)-1H-1,2,4-triazol (Intermediário 7, 0,54 g, 1,8 mmol) e $SnCl_2.2H_2O$ (1,64 g, 7,2 mmol) em Etanol (5,4 ml) e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Foi adicionado HCl 35% aquoso (0,54 ml), e a mistura de reação foi agitada a 70 durante 3 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml) e basificada com amônia aquosa para manter o pH 7 a 8. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite®, e o leito foi lavado com acetato de etila (2 x 25 ml). O filtrado combinado foi lavado com água (3 x 25 ml) seguido pela lavagem com salmoura (25 ml), seco sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 0,430 g (rendimento de 88%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H); MS (ES+) m/z 267 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 9

[00280] 1-[4-fenóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilureia

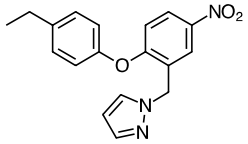


[00281] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético foi obtido 4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina (Intermediário 8, 0,28 g, 1,0 mmol) e TEA (0,29 ml, 2,1 mmol) em DCM (2,8 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Foi adicionado isocianato de fenila (0,12 g, 1,0 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação atingisse 25 ºC e agitada durante 16 horas. Os precipitados sólidos obtidos foram filtrados e lavados com n-pentano (30 ml) para produzir 0,300 g (rendimento de 74%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (s,

1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28(t, J = 8,0 Hz, 3H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,40 (s, 2H); MS (ES+) m/z 386 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 10

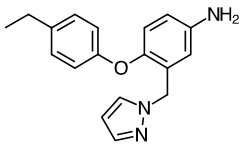
[00282] 1-[2-(4-etilfenoxi)-5-nitrobenzil]-1H-pirazol



[00283] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido pirazol (0,36 g, 5,3 mmol) em DMF (6 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC e NaH (60%, 0,19 g, 5,3 mmol) foi adicionada em porções e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. 2-(bromometil)-1-(4-etilfenoxi)-4-nitrobenzeno (disponível comercialmente, 0,90 g, 2,6 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação a 0 ºC, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (20 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna CombiFlash e com 8% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,710 g (82% de rendimento) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 324 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 11

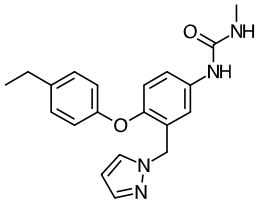
[00284] 4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina



[00285] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético, foi obtido 1-[2-(4-etilfenoxi)-5-nitrobenzil]-1H-pirazol (Intermediário 10, 0,70 g, 2,1 mmol) e $SnCl_2.2H_2O$ (1,95 g, 8,6 mmol) em Etanol (7,0 ml) e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Foi adicionado HCl 35% aquoso (0,70 ml), e a mistura de reação foi agitada a 70 durante 3 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e basificada com amoníaco para manter o pH 7 a 8. A mistura foi filtrada através de um leito celite e lavada com acetato de etila (2 x 20 ml). O filtrado foi lavado com água (3 x 20 ml) seguido de salmoura (25 ml), seco sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 0,55 g (rendimento de 86%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ES+) m/z 294 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 12

[00286] 1-[4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil) fenil]-3-metilureia

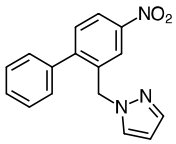


[00287] Em um RBF de 25 ml previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi obtida 4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina (Intermediário 11, 0,50 g, 1,7 mmol) e TEA (0,71 ml, 5,1 mmol) em DCM (5,0 ml), e a mistura foi arrefecida bruscamente a 0 ºC. Foi adicionado cloreto de metilaminoformilo (0,25 g, 2,7 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação atingisse 25 ºC e agitada durante 16 horas. O solvente foi evaporado, e a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (20 ml) e

extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, e o solvente removido sob redução. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna combiflash e 35% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,300 g (rendimento de 50%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,51 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 351 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 13

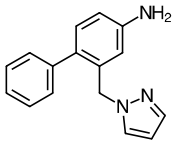
[00288] 1-[(4-nitrobifenil-2-il)metil]-1H-pirazol



[00289] Em um RBF de 50 ml previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, pirazol (0,60 g, 8,8 mmol) foi adicionado em DMF (10 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC e NaH (60%, 0,32 g, 8,8 mmol) foi adicionada em porções, e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. 2-(bromometil)-4-nitrobifenila (Iihama, T.; Fu, J. M.; Bourguignon, M.; Snieckus, V. Synthesis (1989), 3, 184 a 188) (1,30 g, 4,4 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação a 0 ºC e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água gelada (30 ml), e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna combiflash com o uso de 50% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 1,1 g (rendimento de 88%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 7H), 6,31 (s, 1H), 5,44 (s, 2H).

INTERMEDIÁRIO 14

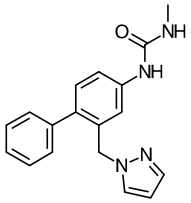
[00290] 2-(1H-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-amina



[00291] 1-[(4-nitrobifenil-2-il)metil]-1H-pirazol (Intermediário 8, 1,10 g, 3,9 mmol) e $SnCl_2.2H_2O$ (3,55 g, 15,7 mmol) em etanol (11,0 ml) foram adicionados a um RBF, previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Para a suspensão resultante, HCl 35% aquoso (1,10 ml) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 70 ºC durante 3 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 ml) e basificada com amônia aquosa para manter o pH 7 a 8. A mistura foi filtrada através de leito de celite e lavada com acetato de etila (2 x 25 ml). O filtrado foi lavado com água (3 x 25 ml) e salmoura (25 ml), seco sobre sulfato de sódio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1,2 g do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 6H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); MS (ES+) m/z 250 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 15

[00292] 1-metil-3-[2-(1H-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-il]ureia

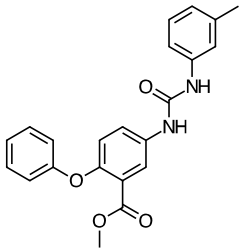


[00293] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e um balão de nitrogênio, foi obtido o (Intermediário 9, 0,50 g, 2 mmol) e TEA (0,84 ml, 6 mmol) em DCM (5 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Foi adicionado cloreto de metilaminoformilo (0,28 g, 3 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse 25 ºC e agitada durante 16 horas. O solvente foi evaporado, e a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com

água gelada (20 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna combiflash com o uso de 40% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,250 g (rendimento a 40%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,63 (d, J = 4,6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 307 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 16

[00294] 5-{[(3-Metilfenil)carbamoil]amino}-2-fenoxibenzoato de metila

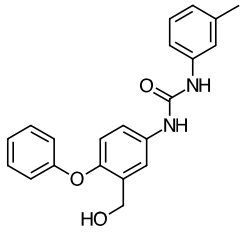


[00295] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-metilanilina (1,35 g, 12,6 mmol), $NaHCO_3$ (3,17 g, 37,8 mmol) e DCM (17 ml). A mistura foi resfriada a 0 ºC, e trifosgênio (1,23 g, 4,1 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas a 0 ºC. Adicionou-se 5-amino-2-fenoxibenzoato (disponível comercialmente, 3,08 g, 12,6 mmol) e $NaHCO_3$ (3,17 g, 37,8 mmol) foram adicionados à mistura de reação. Permitiu-se que a mistura de reação atingisse 25 ºC e fosse agitada durante 2 hora. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (50 ml), e o produto foi extraído com DCM (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,250 a 0,125 mm (60 a 120 mesh)) e 30% de acetato de etila em hexanos como um

eluente para obter 4,5 g (94% de rendimento) do composto titular. MS (ES+) m/z 377 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 17

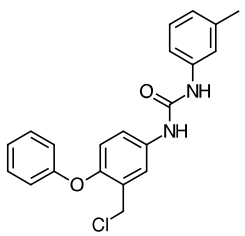
[00296] 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)ureia



