



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

(21) BR 112020008825-0 A2



(22) Data do Depósito: 02/11/2018

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

(54) Título: MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

(51) Int. Cl.: C07D 231/12; C07D 233/64; C07D 413/04; C07D 413/12; C07D 271/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2017 US 62/580,802; 14/03/2018 US 62/643,073.

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

(72) Inventor(es): KATHLEEN ANN MARTIN; CARMELA SIDRAUSKI; JENNIFER M. FROST; YUNSONG TONG; XIANGDONG XU; ZHAOMING XIONG; MICHAEL J. DART.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058965 de 02/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/090082 de 09/05/2019

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

(57) Resumo: São fornecidos neste documento compostos, composições e métodos úteis para a modulação da via de sinalização de eIF2B e da resposta integrada ao estresse (ISR) e para o tratamento de doenças, distúrbios e condições relacionados.

MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório US Nº 62/580.802, depositado em 2 de novembro de 2017 e Pedido Provisório US Nº 62/643.073, depositado em 14 de março de 2018, que são incorporados neste documento por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

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

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

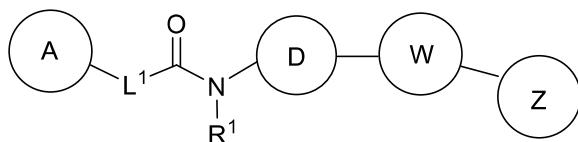
[004] eIF2B é uma máquina molecular complexa, composta de cinco subunidades diferentes, eIF2B1 a eIF2B5. O eIF2B5 catalisa a reação de troca de

GDP/GTP e, juntamente com uma subunidade parcialmente homóloga eIF2B3, constitui o "núcleo catalítico" (Williams, D. D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). As três subunidades restantes (eIF2B1, eIF2B2 e eIF2B4) são também altamente homólogas umas às outras e formam um "subcomplexo regulador" que fornece sítios de ligação para substrato de eIF2B eIF2 (Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233). A troca de GDP com o GTP no eIF2 é catalisado pelo seu fator de troca de nucleotídeo guanina dedicado (GEF) eIF2B. O eIF2B existe como decâmero (B₁₂ B₂₂ B₃₂ B₄₂ B₅₂) ou dímero de dois pentâmeros nas células (Gordiyenko, Y. et al, *Nat Commun* (2014) 5:3902; Wortham, N. C. et al, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237). As moléculas tais como ISRIB interagem com e estabilizam a conformação do dímero eIF2B, aumentando assim a atividade do GEF intrínseco e tornando as células menos sensíveis aos efeitos celulares da fosforilação de eIF2a (Sidrauski, C. et al, *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. et al, *Science* (2015) 348:1027-1030). Como tal, as terapêuticas de pequenas moléculas que podem modular a atividade de eIF2B podem ter o potencial para atenuar a ramificação de PERK da UPR e a ISR geral e, portanto, podem ser usadas na prevenção e/ou tratamento de várias doenças, como uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] A presente divulgação é direcionada, pelo menos em parte, a compostos, composições e métodos para a modulação de eIF2B (por exemplo, ativação de eIF2B) e a atenuação da via de sinalização ISR. Em algumas modalidades, é divulgado neste documento um modulador de eIF2B (por exemplo, um ativador de eIF2B) compreendendo um composto da Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste. Em outras modalidades, são divulgados neste documento métodos de uso de um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste para o tratamento de uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, câncer, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou distúrbio associado à função prejudicada de eIF2B ou componentes na via ISR (por exemplo, via de eIF2).

[006] Por exemplo, é divulgado neste documento um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, em que:

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

L¹ é uma ligação, C₁-C₆ alquíleno, heteroalquíleno de 2-7 membros ou -O-, em que C₁-C₆ alquíleno ou heteroalquíleno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L1};

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

W é um heteroaril monocíclico de 5-6 membros, em que o heteroaril monocíclico de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis com 1-3 R^W; e em que se o heteroaril monocíclico de 5-6 membros contiver uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N2};

A e Z são, cada um independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 R^Y; e em que, caso o heteroaril de 5-6 membros contenha uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N3};

cada R^{L1} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

R^{N1} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-

C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N2} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N3} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^W é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcoxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

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

cada R^Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcoxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D e G¹; ou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

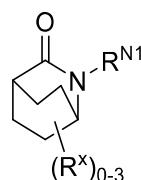
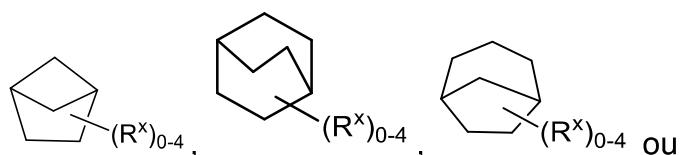
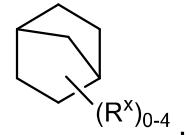
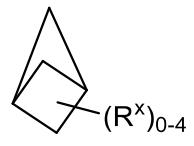
m é 1 quando R^F é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil, 3 quando R^F é C₁-C₆ alquil, ou 5 quando R^F é halo.

[007] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil bicíclico em ponte ou um heterociclico bicíclico em ponte, cada um opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

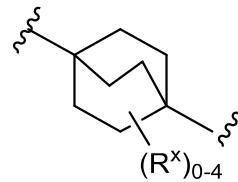
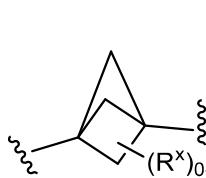
[008] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil de 5-8 membros bicíclico em ponte ou um heterociclico de 5-8 membros bicíclico em ponte, cada um opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

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

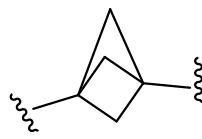
[010] Em algumas modalidades, D é



[011] Em algumas modalidades, D é

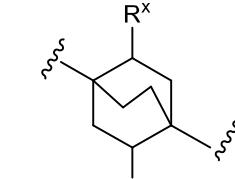
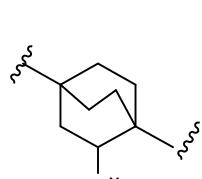


[012] Em algumas modalidades, D é substituído por 0 R^X .



[013] Em algumas modalidades, D é

[014] Em algumas modalidades, D é substituído por 1 ou 2 R^X.



[015] Em algumas modalidades, D é

ou

[016] Em algumas modalidades, cada R^X é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxo, -OH, -C(O)OH, -C(O)OR^D, halo e hidroxi-C₁-C₆ alquil.

[017] Em algumas modalidades, L¹ é uma ligação, um heteroalquíleno de 2-7 membros ou um -O-, em que o heteroalquíleno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L1}.

[018] Em algumas modalidades, L¹ é uma ligação, um heteroalquíleno de 2-7 membros ou -O-, em que o heteroalquíleno de 2-7 membros é substituído por 0 R^{L1}.

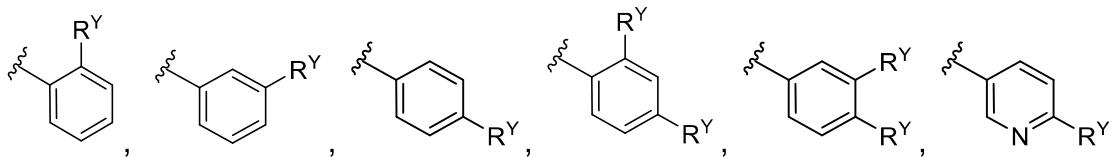
[019] Em algumas modalidades, L¹ é selecionado dentre uma ligação, -CH₂O-*-, -CH₂OCH₂-* ou -O-, em que “-*” indica o ponto de ligação a A.

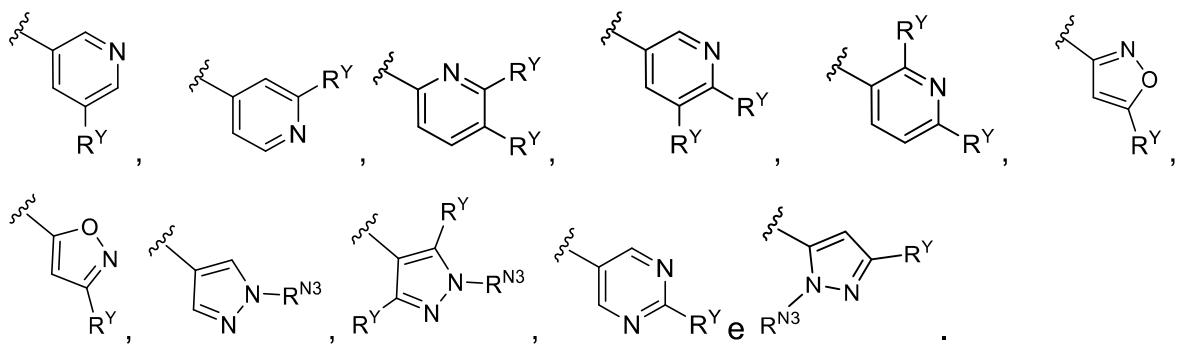
[020] Em algumas modalidades, R¹ é hidrogênio ou CH₃.

[021] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros; em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y, e cada R^Y é, independentemente, C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A ou G¹.

[022] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y.

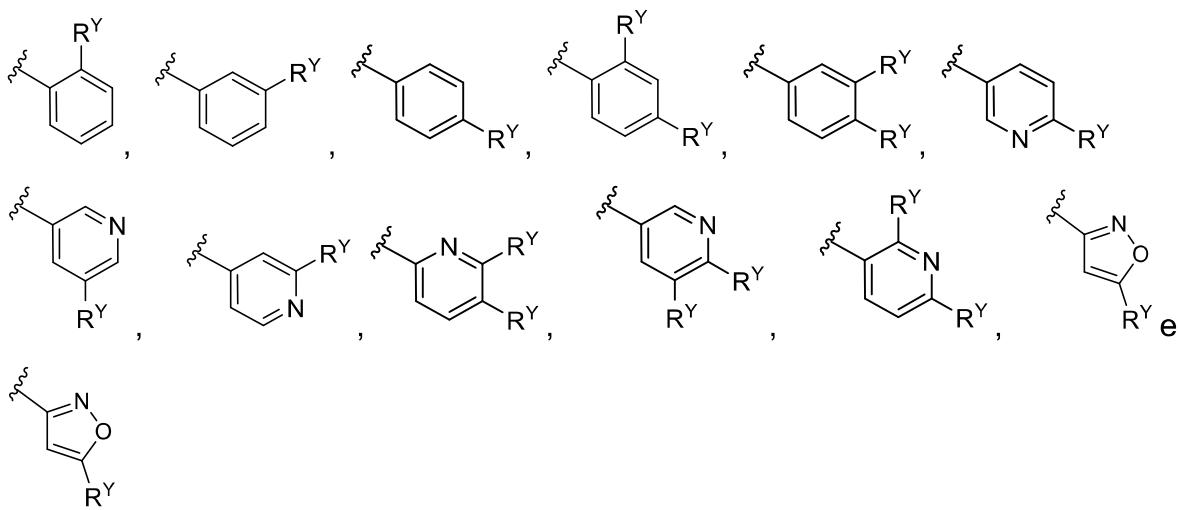
[023] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é selecionado do grupo que consiste em:





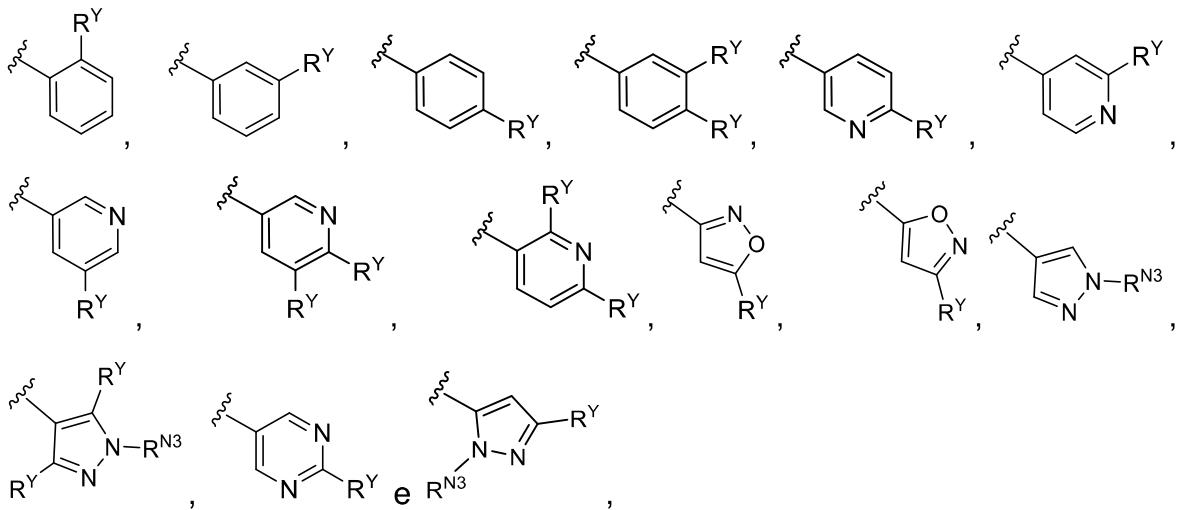
[024] Em algumas modalidades, A é fenil, piridil, pirimidinil ou isoxazolil, cada um dos quais sendo opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y.