[00297] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 5-{[(3-metilfenil)carbamoil]amino}-2-fenoxibenzoato de metila (Intermediário 16, 4,50 g, 11,9 mmol) em THF (45 ml) e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. $LiBH_4$ (1,56 g, 71,7 mmol) foi adicionado em porções a 0 ºC. Permitiu-se que a mistura de reação atingisse a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (50 ml), e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 50 ml), seco sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi triturado por DCM (2 x 15 ml), e o produto sólido foi recolhido por filtração para gerar 3,9 g (93%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,33-7,15 (m, 2H), 7,05-7,06 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 4H), 5,21 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). MS (ES+) m/z 349 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 18

[00298] 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)ureia

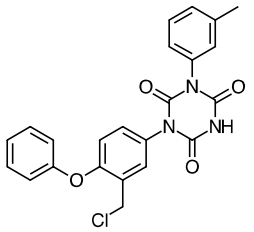


[00299] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(3-

metilfenil)ureia (Intermediário 17, 3,80 g, 10,9 mmol) em diclorometano (38 ml). Uma quantidade catalítica de DMF (0,5 ml) foi adicionada, e a mistura foi resfriada a 0 ºC e agitada por 10 min a 0 ºC. Foi adicionado cloreto de tionila (2,59 g, 21,8 mmol) por gotejamento, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml), e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e hexanos puros como eluente para obter 3,0 g (rendimento de 74%) do composto titular. MS (ES+) m/z 367 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 19

[00300] 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

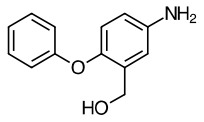


[00301] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionada 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 18, 1,00 g, 2,3 mmol) em bromobenzeno (10 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Isocianato de etoxicarbonila (0,53 g, 4,5 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse 25 ºC e fosse aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas Anton par 300. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi

purificado por cromatografia Combiflash e 20% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 0,53 g do composto titular cru que foi utilizado na etapa a seguir sem purificação adicional. MS (ES-) m/z 434 $[M-H]^-$

INTERMEDIÁRIO 20

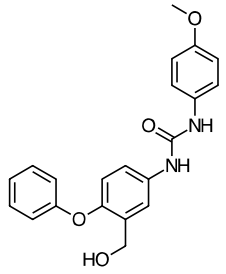
[00302] (5-amino-2-fenoxifenil)metanol



[00303] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionado (5-Nitro-2-fenoxifenil)metanol (disponível comercialmente, 5,0 g, 20,4 mmol) em metanol (50 ml). Paládio sobre carbono (10% (50% molhado), 1,0 g) foi adicionado sob atmosfera de N_2, e a mistura foi agitada sob H_2 (gás) durante 4,5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um leito celite e lavada com metanol. O filtrado combinado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 4,1 g (93% de rendimento) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,27 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,60 Hz, 3H), 6,65 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 3H), 4,29 (d, J = 5,60 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 216 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 21

[00304] 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)ureia

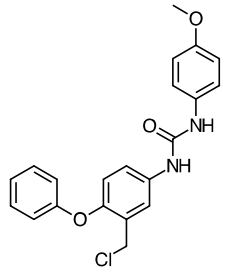


[00305] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado (5-amino-2-fenoxifenil)metanol (Intermediário 20, 1,00 g, 4,65 mmol), $NaHCO_3$ (1,17 g, 13,95 mmol) e diclorometano (30 ml). A mistura de reação foi resfriada a 0 ºC, e trifosgênio (0,413 g, 1,395 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante

2 horas a 0 ºC. 4-metoxi-anilina (0,572 g, 4,65 mmol) e $NaHCO_3$ (1,17 g, 13,95 mmol) foram adicionados, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 4 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (50 ml), e o produto foi extraído com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob redução. O produto bruto foi triturado com n-pentano para render 2,1 g do composto titular. MS (ES+) m/z 365 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 22

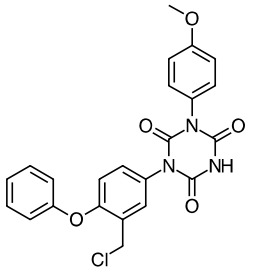
[00306] 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)ureia



[00307] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)ureia (Intermediário 21, 2,1 g, 5,76 mmol) em diclorometano (21 ml). Uma quantidade catalítica de DMF (0,5 ml) foi adicionada, e a mistura foi resfriada a 0 ºC e agitada durante 10 minutos. Cloreto de tionila (0,83 ml, 1,15 mmol) foi adicionado por gotejamento, e a mistura de reação resultante foi agitada durante 2 hora a 25 ºC. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml), e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3x 30 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 9% de acetato de etila em hexano como um eluente para obter 1,0 g do composto titular cru que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ES+) m/z 383 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 23

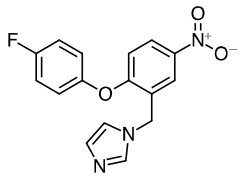
[00308] 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00309] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)ureia (Intermediário 22, 0,500 g, 1,3 mmol) em bromobenzeno (5 ml). Isocianato de etoxicarbonila (0,603 g, 5,23 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação resultante foi aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas Anton par 300. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 75% de acetato de etila em hexano como um eluente para obter 0,1 g do composto titular cru que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ES-) m/z 450 $[M-H]^-$

INTERMEDIÁRIO 24

[00310] 1-{[2-(4-fluorfenoxi)-5-nitrofenil]metil}-1H-imidazol

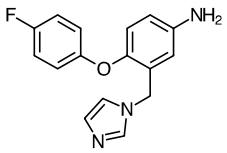


[00311] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado imidazol (0,50 g, 7,4 mmol) em ACN (33 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. K_2CO_3 (1,02 g, 7,4 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos a 0 ºC. 2-(Bromometil)-1-(4-fluorfenoxi)-4-nitrobenzeno (disponível comercialmente, 1,1 g, 3,3 mmol)) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi

arrefecida bruscamente com água (10 ml), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia combiflash com o uso de 8% de MeOH em diclorometano como eluente para produzir 0,810 g (rendimento de 76%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6 : δ 8,17 (dd, J = 2,80, 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (ES+) m/z 315 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 25

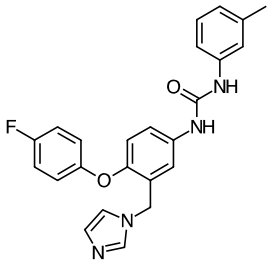
[00312] 4-(4-Fluorfenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]anilina



[00313] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 1-{[2-(4-fluorfenoxi)-5-nitrofenil]metil}1H-imidazol (Intermediário 24, 0,81 g, 2,5 mmol) em Metanol (8,1 ml). Pd/C (10%, (50% de humidade), 0,08 g) foi adicionado sob atmosfera de N_2, e a mistura foi agitada sob borbulhamento de H_2 (gás). Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de um leito celite e lavada com metanol. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 0,73 g (rendimento de 99%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,58 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87-6,84(m, 3H), 6,70 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,98 (s, 2H); MS (ES+) m/z 284 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 26

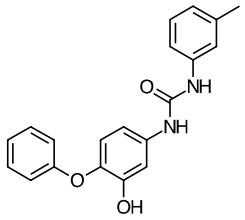
[00314] 3-[4-(4-Fluorfenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-1-(3-metilfenil)ureia



[00315] A um frasco previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado, 4-(4-fluorfenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]anilina (Intermediário 25, 0,73 g, 2,5 mmol) $NaHCO_3$ (0,63 g, 7,5 mmol) e diclorometano (7,3 ml). A mistura foi resfriada a 0 ºC, e trifosgênio (0,22 g, 0,7 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. 3-metil-anilina (0,27 g, 2,5 mmol) e $NaHCO_3$ (0,63 g, 7,5 mmol) foram adicionados, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml) e extraída com acetato de etila (3x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 30% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 0,43 g (40% de rendimento) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,9 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (ES+) m/z 417 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 27

[00316] 3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)ureia

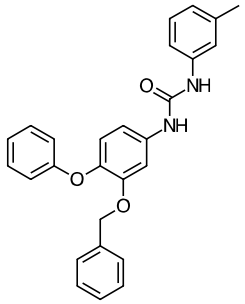


[00317] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionado 5-amino-2-fenoxifenol (disponível comercialmente, 2,0 g, 9,9 mmol) em DMF (20 ml), e a mistura foi resfriada a

0 ºC. $NaHCO_3$ (2,49 g, 29,7 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante 20. Foi adicionado 3-metil-fenilisocianato (1,32 g, 9,9 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 hora. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (500 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com diclorometano e hexano para obter 3,5 g do composto titular. MS (ES+) m/z 335 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 28

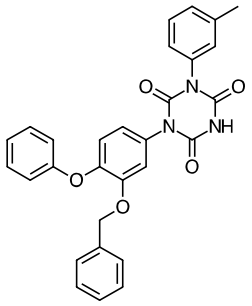
[00318] 3-[3-(Benzilaxi)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)ureia



[00319] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 27, 3,5 g, 10,47 mmol) e K_2CO_3 (2,17 g, 15,70 mmol) em DMF (35 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Foi adicionado brometo de benzila (2,15 g, 12,57 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse 25 ºC e agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (150 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 30% de acetato de etila em hexano como eluente para obter 3,8 g (quantitativo) do composto titular. MS (ES+) m/z 425 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 29

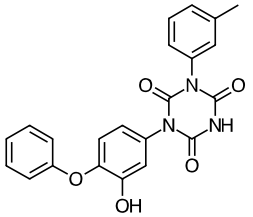
[00320] 1-[3-(Benzilaxi)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00321] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-[3-(benzilaxi)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 28, 1,0 g, 2,35 mmol) em clorobenzeno (10 ml). Isocianato de etoxicarbonila (1,08 g, 9,4 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 130 ºC durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o produto cru. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh) e 50% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 1,2 g do composto titular. MS (ES-) m/z 492 $[M-H]^-$

INTERMEDIÁRIO 30

[00322] 1-(3-Hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

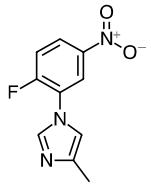


[00323] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 1-[3-(benzilaxi)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 29, 1,2 g, 2,43 mmol) em Metanol (12 ml). Pd/C (10% (50% úmido), 0,24 g) foi adicionado sob atmosfera de N_2. A mistura foi agitada sob H_2 (gás). Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de leito celite lavado com

metanol e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 0,271 g (rendimento de 27%) de produto. MS (ES+) m/z 404 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 31

[00324] 1-(2-Fluor-5-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol

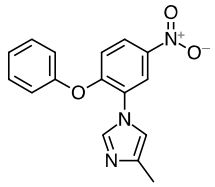


[00325] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado ácido fórmico (46,0 g, 480 mmol) e resfriado a 0 ºC. Anidrido acético (12,42 g, 121 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0 ºC, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Em outro RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, 2-fluoro-5-nitroanilina (5,0 g, 32,0 mmol) foi dissolvida em THF (50 ml) e a solução foi resfriada a 0 ºC. A essa mistura acima, a mistura de reação de Ácido Fórmico/anidrido Acético foi adicionada a 0 ºC. A mistura de reação resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada a 60 ºC durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (75 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 9,01 g de 2-fluoro-1-(formilamino)-5-nitrobenzeno bruto. Esse 2-fluoro-1-(formilamino)-5-nitrobenzeno (8,2 g, 44,5 mmol) em bruto foi adicionado a um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio juntamente com 1-cloro-2-propanona (10,3 g, 111,3 mmol), carbonato de potássio (21,55 g, 155,8 mmol) e iodeto de potássio (0,702 g, 4,2 mmol) em DMF (82 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (250 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 150 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob

pressão reduzida para obter 6,2 g de N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-(2-oxopropil)formamida crua. Essa N-(2-fluor-5-nitrofenil)-N-(2-oxopropil)formamida bruta (6,0 g, 24,9 mmol) foi adicionada a um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio juntamente com acetato de amônio (9,6 g, 124,9 mmol) em ácido acético (60 ml), e a mistura foi aquecida a 130 ºC durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml), e a solução aquosa de NaOH a 50% foi adicionada até o pH ser básico. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 75 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 45% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 2,0 g (rendimento de 28%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6: δ 8,51 (dd, J = 2,80, 6,80 Hz, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

INTERMEDIÁRIO 32

[00326] 4-metil-1-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1H-imidazol

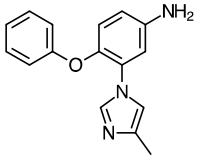


[00327] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado fenol (0,850 g, 9,0 mmol) e carbonato de potássio (2,49 g, 18,0 mmol) em DMF (15 ml) e agitado durante 30 minutos à temperatura ambiente. Uma solução de 1-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (Intermediário 31, 2,0 g, 9,0 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionada por gotejamento, e a mistura de reação foi aquecida a 100 ºC por 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml) e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). A camada orgânica combinada foi

lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob redução. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e 50% de acetato de etila em hexanos como eluente para produzir 1,64 g (rendimento 61%) do composto titular. MS (ES+) m/z 296 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 33

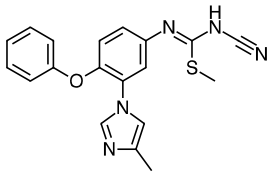
[00328] 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxianilina



[00329] Em um RBF de 100 ml previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 4-metil-1-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1H-imidazol (Intermediário 32, 1,6 g, 5,4 mmol) em Metanol (60 ml). Pd/C (10% (50% úmido), 0,6 g) foi adicionado sob atmosfera de N_2. A suspensão foi agitada sob borbulhamento com H_2 (gás). A conclusão da reação foi confirmada por TLC com o uso de DCM: MeOH (9:1) como fase móvel. A TLC foi visualizada com o uso de luz UV. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite e lavada com metanol. O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1,034 g (rendimento de 71%) do composto titular. MS (ES+) m/z 266 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 34

[00330] N-ciano-N'-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil](metilsulfanil)metanimidamida

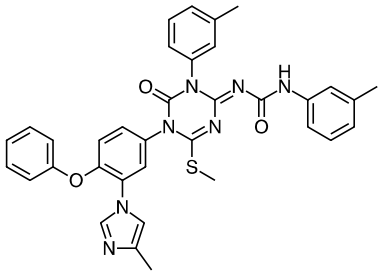


[00331] Em um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxianilina (Intermediário 33, 0,4 g, 1,508 mmol) em Etanol (6 ml). A essa solução [bis(metilsulfanil)metilideno](ciano)amina (0,22, 1,508

mmol) foi adicionada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 80 ºC durante 2 dias. A conclusão da reação foi confirmada por TLC com o uso de DCM: MeOH (9:1) como fase móvel. A TLC foi visualizada com o uso de luz UV. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia combiflash com o uso de MeOH a 8% em DCM como um eluente para obter 0,2 g (36%) do composto titular. MS (ES+) m/z 364 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 35

[00332] 3-[5-[3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia

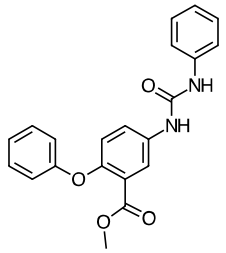


[00333] A um RBF equipado previamente com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada N-ciano-N'-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fluorfenoxienoxifluorfenoxienil](metilsulfanil)metanimidamida (Intermediário 34, 0,180 g, 0,49 mmol) e 3-metil-fluorfenoxienilisocianato (0,131 g, 0,99 mmol) em DCM (6,0 ml). À mistura de reação, trietilamina (0,501 g, 4,95 mmol) foi adicionada seguida pela adição de CDI (1,1'-carbonildiimidazol, 0,400 g, 2,47 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A conclusão da reação foi confirmada por TLC com o uso de DCM: MeOH (9,5:0,5) como fase móvel. A TLC foi visualizada com o uso de luz UV. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml) e extraída com diclorometano (2 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 ml), seca sobre sulfato de sódio,

e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 0,140 g de produto cru que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ES+) m/z 630 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 36

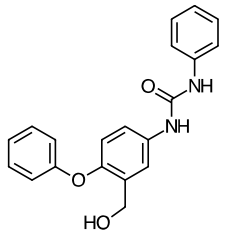
[00334] 2-Fenoxi-5-[(fenilcarbamoil)amino]benzoato de metila