[025] Em algumas modalidades, A é selecionado do grupo que consiste em:



[026] Em algumas modalidades, Z é fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-3 grupos R^Y.

[027] Em algumas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^{N3} é hidrogênio ou CH₃.

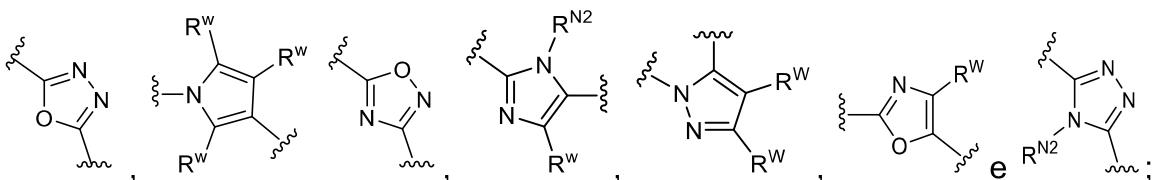
[028] Em algumas modalidades, cada R^Y é, independentemente, hidrogênio, cloro, fluoro, CF₃, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ ou CN.

[029] Em algumas modalidades, W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-3 grupos R^W, e cada R^W é, independentemente, C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano ou -OR^A.

[030] Em algumas modalidades, W é um 1,3,4-oxadiazol ou 1,2,4-oxadiazol.

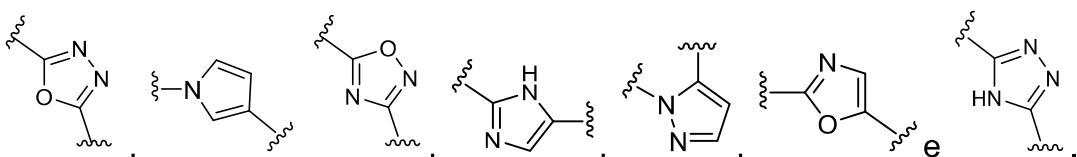
[031] Em algumas modalidades, W é um 1,2,4-triazol.

[032] Em algumas modalidades, W é selecionado do grupo que consiste em:

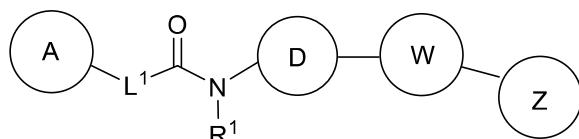


[033] em que cada R^W é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ e CN , e em que R^{N2} é hidrogênio ou CH_3 .

[034] Em algumas modalidades, W é selecionado do grupo que consiste em:



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



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou

estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, em que:

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

L^1 é CH_2O-^* , $CH_2OCH_2-^*$ ou $-O-$, em que “ $-^*$ ” indica o ponto de ligação a A;

W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por

1-3 grupos R^W ; e em que o imidazol e o triazol podem ser opcionalmente substituídos em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH_3 ;

A é fenil, isoxazolil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y ;

Z é fenil, piridil, isoxazolil, pimidinil ou pirazolil, cada um dos quais sendo opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 grupos R^Y ; e em que o pirazolil pode ser opcionalmente substituído em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH_3 ;

cada R^W é, independentemente, cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ ou CN ;

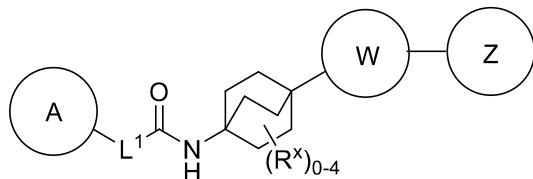
cada R^X é, independentemente, fluoro, oxo, OH , OCH_3 , $C(O)OH$ ou $C(O)OCH_3$;

cada R^Y é, independentemente, cloro, fluoro, CF_3 , CHF_2 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$, ou CN ; ou

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

R^1 é hidrogênio.

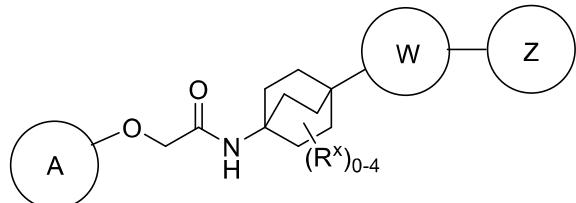
[036] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

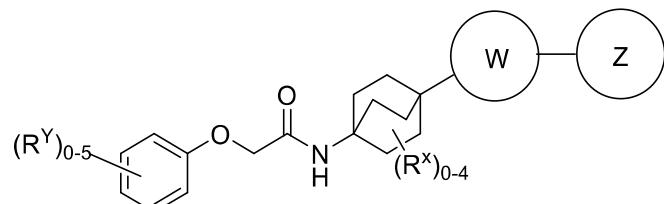
[037] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):



Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

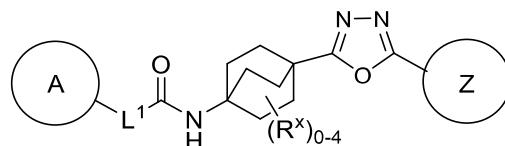
[038] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):



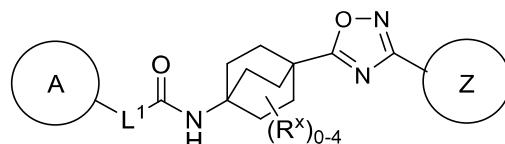
Fórmula (I-d)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

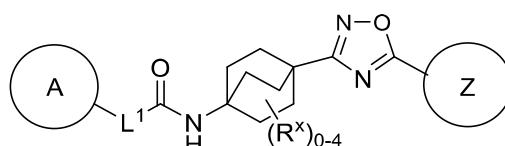
[039] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4), Fórmula (I-e-5), Fórmula (I-e-6), Fórmula (I-e-7), Fórmula (I-e-8) ou Fórmula (I-e-9):



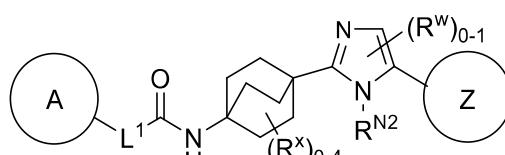
Fórmula (I-e-1)



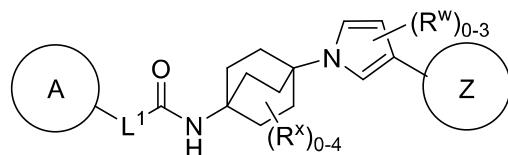
Fórmula (I-e-2)



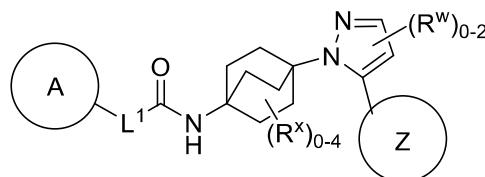
Fórmula (I-e-3)



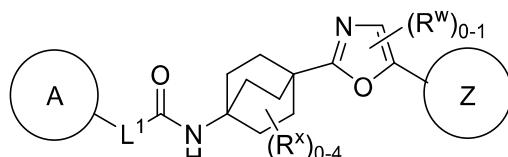
Fórmula (I-e-4)



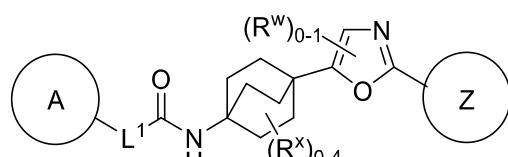
Fórmula (I-e-5)



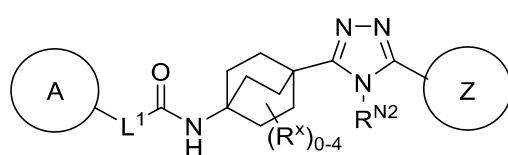
Fórmula (I-e-6)



Fórmula (I-e-7)



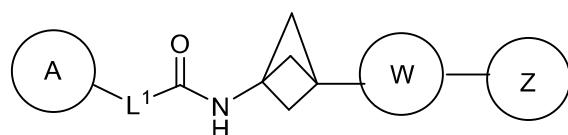
Fórmula (I-e-8)



Fórmula (I-e-9)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

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

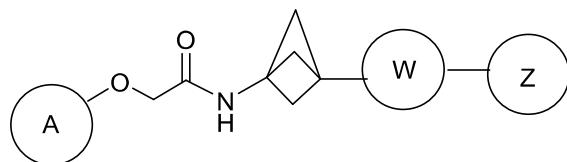


Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

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

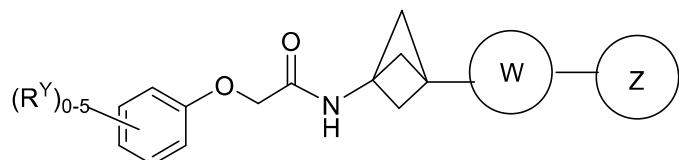
de Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

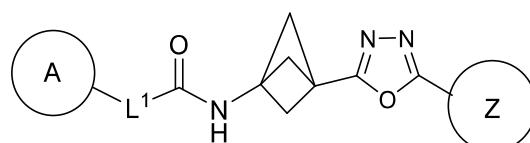
[042] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (I-h):



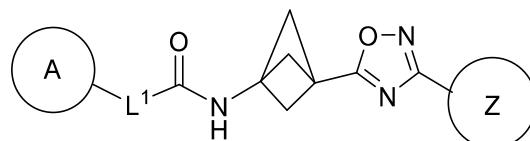
Fórmula (I-h)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável desta, em que cada um dentre W, Z e R^Y é definido conforme para a Fórmula (I).

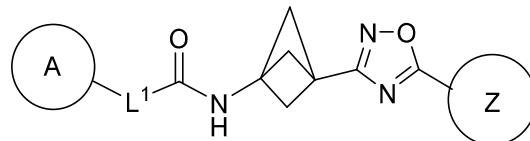
[043] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-i-1), Fórmula (I-i-2), Fórmula (I-i-3), Fórmula (I-i-4), Fórmula (I-i-5), Fórmula (I-i-6), Fórmula (I-i-7), Fórmula (I-i-8) ou Fórmula (I-i-9):



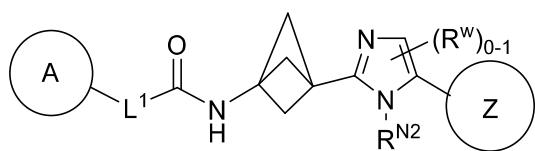
Fórmula (I-i-1)



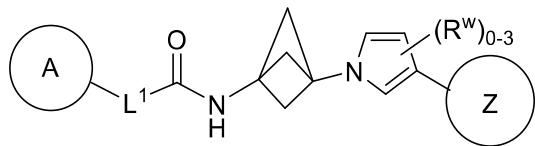
Fórmula (I-i-2)



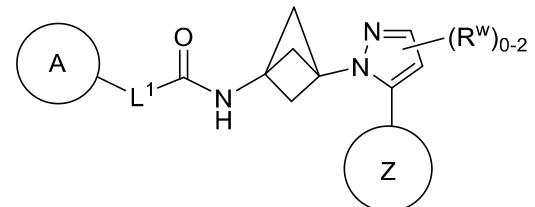
Fórmula (I-i-3)



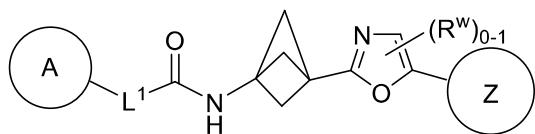
Fórmula (I-i-4)



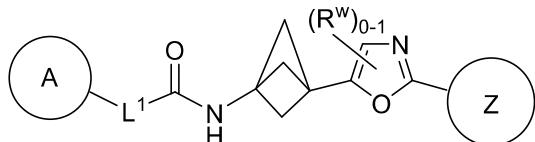
Fórmula (I-i-5)



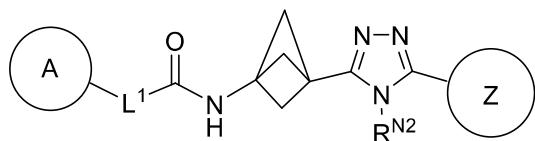
Fórmula (I-i-6)



Fórmula (I-i-7)



Fórmula (I-i-8)



Fórmula (I-i-9)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

[044] Em algumas modalidades, um composto divulgado neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é formulado como uma composição farmaceuticamente aceitável que compreende um composto divulgado e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[045] Em algumas modalidades, um composto divulgado neste documento é selecionado dentre um composto listado na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato,

tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste.

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

[047] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinização do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de deficiência intelectual, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X, adrenoleucodistrofia cerebral, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia devido a mutação no gene DARS2 (às vezes conhecida como lucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), distúrbios do espectro relacionados ao DARS2, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeldt-Jakob, demência frontotemporal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência do corpo de Lewy), kuru, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, tauopatia ou doença por príon. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença psiquiátrica como agorafobia, doença de Alzheimer, anorexia nervosa, amnésia, distúrbio de ansiedade, transtorno bipolar, transtorno dismórfico corporal, bulimia nervosa, claustrófobia, depressão, delírios, síndrome de Diógenes, disgraxia, insônia, síndrome de Munchausen, narcolepsia, distúrbio de personalidade narcisista, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicose, distúrbio fóbico, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio de personalidade esquizoide, sonambulismo, fobia social,

abuso de substâncias, discinesia tardia, síndrome de Tourette ou tricotilomania. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença ou distúrbio com sintomas de deficiência cognitiva ou declínio cognitivo, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, mal de Huntington, esquizofrenia, autismo, demência frontotemporal, demência (por exemplo, demência associada ao HIV ou demência por corpos de Lewy), demência relacionada à idade, encefalopatia traumática crônica, deficiência neurocognitiva induzida pelo HIV, um distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, uma lesão hipóxica (por exemplo, lesão cerebral prematura, hipóxia perinatal crônica), lesão cerebral traumática ou disfunção cognitiva pós-operatória. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma síndrome de deficiência intelectual. Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende comprometimento cognitivo moderado.

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

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

[050] Em algumas modalidades, o método compreende o tratamento de uma

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

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

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

[053] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratar uma doença ou distúrbio relacionado à modulação (por exemplo, diminuição) na atividade ou nível de eIF2B, modulação (por exemplo, diminuição) da atividade ou nível de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) na fosforilação de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) da atividade da via de eIF2 α fosforilada ou modulação (por exemplo, um aumento) da atividade ISR em um sujeito, em que o

método compreende a administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero deste, ou uma composição destes, a um sujeito. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, a via de sinalização de eIF2 α ou ISR).

[054] Noutro aspecto, a presente invenção apresenta um método de tratamento de uma leucodistrofia, tal como doença da matéria branca evanescente (VWMD) ou ataxia infantil com hipomielinização do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, a leucodistrofia é caracterizada por uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de aminoácido ou substituição de aminoácido) em uma tRNA sintetase. Em algumas modalidades, a administração de um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade de eIF2B em um sujeito com uma leucodistrofia, tal como doença da substância branca evanescente (VWMD) ou ataxia infantil com hipomielinização do sistema nervoso central.

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

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

[057] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinização do SNC, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de deficiência intelectual, paralisia supranuclear

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

[058] Em algumas modalidades, o câncer compreende câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou um câncer das células secretoras. Em

algumas modalidades, o método compreende o tratamento de câncer em combinação com um agente quimioterapêutico para o aumento da memória (por exemplo, memória de longo prazo).

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

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

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

[062] Em algumas modalidades, a doença mitocondrial está associada, ou é resultado de, ou é causada por disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial. Em algumas modalidades, a doença mitocondrial, por exemplo, a miopatia mitocondrial, é selecionada do grupo consistindo em síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada maternalmente), síndromes de

depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

[063] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado à modulação (por exemplo, uma redução) na atividade ou nível de eIF2B, modulação (por exemplo, uma redução) da atividade ou nível de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) na fosforilação de eIF2 α , modulação (por exemplo, um aumento) da atividade da via de eIF2 α fosforilada ou modulação (por exemplo, um aumento) da atividade de ISR em um sujeito, em que a composição compreende a administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, a via de sinalização de eIF2 α ou ISR).

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

[065] Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma deleção de aminoácido, adição de aminoácido ou substituição de aminoácido) em um gene ou produto gênico (por exemplo, RNA ou proteína) que modula (por exemplo, reduz) a síntese de proteínas. Em algumas

modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula (I) aumenta a atividade de GEF residual de um complexo de GEF mutante em um sujeito.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[066] A presente invenção apresenta compostos, composições e métodos compreendendo um composto da Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste para uso, por exemplo, na modulação (por exemplo, ativação) de eIF2B e na atenuação da via de sinalização de ISR.

Definições

Definições Químicas

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

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

[069] Os compostos descritos neste documento podem compreender um ou mais centros assimétricos e, assim, podem existir em várias formas isoméricas, por exemplo, enantiômeros e/ou diastereômeros. Por exemplo, os compostos descritos neste documento podem estar sob a forma de um enantiômero, diastereômero ou isômero geométrico individual ou podem estar sob a forma de uma mistura de estereoisômeros, incluindo misturas racêmicas e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. Os isômeros podem ser isolados a partir de misturas por

métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) quiral e a formação e cristalização de sais quirais; ou isômeros preferidos podem ser preparados por sínteses assimétricas. Ver, por exemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). A invenção contempla, adicionalmente, compostos descritos neste documento como isômeros individuais substancialmente livres de outros isômeros e alternativamente, como misturas de vários isômeros.

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

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

modalidades, o composto S enantiometricamente puro em tais composições pode, por exemplo, compreender, pelo menos cerca de 95% em peso do composto S e no máximo cerca de 5% em peso do composto R, em peso total do composto. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode ser formulado com pouco ou nenhum excipiente ou carreador.

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

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

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

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

[076] “Alquil” se refere a um radical de um grupo hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo a partir de 1 a 20 átomos de carbono (“C₁-C₂₀ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 12 átomos de carbono (“C₁-C₁₂ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 8 átomos de carbono (“C₁-C₈ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 6 átomos de carbono (“C₁-C₆ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 5 átomos de carbono (“C₁-C₅ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 4 átomos de carbono (“C₁-C₄ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 3 átomos de carbono (“C₁-C₃ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 a 2 átomos de carbono (“C₁-C₂ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 1 átomo de carbono (“C₁ alquil”). Em algumas modalidades, um grupo alquil tem 2 a 6 átomos de carbono (“C₂-C₆ alquil”). Exemplos de grupos C₁-

C_6 alquil incluem metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), isopropil (C_3), n-butil (C_4), terc-butil (C_4), sec-butil (C_4), iso-butil (C_4), n-pentil (C_5), 3-pentanil (C_5), amil (C_5), neopentil (C_5), 3-metil-2-butanol (C_5), amil (C_5) terceário e n-hexil (C_6). Exemplos adicionais de grupos alquil incluem n-heptil (C_7), n-octil (C_8) e semelhantes. Cada instância de um grupo alquil pode ser independentemente opcionalmente substituído, ou seja, não substituído (um "alquil não substituído") ou substituído (um "alquil substituído") por um ou mais substituintes; por exemplo, a partir de 1 a 5 substituintes, 1 a 3 substituintes, ou 1 substituinte. Em certas modalidades, o grupo alquil é C_{1-10} alquil não substituído (por exemplo, $-CH_3$). Em certas modalidades, o grupo alquil é C_{1-6} alquil substituído. As abreviaturas comuns de alquil incluem Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), iPr ($-CH(CH_3)_2$), nPr ($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), ou i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$).

[077] O termo "alquíleno", por si só ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical divalente derivado de um alquil, como exemplificado, mas não limitado por, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Normalmente, um grupo alquil (ou alquíleno) terá a partir de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. O termo "alquíleno", por si só ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical divalente derivado de um alqueno. Um grupo alquíleno pode ser descrito como, por exemplo, um alquíleno de C_{1-C_6} membros, em que o termo "membro" refere-se aos átomos que não são hidrogênio na fração.

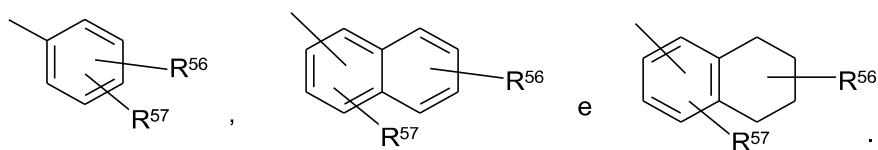
[078] "Alquenil" refere-se a um radical de um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 2 a 20 átomos de carbono, uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e nenhuma ligação tripla (" C_2-C_{20} alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 10 átomos de carbono (" C_2-C_{10} alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 8 átomos de carbono (" C_2-C_8 alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 6 átomos de carbono (" C_2-C_6 alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 5 átomos de carbono (" C_2-C_5 alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 4 átomos de carbono (" C_2-C_4 alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 a 3 átomos de carbono (" C_2-C_3 alquenil"). Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem 2 átomos de carbono (" C_2 alquenil"). As uma

ou mais ligações duplas carbono-carbono podem ser internas (como em 2-butenil) ou terminais (tal como em 1-butenil). Exemplos de grupos C₂-C₄ alquenil incluem etenil (C₂), 1-propenil (C₃), 2-propenil (C₃), 1-butenil (C₄), 2-butenil (C₄), butadienil (C₄), e semelhantes. Exemplos de grupos C₂-C₆ alquenil incluem os já mencionados grupos C₂-C₄ alquenil assim como pentenil (C₅), pentadienil (C₅), hexenil (C₆), e semelhantes. Exemplos adicionais de alquenil incluem heptenil (C₇), octenil (C₈), octatrienil (C₈), e semelhantes. Cada exemplo de um grupo alquenil pode ser independentemente opcionalmente substituído, *ou seja*, não substituído (um “alquenil não substituído”) ou substituído (um “alquenil substituído”) por um ou mais substituintes *por exemplo*, de 1 a 5 substituintes, 1 a 3 substituintes ou 1 substituinte. Em certas modalidades, o grupo alquenil é um C₂-C₁₀ alquenil não substituído. Em certas modalidades, o grupo alquenil é um C₂-C₆ alquenil substituído.

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

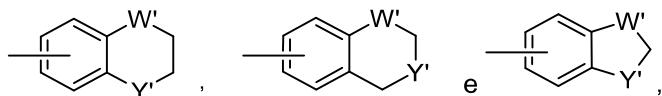
[080] Em certas modalidades, um grupo aril é substituído com um ou mais grupos selecionados dentre halo, C₁-C₈ alquil, halo-C₁-C₈ alquil, haloxi-C₁-C₈ alquil, ciano, hidroxi, alcoxi C₁-C₈ alquil e amino.

[081] Exemplos de arils substituídos representativos incluem os seguintes



em que um dentre R^{56} e R^{57} pode ser hidrogênio e pelo menos um dentre R^{56} e R^{57} é cada um independentemente selecionado de C₁–C₈ alquil, halo-C₁–C₈ alquil, heterociclíl de 4–10 membros, alcanoil, alcoxi-C₁–C₈ alquil, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹ NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, C(O)O alquil, C(O)O aril, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquil, S(O)-alquil, S(O)₂-alquil, S-aryl, S(O)-aryl, S(O₂)-aryl; ou R^{56} e R^{57} podem ser unidos para formar um anel cíclico (saturado ou não saturado) de 5 a 8 átomos, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo N, O ou S.

[082] Outros grupos aril representativos tendo um grupo heterociclíl fundido incluem os seguintes:



em que cada W' é selecionado de C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O e S; e cada Y' é selecionado de carbonil, NR⁶⁶, O e S; e R⁶⁶ é independentemente hidrogênio, C₁–C₈ alquil C₃–C₁₀ cicloalquil, heterociclíl de 4–10 membros, C₆–C₁₀ aril e heteroaril com 5–10 membros.

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

[084] "Halo" ou "halogênio," independentemente ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I). O termo "halogeneto" por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um átomo de fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto. Em certas modalidades, o grupo halo é flúor ou cloro.

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

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

[087] De um modo semelhante, o termo "heteroalquíleno", por si próprio ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical divalente derivado de heteroalquil, tal como exemplificado, mas não limitado por -CH₂O- e -CH₂CH₂O-. Um grupo heteroalquíleno pode ser descrito como, por

exemplo, um heteroalquíleno de 2 a 7 membros, em que o termo "membro" refere-se aos átomos não hidrogênio na parte. Para os grupos heteroalquíleno, os heteroátomos também podem ocupar qualquer um ou ambos os terminais da cadeia (por exemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquelenoamino, alquilenodiamino e semelhantes). Ainda adicionalmente, para grupos de ligação alquíleno e heteroalquíleno, nenhuma orientação do grupo de ligação está implícita pela direção em que está escrita a fórmula do grupo de ligação. Por exemplo, a fórmula $-C(O)_2R'$ pode representar $-C(O)_2R'$ e $-R'C(O)_2$.