[00335] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foram obtidos 5-amino-2-fenoxibenzoato de metila (disponível comercialmente, 9 g, 37 mmol), $NaHCO_3$ (4,65 g, 0,555 mmol) e DMF (50 ml). A mistura de reação foi resfriada a 0 ºC, a esta foi adicionado isocianato de fenila (4,05 ml, 37 mmol) por gotejamento, e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (2 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (150 ml), seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob reduzido. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,250 a 0,125 mm (60 a 120 mesh)) e 40% de acetato de etila em hexano como um eluente para obter 9 g (67%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,06-7,05 (m, 2H), 6,98 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,69 (s, 3H). MS (ES+) m/z 366 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 37

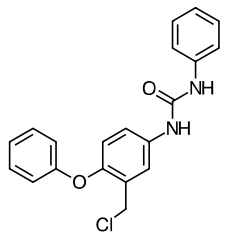
[00336] 3-[3-(Hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-fenilureia



[00337] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 2-fenoxi-5-[(fenilcarbamoil)amino]benzoato de metila (Intermediário 36, 9 g, 24,8 mmol) em THF (90 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. À mistura de reação $LiBH_4$ (4,33 g, 198,9 mmol) foi adicionado em porções (4 porções) a 0 ºC. Permitiu-se que a mistura de reação retornasse à temperatura ambiente fosse agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (100 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob redução. O produto bruto foi triturado com 10% de EtOAc em hexano (2 x 50 ml) e o sólido foi recolhido por filtração para obter 8,1 g (97%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,04 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,43 (m, 2H). MS (ES+) m/z 333 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 38

[00338] 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-fenilureia

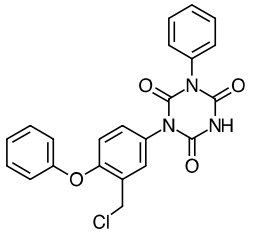


[00339] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-fenilureia (Intermediário 37, 7,0 g, 20,9 mmol) em DCM (70 ml). Uma quantidade catalítica de DMF (0,2 ml) foi adicionada e a mistura foi resfriada a 0 ºC e a mistura agitada durante 10 min a 0 ºC. Foi adicionado cloreto de tionila (3 ml,

41,9 mmol) por gotejamento, e permitiu-se que a mistura de reação resultante retornasse à temperatura ambiente com agitação durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (70 ml), e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 70 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, e o material obtido foi purificado por trituração com o uso de hexano para produzir 7 g do composto titular cru que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 7H), 7,10 (s, 1H), 6,96-6,87 (m, 4H), 4,70 (s, 2H). MS (ES+) m/z 353 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 39

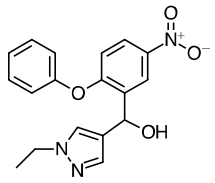
[00340] 1-[3-(Clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00341] Em um frasco vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-fenilureia (Intermediário 38, 3 g, 8,5 mmol) em Bromobenzeno (30 ml). Isocianato de etoxicarbonila (2,93 g, 25,5 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação resultante foi aquecida a 150 ºC durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por cromatografia Combiflash com o uso de gel de sílica (0,063 a 0,037 mm (230 a 400 mesh)) e acetato de etil 40% em hexano como um eluente para obter 0,6 g do composto titular cru que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. MS (ES-) m/z 420 $[M-H]^-$.

INTERMEDIÁRIO 40

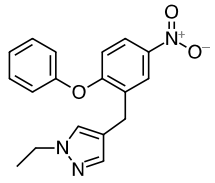
[00342] (1-Etil-1H-pirazol-4-il) (5-nitro-2-fenoxifenil)metanol



[00343] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (2,15 g, 12,33 mmol) em THF (15 ml), e a mistura foi resfriada a -78 ºC. N-BuLi (2,5 M em THF, 22,4 ml, 13,56 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura de reação e foi agitada à mesma temperatura durante 2 horas. 5-nitro-2-fenoxibenzaldeído (disponível comercialmente, 3,0 g 12,33 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml), e a solução foi adicionada por gotejamento à mistura de reação a -78 ºC. A mistura de reação foi agitada a -78 ºC durante 2 horas e, em seguida, permitiu-se que esta atingisse a temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com solução de cloreto de amônio (50 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml) e seca sobre sulfato de sódio, e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 2 g do composto titular cru que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ES+) m/z 340 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 41

[00344] 1-etil-4-[(5-nitro-2-fenoxifenil)metil]-1H-pirazol

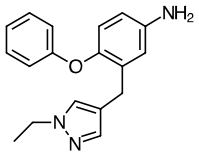


[00345] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido (1-etil-1H-pirazol-4-il)(5-nitro-2-fenoxifenil)metanol (Intermediário 40, 2,0 g, 5,9 mmol) em DCM (20 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Trietilsilano (4,657 g, 40 mmol) foi adicionado seguido pela adição de TFA 18,15 g, 159,2 mmol) a 0 ºC. Permitiu-se que a mistura de reação atingisse a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi extinta com água (30 ml) e extraído com DCM (3 x 30

ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,250 a 0,125 mm (60 a 120 mesh)) e 30% de acetato de etila em hexanos como eluente para obter 1 g do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,80, 9,00 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 324 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 42

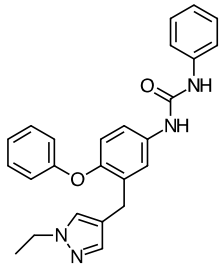
[00346] 3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxianilina



[00347] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 1-etil-4 -[(5-nitro-2-fenoxifenil)metil]-1H-pirazol (Intermediário 41, 1,0 g, 3,0 mmol) em metanol (10 ml). À mistura 10% de Pd/C (50% úmido, 0,2 g) foi adicionado sob atmosfera de N_2. A mistura foi agitada durante 5 horas sob borbulhamento de H_2 (gás). A mistura de reação foi filtrada através de leito celite, e o leito foi lavado com metanol (10 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 0,9 g (99%) do composto titular. MS (ES+) m/z 294 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 43

[00348] 3-{3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-1-fenilureia

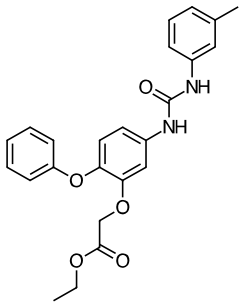


[00349] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-

fenoxianilina (Intermediário 42, 0,40 g, 1,36 mmol) e $NaHCO_3$ (0,343 g, 4,08 mmol) em DMF (4 ml). A mistura foi resfriada a 0 ºC e isocianato de fenila (0,162 g, 1,36 mmol) foi adicionado por gotejamento. Permitiu-se que a mistura de reação atingisse a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi triturado com DCM a 20% em hexanos (2 x 10 ml), e o sólido foi recolhido por filtração para obter 0,3 g (53%) do composto titular. MS (ES+) m/z 413 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 44

[00350] 2-(5-{[(3-Metilfenil)carbamoil]amino}-2-fenoxifenoxi)acetato de etila

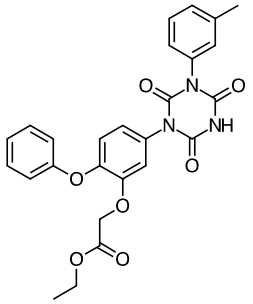


[00351] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 27, 3,00 g, 8,97 mmol) e K_2CO_3 (1,85 g, 13,46 mmol) em DMF (30 ml), e a mistura foi arrefecida bruscamente a 0 ºC. À mistura de reação $BrCH_2COOEt$ (2,24 g, 13,46 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação resultante foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água gelada (100 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,250 a 0,125 mm (60 a 120 mesh)), e 20% de

acetato de etila em hexano como eluente para obter 3,5 g do composto titular. MS (ES+) m/z 421 $[M+H]^+$

INTERMEDIÁRIO 45

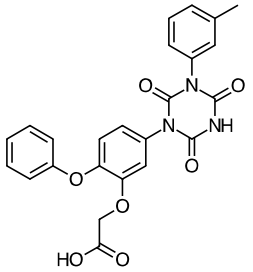
[00352] 2-{5-[3-(3-Metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acetato de etila



[00353] Em um tubo vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 2-(5-{[(3-metilfenil)carbamoil]amino}-2-fenoxifenoxi)acetato de etila (Intermediário 44, 3,50 g, 8,32 mmol) em Clorobenzeno (35 ml), e a mistura foi arrefecida bruscamente a 0 ºC. Isocianato de etoxicarbonila (3,83 g, 33,3 mmol) foi adicionado por gotejamento, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse aquecida a 150 ºC durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por cromatografia em coluna com o uso de gel de sílica (0,149 mm a 0,074 mm (100 a 200 mesh)) e acetato de etila 70% em hexanos como um eluente para obter 1,071 g do composto titular bruto que foi usado no próximo passo sem purificação adicional. MS (ES-) m/z 488 $[M-H]^-$.