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

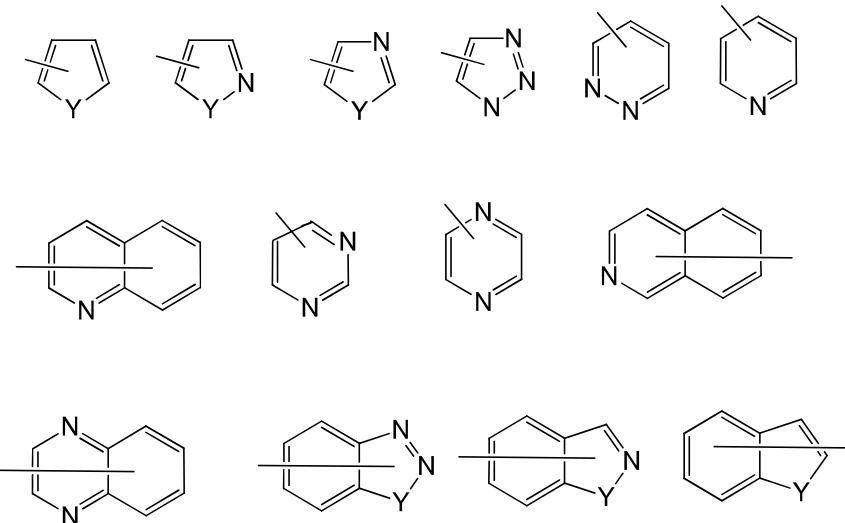
[089] Em algumas modalidades, um grupo heteroaril é um sistema de anel aromático com 5-10 membros possuindo átomos de carbono do anel e 1-4 heteroátomos do anel fornecidos no sistema de anel aromático, em que cada heteroátnomo é selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre ("heteroaril com 5-10 membros"). Em algumas modalidades, um grupo heteroaril é um sistema de anel aromático com 5-8 membros tendo átomos de carbono do anel

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

[090] Grupos heteroaril com 5 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, pirrolil, furanil e tiofenil. Grupos heteroaril com 5 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos incluem, sem limitação, imidazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, e isotiazolil. Grupos heteroaril com 5 membros exemplificativos contendo três heteroátomos incluem, sem limitação, triazolil, oxadiazolil e tiadiazolil. Grupos heteroaril com 5 membros exemplificativos contendo quatro heteroátomos incluem, sem limitação, tetrazolil. Grupos heteroaril com 6 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, piridinil. Grupos heteroaril com 6 membros exemplificativos contendo 2 heteroátomos incluem, sem limitação, piridazinil, pirimidinil e pirazinil. Grupos heteroaril com 6 membros exemplificativos contendo três ou quatro heteroátomos incluem, sem limitação, triazinil e tetrazinil, respectivamente. Grupos heteroaril com 7 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azepinil, oxepinil e tiepinil. Grupos heteroaril 5,6-bicíclicos exemplificativos incluem, sem limitação, indolil, isoindolil, indazolil, benzotriazolil, benzotiofenil, isobenzotiofenil, benzofuranil, benzoisofuranil, benzimidazolil, benzoxazolil,

benzisoxazolil, benzoxadiazolil, benzotiazolil, benzisotiazolil, benzotiadiazolil, indolizinil e purinil. Grupos heteroaril 6,6-bicíclicos exemplificativos incluem, sem limitação, naftiridinil, pteridinil, quinolinil, isoquinolinil, cinolinil, quinoxalinil, ftalazinil e quinazolinil.

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



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

[092] “Cicloalquil” refere-se a um radical de um grupo hidrocarboneto cíclico não aromático possuindo de 3 a 10 átomos de carbono de anel (“C₃–C₁₀ cicloalquil”) e zero heteroátomos no sistema de anel não–aromático. Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 8 átomos de carbono do anel (“C₃–C₈ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil possui de 3 a 6 átomos de carbono de anel (“C₃–C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 6 átomos de carbono do anel (“C₃–C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 5 a 10 átomos de carbono do anel (“C₅–C₁₀ cicloalquil”). Um grupo cicloalquil pode ser descrito como, por exemplo, um cicloalquil com C₄–C₇membros, em que o termo “membro” se refere aos átomos de anel não hidrogênio dentro da fração. Grupos cicloalquil C₃–C₆ exemplificativos incluem, sem limitação, ciclopropil (C₃), ciclopropenil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclopentenil (C₅), ciclohexil (C₆), ciclohexenil (C₆), ciclohexadienil (C₆) e semelhantes. Grupos cicloalquil C₃–C₈ exemplificativos incluem, sem

limitação, os grupos cicloalquil C₃-C₆ mencionados acima, bem como cicloheptil (C₇), cicloheptenil (C₇), cicloheptadienil (C₇), cicloheptatrienil (C₇), ciclooctil (C₈), ciclooctenil (C₈), cubanil (C₈), biciclo[1.1.1]pentanil (C₅), biciclo[2.2.2]octanil (C₈), biciclo[2.1.1]hexanil (C₆), biciclo[3.1.1]heptanil (C₇) e semelhantes. Os grupos C₃-C₁₀ exemplificativos incluem, sem limitação, os grupos cicloalquil C₃-C₈ mencionados acima, bem como ciclononil (C₉), ciclononenil (C₉), cyclodecil (C₁₀), cyclodecenil (C₁₀), octahidro-1H-indenil (C₉), decahidronaftalenil (C₁₀), espiro[4.5]decanil (C₁₀) e semelhantes. Conforme os exemplos anteriores ilustram, em certas modalidades, o grupo cicloalquil é monocíclico (“cicloalquil monocíclico”) ou contém um sistema de anel fundido, ligado em ponte ou espiro, tal como um sistema bicíclico (“cicloalquil bicíclico”) e pode ser saturado ou pode ser parcialmente insaturado. “Cicloalquil” inclui também sistemas de anel em que o anel cicloalquil, como definido acima, está fundido com um ou mais grupos aril, em que o ponto de ligação está no anel cicloalquil, e em tais casos, o número de átomos de carbono continua a designar o número de átomos de carbono no sistema de anel cicloalquil. Cada exemplo de um grupo cicloalquil pode ser independentemente opcionalmente substituído, *ou seja*, não substituído (um “cicloalquil não substituído”) ou substituído (um “cicloalquil substituído”) por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil não substituído. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil substituído.

[093] Em algumas modalidades, “cicloalquil” é um grupo cicloalquil saturado monocíclico com 3 a 10 átomos de carbono no anel (“C₃-C₁₀ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 8 átomos de carbono do anel (“C₃-C₈ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 3 a 6 átomos de carbono do anel (“C₃-C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil tem 5 a 6 átomos de carbono do anel (“C₅-C₆ cicloalquil”). Em algumas modalidades, um grupo cicloalquil possui de 5 a 10 átomos de carbono de anel (“C₅-C₁₀ cicloalquil”). Exemplos de grupos C₅-C₆ cicloalquil incluem ciclopentil (C₅) e ciclohexil (C₆). Exemplos de grupos C₃-C₆ cicloalquil incluem os grupos C₃-C₆ cicloalquil mencionados acima, bem como ciclopropil (C₃) e ciclobutil (C₄). Exemplos de grupos C₃-C₈ cicloalquil incluem os grupos C₃-C₆ cicloalquil, bem como o cicloheptil (C₇) e ciclo-octil (C₈). A menos que especificado o contrário, cada

exemplo de um grupo cicloalquil é independentemente não substituído (um "cicloalquil não substituído") ou substituído (um "cicloalquil substituído") por um ou mais substituintes. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil não substituído. Em certas modalidades, o grupo cicloalquil é um C₃-C₁₀ cicloalquil substituído.

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

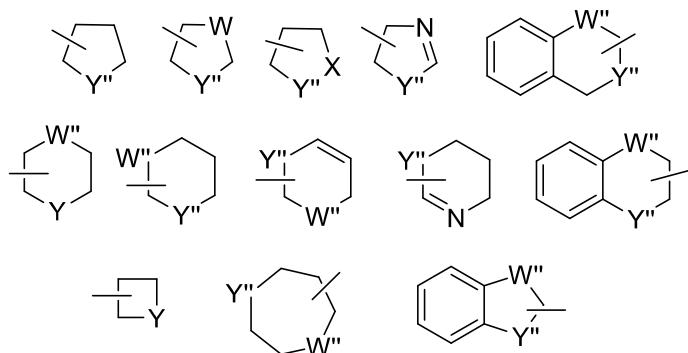
[095] Em algumas modalidades, um grupo heterocicil é um sistema de anel não aromático com 5 a 10 membros tendo átomos de carbono do anel e 1 a 4

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

[096] Os grupos heterociclíl com 3 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azirdinil, oxiranil e tiorenil. Os grupos heterociclíl com 4 membros exemplificativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, azetidinil, oxetanil e tietanil. Os grupos heterociclíl com 5 membros exemplificativos contendo um ou mais heteroátomos inclui, sem limitação, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotiofenil, dihidrotiofenil, pirrolidinil, dihidropiroli e pirrolil-2,5-diona. Os grupos heterociclíl com 5 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos, sem limitação, dioxolanil, oxasulfuranil, disulfuranil e oxazolidin-2-ona. Os grupos heterociclíl com 5 membros exemplificativos contendo três heteroátomos inclui, sem limitação, triazonil, oxadiazonil e tiadiazolinil. Os grupos heterociclíl com 6 membros exemplificativos contendo um heteroátomo inclui, sem limitação, piperidinil, tetrahidropiranil, dihidropiridinil e tianil. Os grupos heterociclíl com 6 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos incluem, sem limitação, piperazinil, morfolinil, ditianil, dioxanil. Os grupos heterociclíl com 6 membros exemplificativos contendo dois heteroátomos incluem, sem limitação, triazinanol. Os grupos heterociclíl com 7 membros exemplificativos contendo um heteroátomo incluem, sem limitação, azepanil, oxepanil e tiepanil. Os grupos heterociclíl com 8 membros exemplificativos

contendo 1 heteroátomo incluem, sem limitação, azocanil, oxecanil e tiocanil. Os grupos heterocíclicos com 5 membros exemplificativos fundidos a um anel C₆ aril (também referido neste documento como um anel heterocíclico 5,6-bicíclico) incluem, sem limitação, indolinil, isoindolinil, di-hidrobenzofuranil, di-hidrobenzotienil, benzoxazolinonil e semelhantes. Os grupos heterocicil de 6 membros exemplificativos fundidos a um anel aril (também referido neste documento como um anel heterocíclico 6,6-bicíclico) incluem, sem limitação, tetra-hidroquinolinil, tetra-hidroisoquinolinil e semelhantes.

[097] Exemplos particulares de grupos heterocíclicos são mostrados nos seguintes exemplos ilustrativos:



em que cada W'' é selecionado dentre CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O e S; e cada Y'' é selecionado dentre NR⁶⁷, O e S; e R⁶⁷ é, independentemente, hidrogênio, C₁–C₈ alquil, C₃–C₁₀ cicloalquil, heterocicil de 4–10 membros, C₆–C₁₀ aril e heteroaril de 5–10–membros. Estes anéis heterocicil podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre o grupo que consiste em acil, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxcarbonil, alcoxcarbonilamino, amino, amino substituído, aminocarbonil (*por exemplo*, amido), aminocarbonilamino, aminossulfonil, sulfonilamino, aril, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquil, halogênio, hidroxi, ceto, nitro, tiol, –S–alquil, –S–aril, –S(O)–alquil, –S(O)–aril, –S(O)₂–alquil, e –S(O)₂–aril. Os grupos substituintes incluem carbonil ou tiocarbonil que fornecem, por exemplo, derivados de lactama e ureia.

[098] O grupo "heterocicil que contém nitrogênio" significa um grupo cíclico não aromático com 4–7 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio, por exemplo, mas sem limitação, morfolina, piperidina (*por exemplo*, 2–piperidinil, 3–piperidinil e 4–piperidinil), pirrolidina (*por exemplo*, 2–pirrolidinil e 3–pirrolidinil), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2–pirazolina, pirazolidina,

piperazina e N–alquil piperazinas, tais como N-metil piperazinas. Os exemplos em particular incluem azetidina, piperidona e piperazona.

[099] “Amino” refere-se ao radical $-\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$, em que R^{70} e R^{71} são, cada um independentemente, hidrogênio, C₁–C₈ alquil, C₃–C₁₀ cicloalquil, heterociclil de 4–10 membros, C₆–C₁₀ aril e heteroaril de 5–10–membros. Em algumas modalidades, amino se refere a NH_2 .

[100] “Ciano” refere-se ao radical $-\text{CN}$.

[101] “Hidroxi” refere-se ao radical $-\text{OH}$.

[102] Os grupos alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclil, aril e heteroaril, conforme definidos neste documento, são opcionalmente substituídos (*por exemplo*, alquil “substituído” ou “não substituído”, alquenil “substituído” ou “não substituído”, alquinil “substituído” ou “não substituído”, cicloalquil” substituído “ou” “não substituído”, heterociclil “substituído” ou “não substituído”, aril “substituído” ou “não substituído” ou grupo heteroaril “substituído” ou “não substituído”). Em geral, o termo “substituído”, se precedido pelo termo “opcionalmente” ou não, significa que pelo menos um hidrogênio presente em um grupo (*por exemplo*, um átomo de carbono ou nitrogênio) é substituído por um substituinte permissível, *por exemplo*, um substituinte que após a substituição resulta em um composto estável, *por exemplo*, um composto que não sofra espontaneamente transformação tal como por rearranjo, ciclização, eliminação ou outra reação. Salvo indicação em contrário, um grupo “substituído” tem um substituinte em uma ou mais posições substituíveis do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura for substituída, o substituinte é igual ou diferente em cada posição. O termo “substituído” é contemplado para incluir a substituição com todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos, e inclui qualquer um dos substituintes descritos neste documento que resulte na formação de um composto estável. A presente invenção contempla toda e qualquer uma dessas combinações, a fim de se chegar a um composto estável. Para as finalidades desta invenção, heteroátomos, tais como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou qualquer substituinte adequado, conforme descrito neste documento, que satisfaça as valências dos heteroátomos e resulte na formação de uma parte estável.

[103] Dois ou mais substituintes podem opcionalmente ser unidos para formar grupos aril, heteroaril, cicloalquil ou heterocicloalquil. Tais denominados

substituintes formadores de anel são tipicamente, embora não necessariamente, encontrados ligados a uma estrutura de base cíclica. Em uma modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a membros adjacentes da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes de formação de anel ligados a membros adjacentes de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura de anel fundido. Em outra modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a um único membro da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a um único membro de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura espirocíclica. Em ainda outra modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a membros não adjacentes da estrutura de base.

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

[105] O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" destina a incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos neste documento. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição básicos podem ser obtidos pondo em contato a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, tanto pura quanto em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou sal de magnésio, ou um sal semelhante. Quando os compostos da presente invenção contiverem funcionalidades relativamente básicas, sais de adição ácidos podem ser obtidos pondo em contato a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, tanto puro quanto em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles

sais derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenosulfúrico, hidriódico ou fosforoso e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos, tais como ácidos acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilssulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e semelhantes. Também estão incluídos sais de aminoácidos, como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, como ácidos glicorônico ou galaturônico e semelhantes (ver, por exemplo, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição ácidos ou básicos. Outros carreadores farmaceuticamente aceitáveis conhecidos pelos versados na técnica são apropriados para a presente invenção. Os sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros protônicos do que são as suas formas de base livre correspondentes. Em outros casos, a preparação pode ser um pó liofilizado em um primeiro tampão, por exemplo, histidina a 1 mM-50 mM, sacarose a 0,1% -2%, manitol a 2% -7% em uma faixa de pH de 4,5 a 5,5, que é combinado com tampão antes do uso.

[106] Assim, os compostos da presente invenção podem existir como sais, tais como com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui esses sais. Exemplos de tais sais incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartaratos (por exemplo, tartaratos (+), (-) - tartaratos, ou misturas destes incluindo misturas racêmicas), succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos tais como ácido glutâmico. Estes sais podem ser preparados por métodos conhecidos dos versados na técnica.

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

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

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

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

[111] Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos ou quirais) ou ligações duplas; os enantiômeros, racematos, diastereoisômeros, tautômeros, isômeros geométricos, formas estereoisométricas que podem ser definidos, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou como (D)- ou (L)- para aminoácidos e os isômeros individuais estão abrangidos no escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção não incluem aqueles que são conhecidos na técnica como sendo instáveis demais para sintetizar e/ou isolar. A presente invenção destina-se a incluir compostos em formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- opticamente ativos podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Quando os

compostos descritos neste documento contêm ligações olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, pretende-se que os compostos incluam ambos os isômeros geométricos Z e.

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

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

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

[115] Os termos "tratando" ou "tratamento" referem-se a quaisquer indícios de sucesso no tratamento ou melhoria de uma lesão, doença, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, tal como abatimento; remissão; diminuição dos sintomas ou tornar a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente; desaceleração da taxa de degeneração ou declínio; tornar o ponto final da degeneração menos debilitante; melhorar o bem-estar físico ou mental de um paciente. O tratamento ou melhoria dos sintomas pode ser baseado em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, exames neuropsiquiátricos e/ou de uma avaliação psiquiátrica. Por exemplo, certos métodos neste documento tratam o câncer (por exemplo, câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo, câncer de células secretoras), doenças neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência frontotemporal), leucodistrofias (por exemplo, doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipo-mielinização do SNC), disfunção cognitiva pós-cirúrgica, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, lesão medular, síndromes de deficiência intelectual, doenças inflamatórias, doenças musculoesqueléticas, doenças metabólicas ou doenças ou distúrbios associados a função comprometida de eIF2B ou componentes em uma via de sinalização ou transdução de sinal incluindo o ISR e diminuição da atividade da via eIF2). Por exemplo, certos métodos neste documento tratam câncer diminuindo ou reduzindo

ou prevenindo a ocorrência, crescimento, metástase ou progressão de câncer ou diminuindo um sintoma de câncer; tratam a neurodegeneração melhorando o bem-estar mental, aumentando a função mental, desacelerando a diminuição da função mental, diminuindo a demência, retardando o início da demência, melhorando habilidades cognitivas, diminuindo a perda de habilidades cognitivas, melhorando a memória, diminuindo a degradação da memória, diminuindo um sintoma de neurodegeneração ou prolongando a sobrevivência; tratam doença da substância branca evanescente reduzindo um sintoma da doença da substância branca evanescente ou reduzindo a perda de substância branca ou reduzindo a perda de mielina ou aumentando a quantidade de mielina ou aumentando a quantidade de substância branca; tratam ataxia infantil com hipomielinização do SNC diminuindo um sintoma de ataxia infantil com hipomielinização do SNC ou aumentando o nível de mielina ou diminuindo a perda de mielina; tratam uma síndrome de deficiência intelectual diminuindo um sintoma de uma síndrome de deficiência intelectual, tratam uma doença inflamatória tratando um sintoma da doença inflamatória; tratam uma doença musculoesquelética tratando um sintoma da doença musculoesquelética; ou tratam uma doença metabólica tratando um sintoma da doença metabólica. Os sintomas de uma doença, distúrbio ou condição descrita neste documento (por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma condição ou doença associada à função prejudicada de eIF2B ou componentes em uma via de transdução de sinal incluindo a via de eIF2, a fosforilação de eIF2 α ou a via de ISR) seriam conhecidos ou podem ser determinados por uma pessoa comumente versada na técnica. O termo "tratamento" e conjugações deste incluem prevenção de uma lesão, patologia, condição ou doença (por exemplo, prevenção do desenvolvimento de um ou mais sintomas de uma doença, distúrbio ou condição descrita neste documento).

[116] Uma "quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para atingir um propósito declarado (por exemplo, alcançar o efeito para o qual é administrada, tratar uma doença, reduzir a atividade da enzima, aumentar a atividade enzimática, reduzir um ou mais sintomas de uma doença ou condição). Um exemplo de uma "quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para contribuir para o tratamento, prevenção ou redução de um sintoma ou sintomas de uma doença, que também

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

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

[118] O termo "associado" ou "associado a" no contexto de uma substância ou atividade de substância ou função associada a uma doença (por exemplo, uma doença ou distúrbio descritos neste documento, por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou distúrbio associado à função prejudicada de eIF2B ou componentes em uma via de transdução de sinal incluindo a via eIF2, fosforilação de eIF2 α ou via de ISR) significa que a doença é causada por (no todo ou em parte), ou um sintoma da doença é causado por (no todo ou em parte) a substância ou atividade da substância ou função. Por exemplo, um sintoma de uma doença ou condição associada a uma função comprometida do eIF2B pode ser um sintoma que é resultado (no todo ou em parte) de uma diminuição na atividade de eIF2B (por exemplo, diminuição na atividade ou nos níveis de eIF2B, aumento na fosforilação de eIF2 α ou atividade de eIF2 α fosforilado ou atividade de eIF2 reduzida ou aumento na atividade da transdução do sinal de eIF2 α fosforilado ou na via de

sinalização de ISR). Conforme usado neste documento, o que é descrito como estando associado a uma doença, se um agente causador, pode ser um alvo para o tratamento da doença. Por exemplo, uma doença associado à atividade de eIF2 ou atividade da via de eIF2 diminuída, pode ser tratada com um agente (por exemplo, o composto conforme descrito neste documento) eficaz para aumentar o nível ou atividade de eIF2 ou via de eIF2 ou uma diminuição na atividade de eIF2 α fosforilado ou na via de ISR. Por exemplo, uma diminuição associada ao eIF2 α fosforilado pode ser tratado com um agente (por exemplo, composto conforme descrito neste documento) eficaz para diminuir o nível de atividade de eIF2 α fosforilado ou um componente a jusante ou efetor de eIF2 α fosforilado. Por exemplo, uma doença associada ao eIF2 α pode ser tratada com um agente (por exemplo, composto conforme descrito neste documento) eficaz para aumentar o nível de atividade eIF2 ou um componente a jusante ou efetor de eIF2.

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

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

via de ISR).

[121] Conforme definido neste documento, o termo "inibição", "inibir", "inibindo" e semelhantes em referência a uma interação proteína-inibidor (por exemplo, antagonista) significa afetar negativamente (por exemplo, diminuir) a atividade ou função da proteína em relação a atividade ou função da proteína na ausência do inibidor. Em algumas modalidades, a inibição refere-se à redução de uma doença ou sintomas da doença. Em algumas modalidades, a inibição refere-se a uma redução na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização. Portanto, a inibição inclui, pelo menos em parte, parcial ou totalmente o bloqueio da estimulação, diminuição, prevenção ou atraso da ativação, ou inativação, dessensibilização ou regulação negativa da transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína. Em algumas modalidades, a inibição refere-se a uma diminuição na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização (por exemplo, eIF2B, eIF2 α , ou um componente da via de eIF2, via ativada pela fosforilação de eIF2 α ou via de ISR). Portanto, a inibição pode incluir, pelo menos em parte, diminuição parcial ou total da estimulação, diminuição ou redução da ativação ou inativação, dessensibilização ou regulação negativa da atividade de transdução de sinal ou enzimática ou a quantidade de uma proteína aumentada em uma doença (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou um componente da via de eIF2 ou via de ISR, em que cada um está associado a um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, um doença musculoesquelética ou uma doença metabólica). A inibição pode incluir, ao menos em parte, parcialmente ou no todo, diminuir o estímulo, diminuir ou reduzir a ativação, ou desativação, dessensibilizar, ou regular de forma descendente a transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou componente da via de eIF2 ou via de ISR) que pode modular o nível de outra proteína ou aumentar a sobrevivência celular (por exemplo, diminuir a atividade da via de eIF2 α fosforilado pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter um aumento na atividade da via de eIF2 α fosforilado em relação ao controle sem doença ou diminuir a atividade da via de eIF2 α pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter um aumento na atividade da via de eIF2 α em relação a um controle sem doença).

[122] Conforme definido neste documento, o termo "ativação", "ativa", "ativar" e semelhantes em relação a uma interação proteína-ativador (por exemplo, agonista) significa afetar positivamente (por exemplo, aumentar) a atividade ou função da proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR) em relação à atividade ou função da proteína (por exemplo, composto descrito neste documento). Em algumas modalidades, a ativação se refere a um aumento na atividade de uma via de transdução de sinal ou via de sinalização (por exemplo, eIF2B, eIF2α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR). Portanto, a ativação pode incluir, pelo menos em parte, estímulo crescente, aumentar ou habilitar a ativação, ou ativar, sensibilizar ou regular de forma ascendente a transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína diminuída em uma doença (por exemplo, o nível de eIF2B, eIF2α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR associada a um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica). A ativação pode incluir, pelo menos em parte, aumentar parcial ou totalmente a estimulação, aumentar ou habilitar a ativação, ou ativar, sensibilizar ou regular de forma ascendente a transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína (por exemplo, eIF2B, eIF2α, ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR) que pode modular o nível de outra proteína ou aumentar a sobrevivência celular (por exemplo, aumentar a atividade de eIF2α pode aumentar a sobrevivência celular em células que podem ou não ter uma redução na atividade de eIF2α em relação a um controle sem doença).

[123] O termo "modulação" refere-se a um aumento ou diminuição no nível de uma molécula alvo ou a função de uma molécula alvo. Em algumas modalidades, a modulação de eIF2B, eIF2α, ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR pode resultar na redução da gravidade de um ou mais sintomas de uma doença associada a eIF2B, eIF2α ou a um componente da via de eIF2 ou da via de ISR (por exemplo, câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica) ou uma doença que não é causada por eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR, mas pode se beneficiar da modulação de eIF2B, eIF2α, ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR (por exemplo,

diminuição no nível ou nível de atividade de eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2).