INTERMEDIÁRIO 46

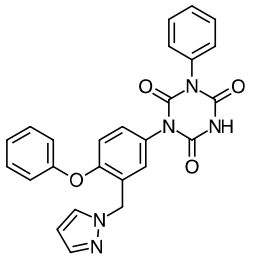
[00354] Ácido 2-{5-[3-(3-metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acético



[00355] Em um RBF previamente equipado com um agitador magnético foi obtido 2-{5-[3-(3-metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acetato de etila (Intermediário 45, 1,0 g) em THF: H_2O (8 ml:2 ml). LiOH (1,85 g, 13,4 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a massa bruta foi diluída com água (5 ml) e extraída com EtOAc (2 x 10 ml). A camada aquosa foi acidificada com o uso de HCl 1 M com pH 3 a 4 e, em seguida, extraída novamente com EtOAc (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com DCM e hexano para obter 0,8 g do composto titular. MS (ES-) m/z 460 $[M-H]^-$.

EXEMPLO 1

[00356] 1-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

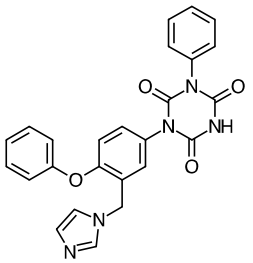


[00357] Em um tubo de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético foram obtidos 1-[4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 3, 0,15 g, 0,3 mmol) e bromobenzeno (1,5 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC, e isocianato de etoxicarbonila (0,17 g, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (40 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico] como fase móvel) para produzir 0,015 g (8% de rendimento) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 8H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 3H), 6,88 (d,

J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (ES-) m/z 452 [M-H]$^-$.

EXEMPLO 2

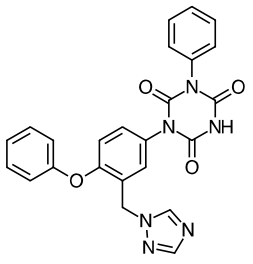
[00358] 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona



[00359] Em um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético foi obtido 1-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-fenoxifenil]-3-fenilureia (Intermediário 6, 0,18 g, 0,4 mmol) e Bromobenzeno (1,8 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC, e isocianato de etoxicarbonila foi adicionado (0,21 g, 1,8 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (0 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico] como fase móvel) para gerar 0,038 g (17% de rendimento) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 7H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 5,32 (s, 2H); MS (ES-) m/z 452 [M-H]$^-$.

EXEMPLO 3

[00360] 1-{4-Fenoxi-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

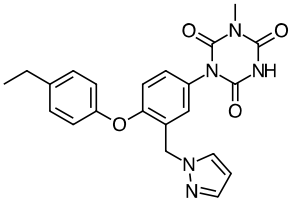


[00361] Em um tubo de micro-ondas previamente equipado com um

agitador magnético e balão de nitrogênio foi levado 1-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 9, 0,30 g, 0,7 mmol) em Bromobenzeno (6,0 ml). A solução foi arrefecida a 0 ºC, e o isocianato de etoxicarbonila (0,35 g, 3,1 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o produto cru que foi purificado por HPLC preparativa (25 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico] como fase móvel) para produzir 0,022 g (8% de rendimento) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 8H), 7,25 – 7,23 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8,1H), 5,52 (s, 2H); MS (ES-) m/z 453 [M-H]$^-$.

EXEMPLO 4

[00362] 1-[4-(4-Etilfenoxi)-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil]-3-metil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

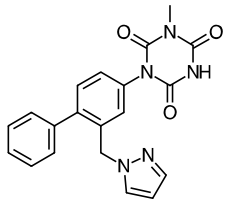


[00363] Em um tubo de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e um balão de nitrogênio foram obtidos 1-[4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-metilureia (Intermediário 12, 0,30 g, 0,8 mmol) em bromobenzeno (3,0 ml). A solução foi resfriada a 0 ºC, e isocianato de etoxicarbonila (0,39 g, 3,4 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e aquecida a 150 ºC durante 3 horas em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (com o uso de 40 a 100% de acetonitrila em água [0,1% ácido fórmico] como fase móvel) para gerar 0,135 g (37% de rendimento) do composto titular, RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J

= 1,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 418 [M-H]$^-$.

EXEMPLO 5

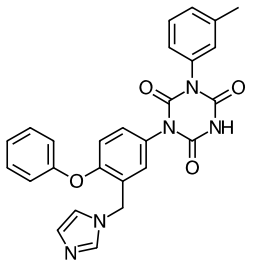
[00364] 1-Metil-3-{2-[(1H-pirazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00365] Em um tubo de micro-ondas, previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, 1-metil-3-[2-(1H-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-il]ureia (Intermediário 10, 0,25 g, 0,8 mmol) em bromobenzeno. A solução foi resfriada a 0 ºC, e o isocianato de etoxicarbonila (0,37 g, 3,2 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse aquecida a 150 ºC por 3 horas em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por RP-HPLC preparativa (acetonitrila 25 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,08 g (rendimento de 26%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,83 (s, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 7H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,14 (s, 3H); MS (ES-) m/z 374 [M-H]$^-$

EXEMPLO 6

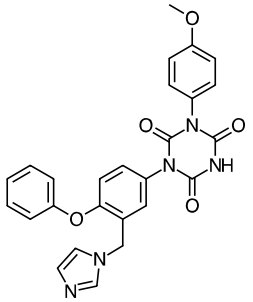
[00366] 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00367] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado imidazol (0,044 g, 0,65 mmol) em acetonitrila (2 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Foi adicionado K_2CO_3 (0,089 g, 0,65 mmol), e a mistura de reação foi agitada durante 20 min a 0 ºC. 1-[3-(Clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 19, 0,130 g, 0,29 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse, em seguida, aquecida a 50 ºC durante 6 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila 15 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,006 g (rendimento de 4%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES-) m/z 466 $[M-H]^-$

EXEMPLO 7

[00368] 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

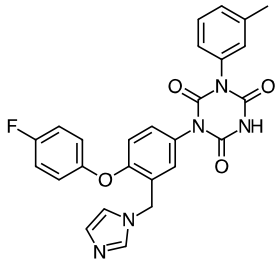


[00369] Em um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado imidazol (0,033 g, 0,48 mmol) em actetonitrila (1 ml) e a mistura foi resfriada a 0 ºC. K_2CO_3 (0,067 g, 0,48 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos

a 0 ºC. 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 23, 0,100 g, 0,22 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse, em seguida, aquecida a 50 ºC durante 12 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila 15 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,011 g (rendimento de 10%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,36 (s, 3H); MS (ES-) m/z 482 $[M-H]^-$

EXEMPLO 8

[00370] 1-[4-(4-fluorfenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

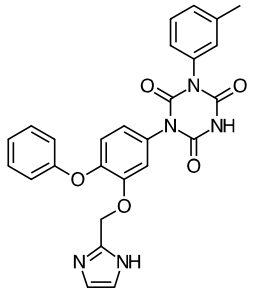


[00371] A um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 3-[4-(4-fluorfenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 26, 0,43, 1,0 mmol) em bromobenzeno (4,3 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. Isocianato de etoxicarbonila (0,47 g, 4,1 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse 25 ºC e fosse, em seguida, aquecida a 150 ºC por 3 horas em um sintetizador de micro-ondas Anton par-300. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml), o solvente orgânico seco sobre

sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila 5 a 100% em água [0,1% de ácido fórmico]) para produzir 0,06 g (1,2% de rendimento) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES-) m/z 486 $[M-H]^-$