[124] O termo "modulador", conforme usado neste documento, refere-se à modulação (por exemplo, um aumento ou diminuição) do nível de uma molécula alvo ou da função de uma molécula alvo. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α, ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente anticancerígeno. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um neuroprotetor. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente de aumento de memória. Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente de aumento de memória (por exemplo, um agente de aumento de memória a longo prazo). Nas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α, ou componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente anti-inflamatório. Em algumas modalidades, um modulador de eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2 ou da via de ISR é um agente para aliviar a dor.

[125] "Paciente" ou "sujeito" em necessidade deste refere-se a um organismo vivo que sofre de ou está propenso a uma doença ou condição que pode ser tratada pela administração de um composto ou composição farmacêutica, conforme fornecido neste documento. Os exemplos não limitativos incluem humanos, outros mamíferos, bovinos, ratos, camundongos, cães, macacos, cabras, ovelhas, vacas, cervos e outros animais não mamíferos. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, um paciente é um animal domesticado. Em algumas modalidades, o paciente é um cão. Em algumas modalidades, um paciente é um papagaio. Em algumas modalidades, um paciente é um animal de pecuária. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero. Em algumas modalidades, o paciente é um gato. Em algumas modalidades, o paciente é um cavalo. Em algumas modalidades, o paciente é um bovino. Em algumas modalidades, o paciente é um canino. Em algumas modalidades, o paciente é um felino. Em algumas modalidades, o paciente é um primata. Em algumas modalidades, o paciente é um macaco. Em algumas modalidades, o paciente é um camundongo. Em algumas modalidades, um paciente é um animal experimental. Em algumas modalidades, o paciente é um rato. Em algumas modalidades, o

paciente é um hamster. Em algumas modalidades, um paciente é um animal de teste. Em algumas modalidades, um paciente é um animal recém-nascido. Em algumas modalidades, o paciente é um recém-nascido humano. Em algumas modalidades, o paciente é um recém-nascido mamífero. Em algumas modalidades, um paciente é um animal idoso. Em algumas modalidades, o paciente é um idoso humano. Em algumas modalidades, um paciente é um mamífero idoso. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente geriátrico.

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

[127] O termo "via de sinalização", conforme usado neste documento, refere-se a uma série de interações entre componentes celulares e opcionalmente extracelulares (por exemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequenas moléculas, íons, lipídios) que transmitem uma mudança em um componente para um ou mais outros componentes, que por sua vez pode transmitir uma mudança para componentes adicionais, que é opcionalmente propagada para outros componentes da via de sinalização.

[128] "Excipiente farmaceuticamente aceitável" e "carreador farmaceuticamente aceitável" referem-se a uma substância que auxilia a administração de um agente ativo para, e uma absorção pelo, o sujeito, e pode ser incluída nas composições da presente invenção sem causar um efeito toxicológico adverso significativo no paciente. Os exemplos não limitativos de excipientes farmaceuticamente aceitáveis incluem água, NaCl, soluções salinas normais, lactato de Ringer, sacarose normal, glicose normal, aglutinantes, enchimentos, desintegrantes, lubrificantes, revestimentos, edulcorantes, aromatizantes, soluções salinas (tal como solução de Ringer), álcoois, óleos, gelatinas, carboidratos como lactose, amilose ou amido, ésteres de ácidos graxos, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidina e cores e semelhantes. Essas preparações podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, tais como

lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, coloração e/ou substâncias aromáticas e semelhantes, que não reagem de forma deletéria com os compostos da invenção. Um versado na técnica reconhecerá que outros excipientes farmacêuticos são úteis na presente invenção.

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

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

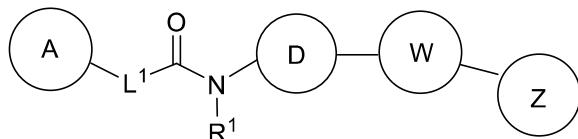
[131] O termo "eIF2B", conforme usado neste documento, refere-se ao fator

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

[132] Os termos "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2 α " são intercambiáveis e referem-se à proteína "subunidade alfa de fator 2 de iniciação de tradução eucariótica eIF2S1". Nas modalidades, "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2 α " referem-se à proteína humana. Estão incluídas nos termos "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2 α " as formas selvagem e mutante da proteína. Nas modalidades, "eIF2alfa", "eIF2a" ou "eIF2 α " referem-se à proteína associada a Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198 e/ou RefSeq (proteína) NP_004085. Nas modalidades, os números de referência imediatamente acima referem-se à proteína e ácidos nucleicos associados, conhecidos como da data de depósito deste pedido.

Compostos

[133] É divulgado neste documento, por exemplo, um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, em que:

D é um cicloalquil bicíclico em ponte, heterocicil bicíclico em ponte, ou cubanil, em que cada cicloalquil bicíclico em ponte, heterocicil bicíclico em ponte, ou cubanil é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-4 R^X; e em que, caso o heterocicil bicíclico em ponte contenha uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído

por R^{N1} ;

L^1 é uma ligação, C₁-C₆ alquíleno, heteroalquíleno de 2-7 membros ou -O-, em que C₁-C₆ alquíleno ou heteroalquíleno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L1} ;

R^1 é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

W é um heteroaril monocíclico de 5-6 membros, em que o heteroaril monocíclico de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis com 1-3 R^W ; e em que se o heteroaril monocíclico de 5-6 membros contiver uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N2} ;

A e Z são, cada um independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 R^Y ; e em que, caso o heteroaril de 5-6 membros contenha uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N3} ;

cada R^{L1} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

R^{N1} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N2} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N3} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^W é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcoxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

cada R^X é independentemente selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

cada R^Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcoxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D e G¹; ou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

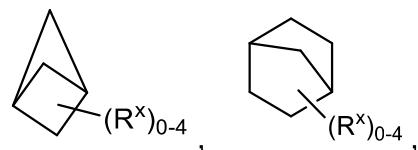
m é 1 quando R^F é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil, 3 quando R^F é C₁-C₆ alquil, ou 5 quando R^F é halo.

[134] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil bicíclico em ponte ou um heterociclíl bicíclico em ponte, cada um opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X.

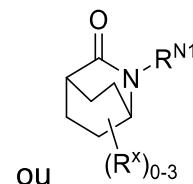
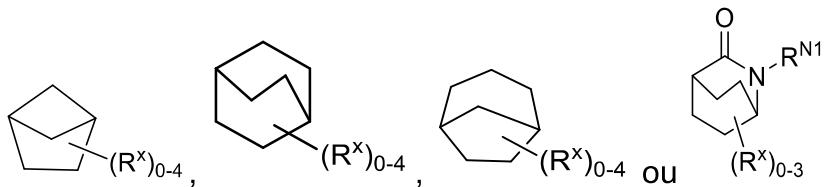
[135] Em algumas modalidades, D é um cicloalquil de 5-8 membros bicíclico

em ponte ou um heterociclo de 5-8 membros bicíclico em ponte, cada um opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

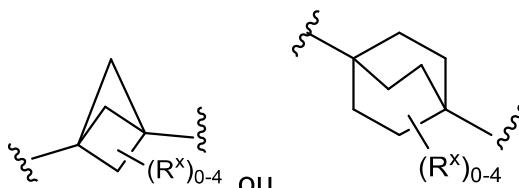
[136] Em algumas modalidades, D é biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano ou 2-azabicyclo[2.2.2]octano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .



[137] Em algumas modalidades, D é



[138] Em algumas modalidades, D é

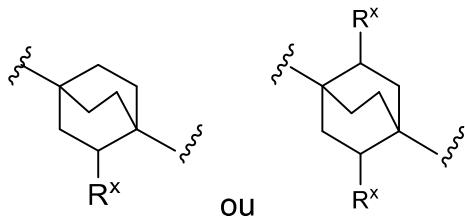


[139] Em algumas modalidades, D é substituído por 0 R^X .



[140] Em algumas modalidades, D é

[141] Em algumas modalidades, D é substituído por 1 ou 2 R^X .



[142] Em algumas modalidades, D é

ou

[143] Em algumas modalidades, cada R^X é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxo, $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, halo e hidroxi-C₁-C₆ alquil.

[144] Em algumas modalidades, L^1 é uma ligação, um heteroalquíleno de 2-7 membros ou um $-O-$, em que o heteroalquíleno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L^1} .

[145] Em algumas modalidades, L^1 é uma ligação, um heteroalquíleno de 2-

7 membros ou $-O-$, em que o heteroalquíleno de 2-7 membros é substituído por 0 R^{L1} .

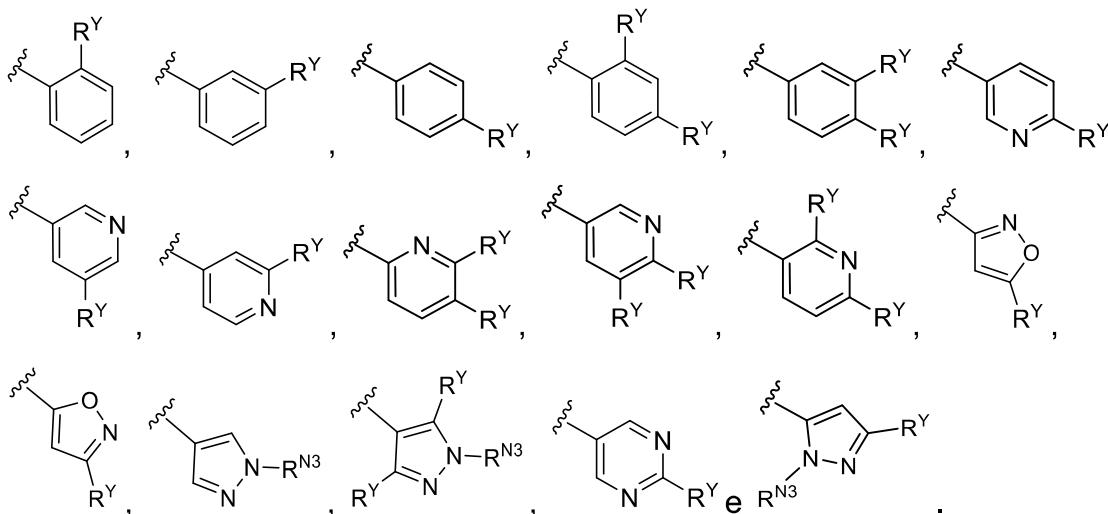
[146] Em algumas modalidades, L^1 é selecionado dentre uma ligação, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$ ou $-O-$, em que “ $-$ ” indica o ponto de ligação a A.

[147] Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio ou CH_3 .

[148] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros; em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y , e cada R^Y é, independentemente, C_1-C_6 alquil, halo- C_1-C_6 alquil, halo, ciano, $-OR^A$ ou G^1 .

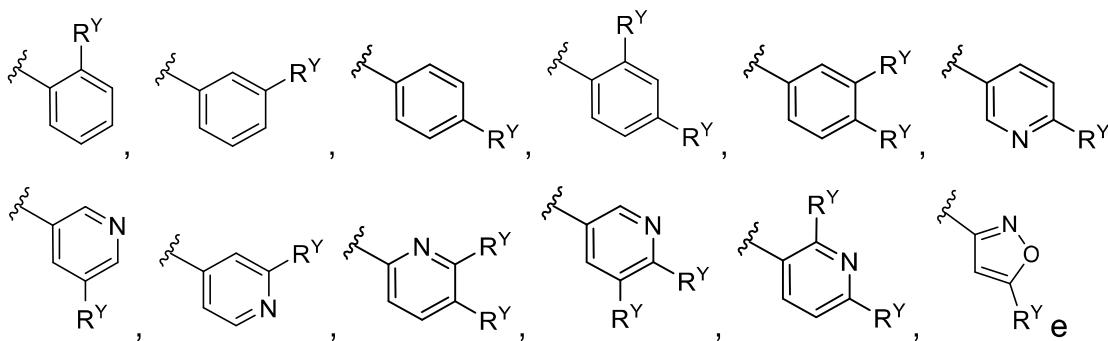
[149] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y .

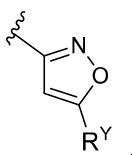
[150] Em algumas modalidades, cada um dentre A e Z é selecionado do grupo que consiste em:



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

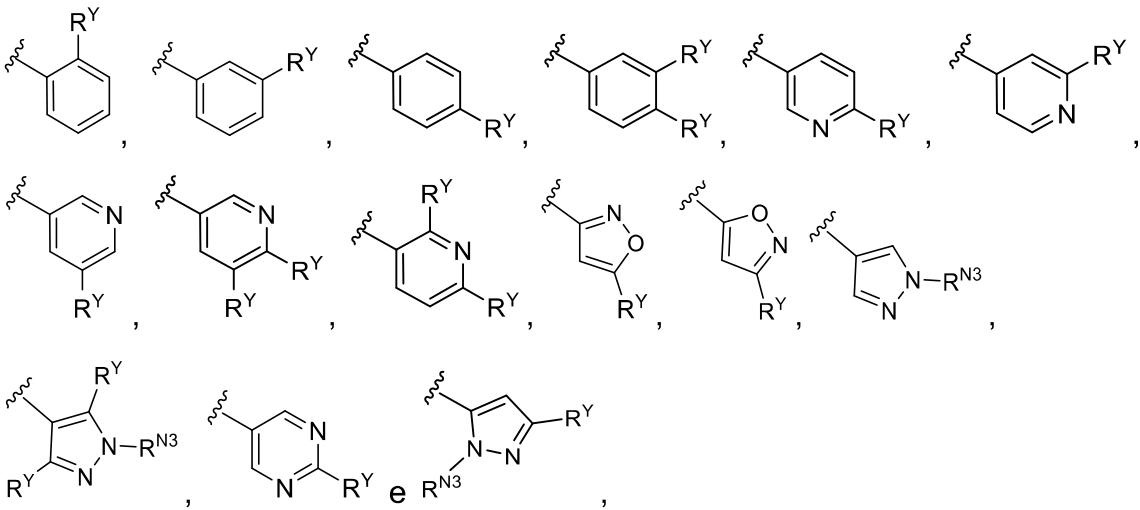
[152] Em algumas modalidades, A é selecionado do grupo que consiste em:





[153] Em algumas modalidades, Z é fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-3 grupos R^Y.

[154] Em algumas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^{N3} é hidrogênio ou CH₃.

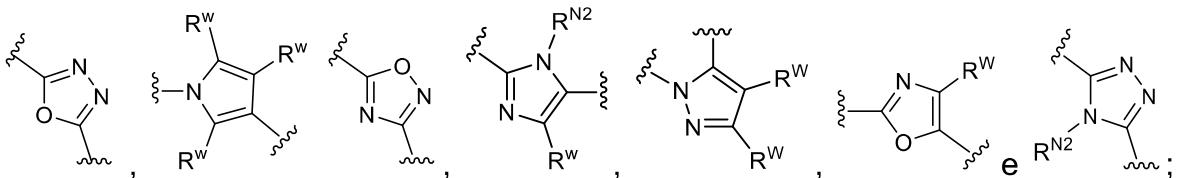
[155] Em algumas modalidades, cada R^Y é, independentemente, hidrogênio, cloro, fluoro, CF₃, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ ou CN.

[156] Em algumas modalidades, W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-3 grupos R^W, e cada R^W é, independentemente, C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano ou -OR^A.

[157] Em algumas modalidades, W é um 1,3,4-oxadiazol ou 1,2,4-oxadiazol.

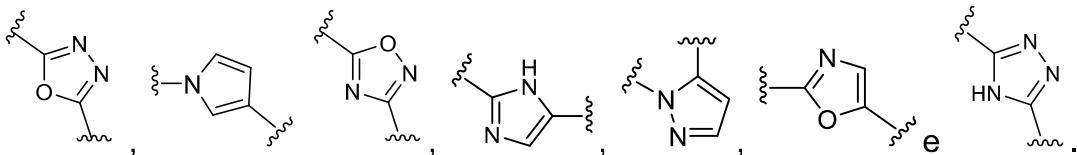
[158] Em algumas modalidades, W é um 1,2,4-triazol.

[159] Em algumas modalidades, W é selecionado do grupo que consiste em:

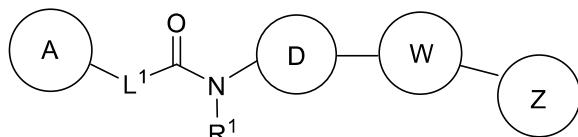


em que cada R^W é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ e CN, e em que R^{N2} é hidrogênio ou CH₃.

[160] Em algumas modalidades, W é selecionado do grupo que consiste em:



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



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou

estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, em que:

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

L¹ é CH₂O-*-, CH₂OCH₂-* ou -O-, em que “-*” indica o ponto de ligação a A;

W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-3 grupos R^W; e em que o imidazol e o triazol podem ser opcionalmente substituídos em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH₃;

A é fenil, isoxazolil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y;

Z é fenil, piridil, isoxazolil, pimidinil ou pirazolil, cada um dos quais sendo opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 grupos R^Y; e em que o pirazolil pode ser opcionalmente substituído em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH₃;

cada R^W é, independentemente, cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ ou CN;

cada R^X é, independentemente, fluoro, oxo, OH, OCH₃, C(O)OH ou C(O)OCH₃;

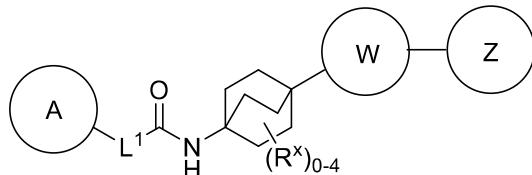
cada R^Y é, independentemente, cloro, fluoro, CF₃, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂, ou CN; ou

2 grupos R^Y em átomos adjacentes, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel furanil, pirrolil ou dioxolanil, cada um dos quais

sendo opcionalmente substituído por 1-2 R^X ; e

R^1 é hidrogênio.

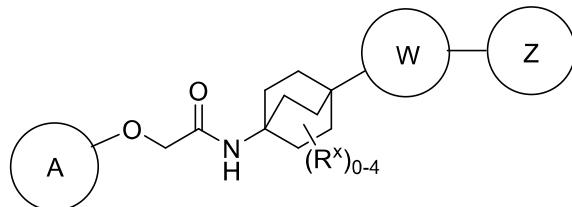
[162] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N -óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

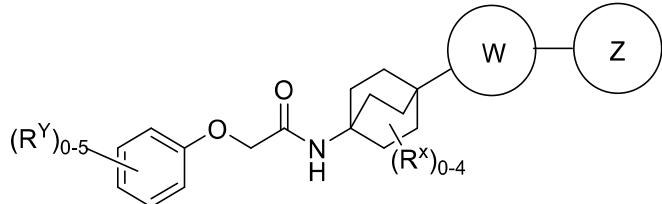
[163] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):



Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N -óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

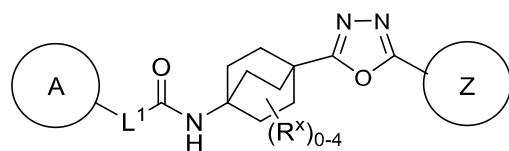
[164] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):



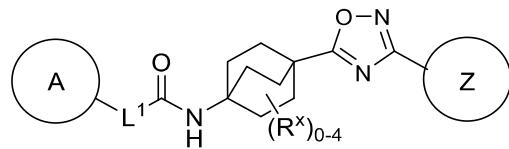
Fórmula (I-d)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N -óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

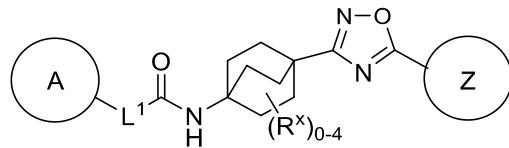
[165] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4), Fórmula (I-e-5), Fórmula (I-e-6), Fórmula (I-e-7), Fórmula (I-e-8) ou Fórmula (I-e-9):



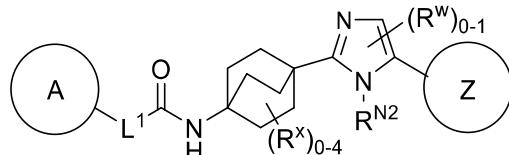
Fórmula (I-e-1)



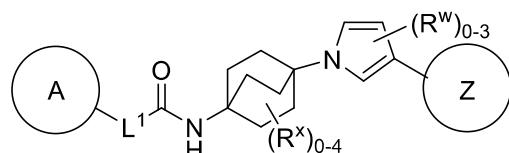
Fórmula (I-e-2)



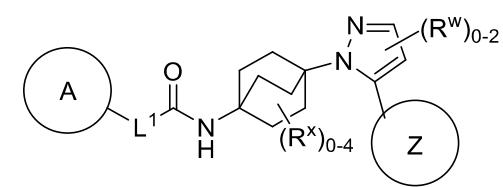
Fórmula (I-e-3)



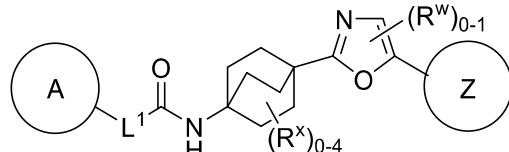
Fórmula (I-e-4)



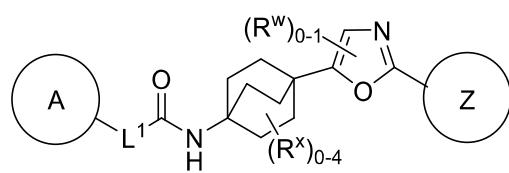
Fórmula (I-e-5)



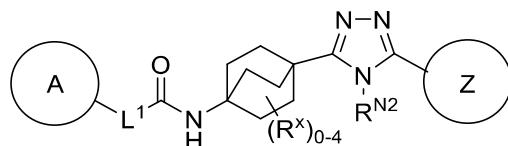
Fórmula (I-e-6)



Fórmula (I-e-7)



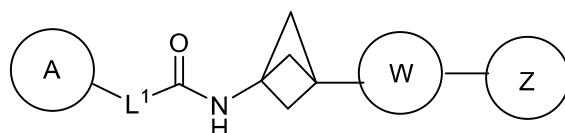
Fórmula (I-e-8)



Fórmula (I-e-9)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

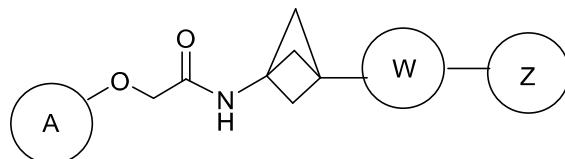
[166] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

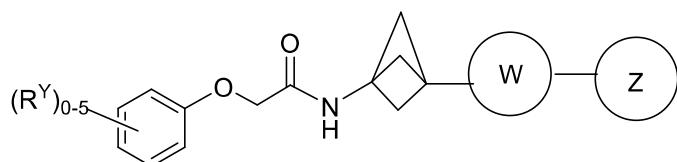
[167] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

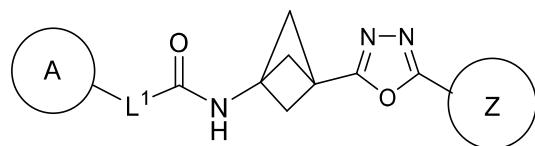
[168] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (I-h):



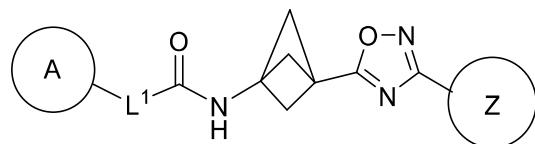
Fórmula (I-h)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável desta, em que cada um dentre W, Z e R^Y é definido conforme para a Fórmula (I).

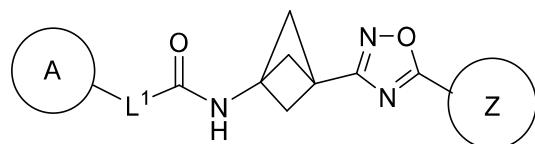
[169] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-i-1), Fórmula (I-i-2), Fórmula (I-i-3), Fórmula (I-i-4), Fórmula (I-i-5), Fórmula (I-i-6), Fórmula (I-i-7), Fórmula (I-i-8) ou Fórmula (I-i-9):



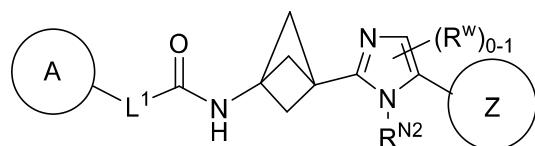
Fórmula (I-i-1)



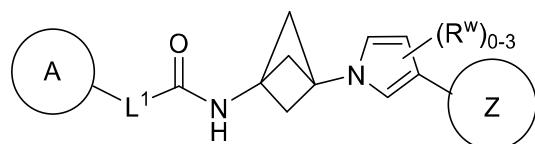
Fórmula (I-i-2)



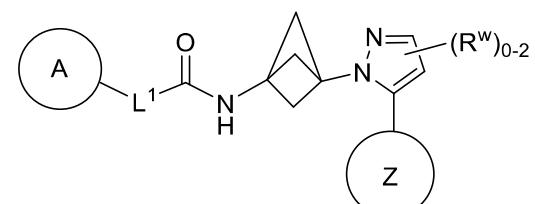
Fórmula (I-i-3)



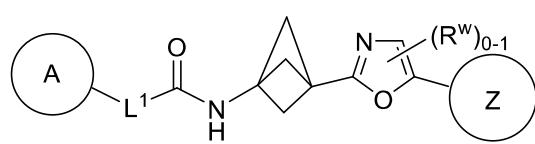
Fórmula (I-i-4)



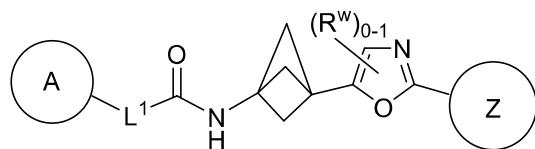
Fórmula (I-i-5)



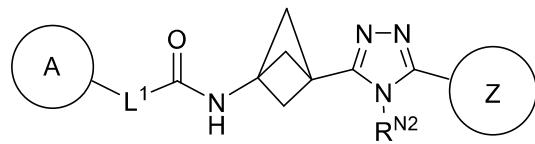
Fórmula (I-i-6)



Fórmula (I-i-7)



Fórmula (I-i-8)



Fórmula (I-i-9)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis desta.