EXEMPLO 9

[00372] 1-{3-[(1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

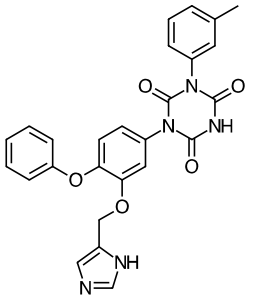


[00373] A um frasco previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 1-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 30, 0,070 g, 0,17 mmol) em DMF (0,7 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. K_2CO_3 (0,035 g, 0,25 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hora a 0 ºC. Foi adicionado bromidrato de 2-(bromometil)-1H-imidazol (0,033 g, 0,13 mmol) em porções, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 ml), seca sobre sulfato de sódio, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 35 a 100% em água [bicarbonato de amônio 5 mM + 0,1% de NH3]) para produzir 0,005 g (5%) do composto titular, obter o produto bruto. RMN de ^{1}H (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 11,92 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 4H), 6,92-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (ES+) m/z 484 $[M+H]^+$

EXEMPLO 10

[00374] 1-{3-[(1H-imidazol-5-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

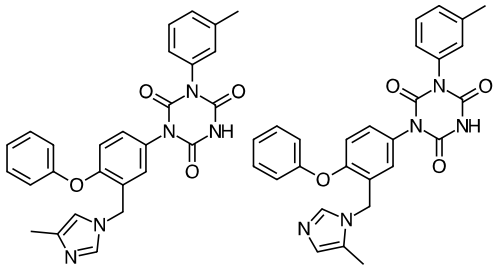


[00375] A um frasco previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 1-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 30, 0,070 g, 0,17 mmol) em DMF (0,7 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. K_2CO_3 (0,035 g, 0,26 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hora a 0 ºC. 5-(Clorometil)-1H-imidazol (0,026 g, 0,13 mmol) foi adicionado em porções, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob redução. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila 15 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,004 g (rendimento a 4%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,97 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 3H), 6,93-6,70 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (ES+) m/z 484 $[M+H]^+$

EXEMPLO 11

[00376] 1-{3-[(4-Metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-

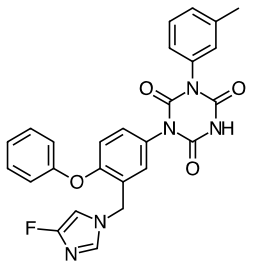
metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona + 1-{3-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00377] A um frasco de micro-ondas de 10 ml previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 4-metil-1H-imidazol (0,04 g, 0,5 mmol) em acetonitrila (1,0 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Foi adicionado K_2CO_3 (0,07 g, 0,5 mmol), e a mistura foi agitada durante 10 minutos a 0 ºC. 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 19, 0,10 g, 0,2 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse, em seguida, aquecida a 50 ºC e agitada durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi triturado por Diclorometano:MeOH (9:1) (2 x 1 ml), e o sólido obtido foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila 5 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,0035 g (rendimento a 3%) de uma mistura dos dois compostos do título em uma razão entre aproximadamente 2:1. RMN de (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,04 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 2H), 5,25 (s, 1,3H), 5,23 (s, 0,7H), 2,34 (s, 2H), 2,08 (s,1H); MS (ES-) m/z 480 $[M-H]^-$

EXEMPLO 12

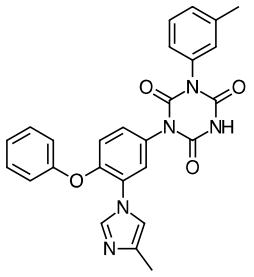
[00378] 1-{3-[(4-Fluor-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00379] Em um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foram obtidos 4-fluoro-1H-imidazol (0,0325 g, 0,4 mmol) em acetonitrila (1 ml), e a mistura foi resfriada a 0 ºC. Foi adicionado K_2CO_3 (0,0653 g, 0,5 mmol), e a mistura foi agitada durante 10 minutos a 0 ºC. 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 19, 0,1 g, 0,2 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação atingisse a temperatura ambiente e depois aquecida a 50 ºC e agitada durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o produto cru que foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 35 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para gerar 0,003 g (rendimento a 2,7%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,01 (s, 1 H), 7,49-7,45 (m, 3 H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8,Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4,Hz, 1H), 5,27(s, 2H), 2,34(s, 3H); MS (ES+) m/z 486 $[M+H]^+$

EXEMPLO 13

[00380] 1-[3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

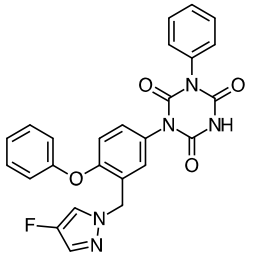


[00381] A um RBF previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionada 3-[5-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenill)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 35, 0,130 g, 0,20 mmol) em 1,4-Dioxano (3,12 ml). A essa solução foi adicionado HCl 2 M aquoso (2,4 ml), e a mistura de reação foi aquecida a 100 ºC e agitada durante 2 horas. A conclusão da reação foi confirmada por TLC com o uso de DCM: MeOH (9:1) como fase móvel. A

TLC foi visualizada com o uso de luz UV. Após a conclusão da reação, permitiu-se que a mistura de reação atingisse a temperatura ambiente e fosse arrefecida bruscamente com água gelada (10 ml) e extraída com diclorometano (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 25 a 100% em água [0,1% de ácido fórmico]) para produzir 0,033 g do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6: δ 12,1 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43-7,343 (m, 4H), 7,25-7,06 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,144 (s, 3H). MS (ES-) m/z 466 $[M-H]^-$

EXEMPLO 14

[00382] 1-{3-[(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

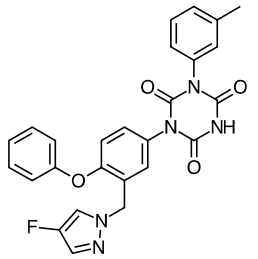


[00383] Em um tubo vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 4-fluoro-1H-pirazol (0,048 g, 0,56 mmol) em DMF (2 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. NaH (60%, 0,022 g, 0,56 mmol) foi adicionado a 0 ºC, e a mistura de reação foi agitada durante 20 minutos a 0 ºC. 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 39, 0,2 g, 0,47 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse à temperatura ambiente. Em seguida, foi aquecida a 50 ºC durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (2 ml), e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 20 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,025 g (11%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,40

Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,00, 8,40 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H); MS (ES-) m/z 470 $[M-H]^-$

EXEMPLO 15

[00384] 1-{3-[(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

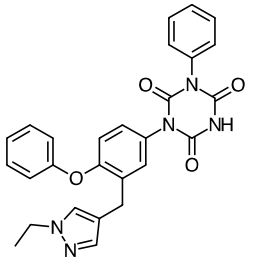


[00385] Em um tubo vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 19, 0,240 g, 0,5 mmol) em ACN e foi resfriada a 0 ºC. A esta foi adicionado K_2CO_3 (0,152 g, 1,1 mmol), e a mistura foi agitada durante 10 minutos a 0 ºC. Foi adicionado 4-fluoro-1H-pirazol (0,056 g, 0,6 mmol), e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e depois fosse aquecida a 50 ºC durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (10 ml), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna instantânea com o uso de 4% de MeOH em DCM como um eluente para obter 0,014 g (5%) do composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35-7,27(m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (ES-) m/z 484 $[M-H]^-$

EXEMPLO 16

[00386] 1-{3-[(1-Etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-

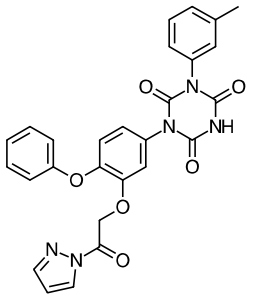
1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00387] Em um frasco de micro-ondas previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtida 3-{3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-1-fenilureia (Intermediário 43, 0,250 g, 0,60 mmol) em bromobenzeno (2,5 ml), e a mistura foi arrefecida bruscamente a 0 ºC. Isocianato de etoxicarbonila (0,279 g, 2,42 mmol) foi adicionado por gotejamento, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse aquecida a 150 ºC durante 3 horas no sintetizador de micro-ondas Anton paar-300. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 20 a 100% em água [bicarbonato de amônio 5 mM + NH3 a 0,1%]) para produzir 0,030 g (10%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,85 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 8H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,20 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 480 $[M-H]^-$

EXEMPLO 17

[00388] 1-(3-Metilfenil)-3-{3-[2-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-4-fenoxifenil}-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

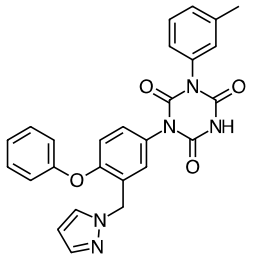


[00389] Em um frasco previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foram obtidos o Intermediário 46, 0,10 g, 0,216

mmol) e pirazol (0,017 g, 0,26 mmol) em DMF (1 ml). À mistura foi adicionado EDC.HCl (cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,083 g, 0,43 mmol), e a mistura de reação resultante foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois disso, HOBt (1-hidroxibenzotriazol, 0,058 g, 0,43 mmol) e N-metilmorfolina (0,065 g, 0,65 mmol) foram adicionados e agitados durante 1 hora à temperatura ambiente. A conclusão da reação foi confirmada por TLC com o uso de DCM: MeOH (9:1) como fase móvel. A TLC foi visualizada com o uso de luz UV. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi mantida sob condição de resfriamento e purificada por purificação por HPLC preparativa (acetonitrila a 30 a 100% em água [ácido fórmico a 0,1%]) para produzir 0,022 g (19%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,99 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES-) m/z 510 $[M-H]^-$

EXEMPLO 18

[00390] 1-(3-Metilfenil)-3-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

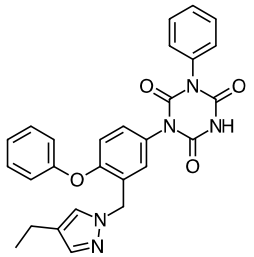


[00391] Em um tubo vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido pirazol (0,093 g, 1,3 mmol) em ACN (5,0 ml), e a mistura foi arrefecida a 0 ºC. K_2CO_3 (0,317 g, 2,3 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos a 0 ºC. Após isso, 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 19, 0,50 g, 1,1 mmol) foi adicionado, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse, em

seguida, aquecida a 50 ºC sob agitação durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o produto cru que foi purificado com o uso de RP-HPLC ((acetonitrila 15 a 100% em água [bicarbonato de amônio 5 mM + NH3 a 0,1%]) para produzir 0,022 g (4%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ11,57 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46-42 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES-) m/z 465 $[M-H]^-$

EXEMPLO 19

[00392] 1-{3-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

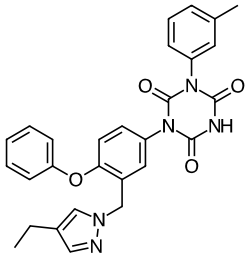


[00393] Em um tubo vedado previamente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 4-Etil-1H-pirazol (0,081 g, 0,8 mmol) em DMF (3 ml) e foi resfriado a 0 ºC. NaH (60%, 0,022 g, 0,8 mmol) foi adicionado a 0 ºC, e a mistura de reação foi agitada durante 20 min a 0 ºC. 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (Intermediário 39, 0,3 g, 0,7 mmol) foi adicionada à mistura de reação, e permitiu-se que a mistura de reação resultante atingisse a temperatura ambiente e fosse, então, aquecida a 50 ºC durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (2 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa ((acetonitrila 10-100% em água [bicarbonato de amônio 5 mM + 0,1% NH3]) para produzir 0,015 g (4%) do composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,96 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 8H), 7,33-7,10 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,20 Hz, 3H). MS (ES-) m/z 480 $[M-H]^-$

[00394] Os compostos a seguir são preparados seguindo procedimentos análogos aos descritos acima.

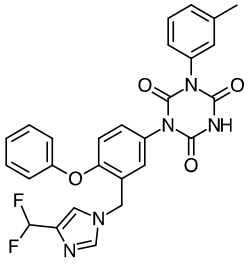
EXEMPLO 20

[00395] 1-{3-[(4-Etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



EXEMPLO 21

[00396] 1-(3-{[4-(Difluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil}-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



EXEMPLOS BIOLÓGICOS

ENSAIO IN VITRO

[00397] Uma triagem de base celular em células de alto rendimento foi usada para identificar moduladores positivos de TrkA, TrkB e TrkC. A triagem envolve o uso de ensaio de base celular que superexpressa TrkA, TrkB ou TrkC. O objetivo do ensaio é identificar compostos que modulam a sinalização da neurotrofina (Forsell et al 2012). O ensaio pode ser usado no modo inibidor com o uso de uma alta concentração de ligante, no modo modulador com o uso de uma concentração intermediária e no modo agonista com o uso de uma baixa concentração de ligante.

[00398] O ensaio usa a técnica Complementação de Fragmento Enzimático (EFC), que é um ensaio com base em proximidade. Em suma, as células usadas nesse ensaio superexpressam duas proteínas de fusão, ou seja, o

receptor, que pode ser um dentre TrkA, TrkB ou TrkC fusionado a um pequeno peptídeo de beta-galactosidase e a uma proteína adaptadora, isto é, SHC1 (ou qualquer outra proteína adaptadora de Trk), fusionada com a maior parte da beta-galactosidase. A ligação do ligante ao receptor induz a fosforilação do domínio intracelular e, portanto, o recrutamento da proteína adaptadora para o receptor. A proximidade entre o pequeno peptídeo ativador no receptor, e a maior parte da beta-galactosidase na proteína adaptadora leva a uma enzima beta-galactosidase ativa. A ativação do receptor é quantificada medindo-se a quantidade de beta-galactosidase ativa por sua conversão de um substrato não luminescente em um produto luminescente.

[00399] As células U2OS, que superexpressam TrkA ou TrkB ou TrkC, foram colocadas em placas com 96 ou 384 poços e incubadas de um dia para o outro. No dia seguinte, o composto de teste foi pré-misturado com o ligante (NGF) e a mistura ligante-composto é, então, adicionada às células para produzir uma concentração final de ligante de 10 ng/ml. Após 3 horas de incubação à temperatura ambiente, a incubação é interrompida pela adição de uma mistura de substrato de beta-galactosidase que contém detergentes. A mistura de substrato é incubada durante 60 minutos à temperatura ambiente. Após isso, a luminescência é lida com a uso de um leitor de placas.

RESULTADOS

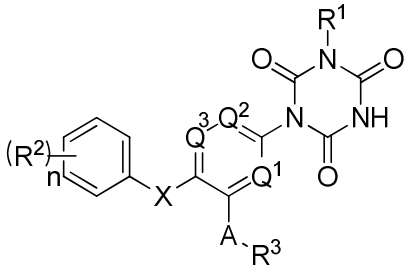
[00400] Os dados desses ensaios para compostos representativos são apresentados na Tabela abaixo. A potência é expressa como EC50 (μM) para os receptores individuais. Os dados indicam a expectativa de os compostos da invenção terem propriedades terapêuticas úteis.

Exemplo	TrkA	TrkB	TrkC
1	0,16	0,2	0,12
2	0,38	0,27	0,20
3	0,52	0,81	
4	1,1	2,07	
5	1,32	31	
6	0,16	0,20	

Exemplo	TrkA	TrkB	TrkC
7	0,72	0,45	
8	0,19	0,17	
9	0,25	0,12	
10	1,67	12	
11	0,22	0,14	
12	0,10	0,06	
13	0,65	0,47	
14	0,18	0,18	
15	0,12	0,09	
16	0,18	0,17	

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



(I)

caracterizado pelo fato de que:

R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, um grupo heteroarila com 5 membros, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcoxi-C_{1-4} alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcoxi-C_{1-4} alquila ou fenila, sendo que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor;

R^2 representa halogênio, hidróxi, ciano, $-C(O)NR^{a5}R^{a6}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alcoxi-C_{1-4} alquila, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor;

n representa 0, 1 ou 2;

Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, $-C(R^4)-$ ou -N-, em que um máximo de dois dentre Q^1 a Q^3 representam -N-;

R^4 representa H, halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi, em que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor;

X representa $-C(R^5)(R^6)-$, -O-, -S-, $-N(R^7)-$ ou uma ligação direta;

R^5, R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente H ou C_{1-2} alquila;

A representa uma ligação direta, -O-, C_{1-2} alquileno, -C_{1-2}alquilenoO-, -OC_{1-2}alquileno-, -N(H)C_{1-2}alquileno- ou -C_{1-2}alquilenoN(H)-, em que os últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos halo, C_{1-2} alquila ou =O;

R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, -CN, -$NR^{a9}R^{a10}$, -C(O)$NR^{a11}R^{a12}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alcoxi-C_{1-4} alquila, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor;

R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} representam, cada um, independentemente H ou C_{1-4} alquila, sendo que os grupos C_{1-4} alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor; ou

R^{a1} e R^{a2}, R^{a3} e R^{a4}, R^{a5} e R^{a6}, R^{a7} e R^{a8}, R^{a9} e R^{a10} e R^{a11} e R^{a12} podem ser unidos independentemente entre si para formar, junto do átomo ao qual são fixados, um anel heterocíclico com 4 a 6 membros, sendo que o anel heterocíclico contém opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O ou S.

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou metilenodióxi, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e fenila, dentre os quais cada grupo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila; fenila opcionalmente

substituída por um ou mais grupos selecionados a partir de flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi, em que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor; tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, dentre os quais cada um é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi e fenila, dentre os quais cada três grupos podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de metila, metóxi, cloro, flúor, $-OCF_3$ e metilenodióxi.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila, fenila, *m*-tolila ou *p*-tolila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila, fenila ou *p*-tolila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^2 representa halogênio; hidróxi; ciano; C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi, em que cada grupo alquila ou grupo alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^2 representa flúor, cloro, bromo, hidróxi, C_{1-3} alquila ou C_{1-3} alcóxi, em que os últimos dois grupos são, cada um, opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que n representa 0 ou 1.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que n representa 1 e R^2 está na posição *para* em relação ao ponto de fixação do anel fenila ao grupo X.

11. Composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que n representa 0.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que n representa 1, R^2 representa C_{1-2} alquila ou flúor e R^2 está na posição *para* em relação ao ponto de fixação do anel fenila ao grupo X.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que n representa 1, R^2 representa C_{1-2} alquila e R^2 está na posição *para* em relação ao ponto de fixação do anel fenila ao grupo X.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que Q^3 representa -N- e Q^1 e Q^2 representam, cada um, $-C(R^4)-$.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que Q^1, Q^2 e Q^3 representam, cada um, $-C(R^4)-$.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R^4 representa H, halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi, em que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que cada grupo R^4 representa independentemente H, cloro, bromo, C_{1-2} alquila ou C_{1-2} alcóxi, sendo que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o grupo R^4 representa H.

19. Composto de acordo com qualquer uma 1 a 18, caracterizado pelo fato de que A representa a ligação direta, -O-, C_{1-2} alquileno, -metilenoO-, -Ometileno-, -N(H)metileno- ou -metilenoN(H)-, em

que os cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos halo ou C_{1-2} alquila.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que A representa a ligação direta, $-CH_2-$, $-OCH_2-$ ou $-OCH_2C(O)-$, sendo que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que A representa -O- ou C_{1-2} alquileno opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21, caracterizado pelo fato de que A representa metileno opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou $-N(C_{1-4}$ alquil$)(C_{1-4}$ alquila), em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 a 6 membros selecionado a partir de pirrolila, piazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e triazinila, em que cada grupo heteroarila com 5 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor, cloro, bromo, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou $-N(C_{1-2}$ alquil$)(C_{1-2}$ alquila), sendo que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

25. Composto de acordo com qualquer 24, caracterizado pelo fato de que R^3 representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado a partir de pirrolila, piazolila, imidazolila, triazolila e tetrazolila,

em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor, cloro, bromo ou C_{1-2} alquila, em que os grupos C_{1-2} alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R^3 representa pirrol-1-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-5-ila ou 1,2,4-triazol-1-ila, em que cada grupo heteroarila com 5 membros é opcionalmente substituído por um ou mais grupos flúor, metila ou grupos etila, em que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que R^3 representa pirazol-1-ila, imidazol-1-ila ou 1,2,4-triazol-1-ila.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que X representa -O-

-S- ou uma ligação direta.

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que X representa -O- ou uma ligação direta.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} e R^{a12} representam, cada um independentemente, H ou C_{1-2} alquila, sendo que os grupos C_{1-2} alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos flúor.

31. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizado

pelo fato de que se destina ao uso na medicina.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou na prevenção contra uma doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou fatores tróficos.

34. Método para tratar e/ou prevenir uma doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores trópicos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31.

35. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, ou de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção contra uma doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

36. Composto para uso, método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que é a doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir de doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência por HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios nos quais o aprimoramento da regeneração do nervo é benéfica, tal como doenças desmielinizantes incluindo esclerose

múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão no cérebro incluindo lesão cerebral traumática, declínio cognitivo leve, distúrbios de demência, incluindo demência de origem vascular e degenerativa, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal e disfunção cognitiva em esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética incluindo distúrbios associados, tais como osteoporose, distúrbios dolorosos do tecido conjuntivo e rupturas do tendão, Doença de Charcot-Marie-Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença do neurônio motor, lesão do nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, incluindo constipação na doença de Parkinson, constipação com trânsito lento e constipação induzida por opioide.

37. Composto para uso, método ou uso de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a doença apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionado a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças de Parkinsonianas, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença do neurônio motor, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabete, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

38. Composto para uso, método ou uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a doença apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

39. Composto para uso, método ou uso de acordo com a

reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a doença apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é doença de Alzheimer.

40. Produto de combinação caracterizado pelo fato de que compreende:

(I) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(II) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou na presença de uma doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos,

em que cada um dos componentes (I) e (II) é formulado em mistura por adição, opcionalmente com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um diluente ou carreador adjuvante farmaceuticamente aceitável.

41. Kit de partes caracterizado pelo fato de que compreende:

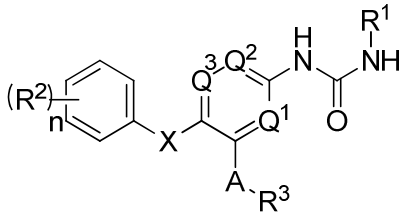
(a) uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, formulado em mistura por adição com um excipiente farmaceuticamente aceitável; e

(b) uma composição farmacêutica que compreende um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou na prevenção contra uma doença que apresenta sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, formulados na mistura por adição com um excipiente farmaceuticamente aceitável,

sendo que os componentes (a) e (b) são fornecidos, cada um, em uma forma que é adequada para administração em combinação com outro.

42. Processo para a preparação de um composto de

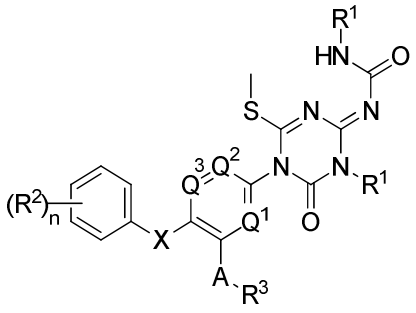
acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, incluindo um sal farmaceuticamente adequado do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II,



(II)

em que R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, com isocianato de etoxicarbonila; ou

a etapa de reagir um composto da fórmula IX,



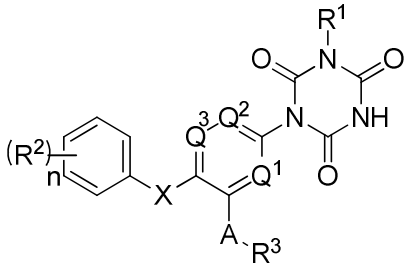
(IX)

em que R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, na presença de um ácido adequado.

RESUMO

COMPOSTO, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR UMA DOENÇA QUE APRESENTA SINALIZAÇÃO PREJUDICADA DE NEUROTROFINAS E/OU OUTROS FATORES TRÓPICOS, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

Trata-se de um composto da fórmula (I),



em que R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, Q^3, X, A e n são conforme definidos no presente documento, sendo que os compostos são úteis no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tais como doença de Alzheimer e semelhantes.