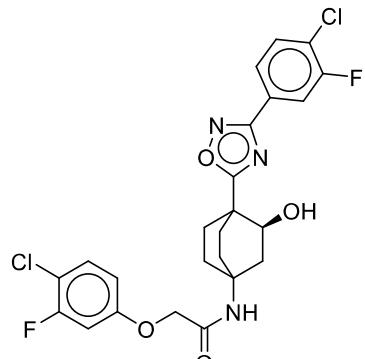
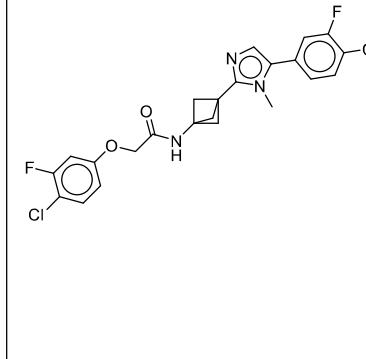
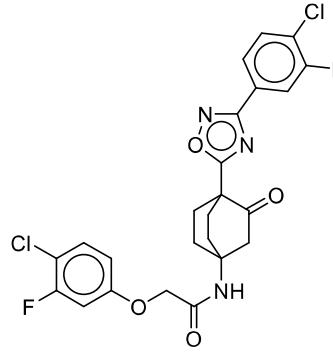
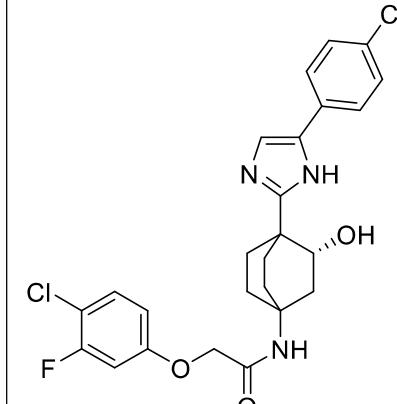
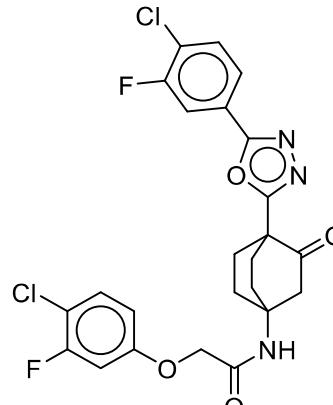
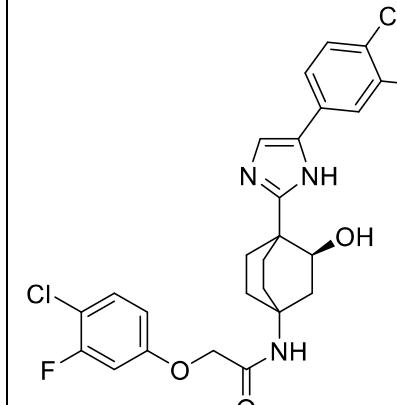
[170] Em algumas modalidades, um composto divulgado neste documento ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é formulado como uma composição farmaceuticamente aceitável que compreende um composto divulgado e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[171] Em algumas modalidades, um composto divulgado neste documento é selecionado dentre um composto listado na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste.

[172] Tabela 1: Compostos exemplificativos da invenção

| Número do Composto | Estrutura | Número do Composto | Estrutura |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| 100 | | 113 | |

| Número do Compo- sto | Estrutura | Número do Compo- sto | Estrutura |
|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| 101 | | 114 | |
| 102 | | 115 | |
| 103 | | 116 | |

| Número do Compo- sto | Estrutura | Número do Compo- sto | Estrutura |
|-------------------------------|---|-------------------------------|--|
| 104 |  | 117 |  |
| 105 |  | 118 |  |
| 106 |  | 119 |  |

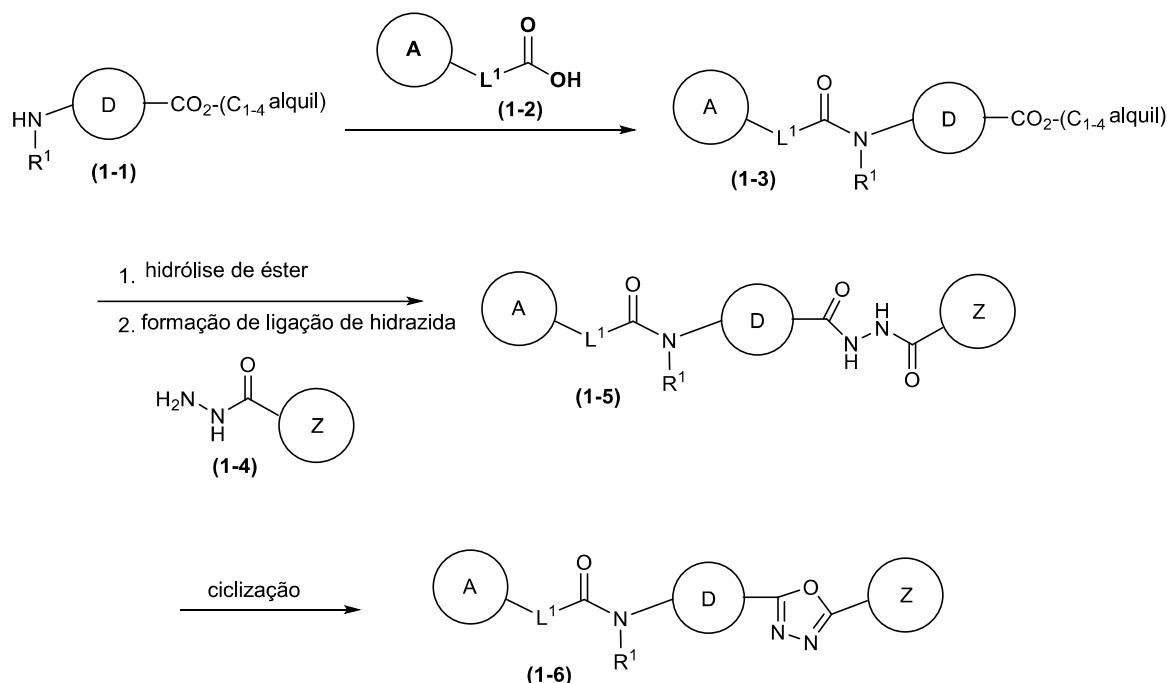
| Número do Composto | Estrutura | Número do Composto | Estrutura |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| 110 | | 123 | |
| 111 | | 124 | |
| 112 | | | |

Métodos de Fabricar Compostos Exemplificativos

[173] Os compostos da invenção podem ser melhor compreendidos em ligação com os seguintes esquemas sintéticos e métodos que ilustram um meio pelo qual os compostos podem ser preparados. Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos sintéticos. Os

procedimentos sintéticos representativos são mostrados nos Esquemas 1-8, mas não se limitam a estes. As variáveis A, D, W, Z, L¹, e R¹ são definidas conforme detalhadas neste documento, por exemplo, no Sumário.

[174] Esquema 1: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[175] Conforme mostrado no Esquema 1, os compostos da fórmula (1-6) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (1-1). As aminas de fórmula (1-1) podem ser acoplados com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) sob condições de formação de ligação amida para gerar amidas de fórmula (1-3). Os exemplos de condições conhecidas para gerar amidas a partir de uma mistura de um ácido carboxílico e uma amina incluem, mas não estão limitados a, adicionar um reagente de acoplamento, como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC, EDAC ou EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanamínio, hexafluorofosfato de *N*-óxido ou hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio ou hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio ou hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio ou hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-

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

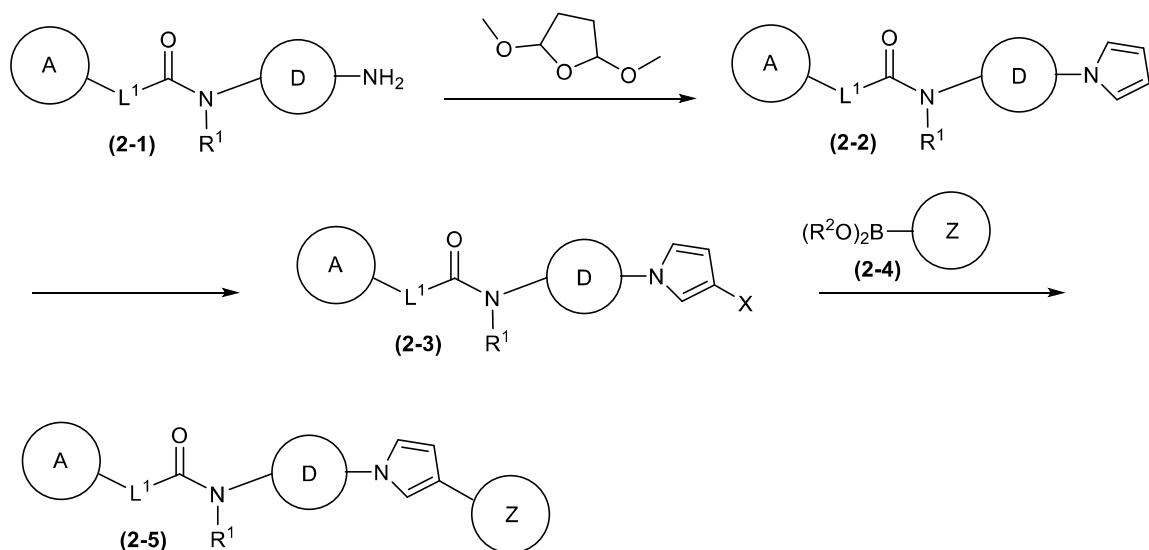
[176] Além dos reagentes de acoplamento, os reagentes de acoplamento auxiliares podem facilitar a reação de acoplamento. Os reagentes de acoplamento auxiliares que são frequentemente usados nas reações de acoplamento incluem, mas não estão limitados a, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). A reação pode ser realizada opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina. A reação de acoplamento pode ser realizada em solventes, tais como, mas sem limitação, tetra-hidrofurano, N,N -dimetilformamida, N,N -dimetilacetamida, sulfóxido de dimetil, diclorometano e acetato de etil.

[177] Alternativamente, os ácidos carboxílicos da fórmula (1-2) podem ser convertidos nos cloretos ácidos correspondentes por reação com cloreto de tionil, PCl_3 , PCl_5 , cloreto cianúrico ou cloreto de oxalil. As reações com cloreto de tionil e cloreto de oxalil podem ser catalizadas com N,N -dimetilformamida em temperatura ambiente em um solvente como diclorometano. Os cloretos ácidos resultantes podem então reagir com aminas da fórmula (1-1) opcionalmente na presença de uma base, tal como uma base de amina terciária, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina ou uma base aromática, tal como piridina, em temperatura ambiente em um solvente, tal como diclorometano para gerar amidas da fórmula (1-3).

[178] Os compostos da fórmula (1-3) podem ser convertidos em compostos da fórmula (1-6) em um processo de três etapas. Na primeira etapa, os ésteres da fórmula (1-3) podem ser hidrolisados nos ácidos carboxílicos correspondentes usando condições conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Os ácidos carboxílicos podem ser acoplados com compostos de fórmula (1-4) sob condições de reação formadora de ligação hidrazida incluindo o uso do reagente de

acoplamento hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) com uma amina terciária, tal como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina em um solvente, tal como *N,N*-dimetilformamida. Alternativamente, as condições de acoplamento de ligação amida, como descritas neste documento, também podem ser aplicáveis à formação de ligação hidrazida como é conhecido por uma pessoa versada na técnica. Os compostos de hidrazida resultantes da fórmula (1-5) podem ser tratados com cloreto de metilbenzeno-1-sulfonil na presença de uma amina terciária, tal como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, em um solvente, tal como acetonitrila a 0 °C, para produzir compostos de fórmula (1-6). Alternativamente, os compostos de fórmula (1-5) podem ser tratados com tricloreto de fosforila em acetonitrila aquecida para gerar compostos de fórmula (1-6). Os compostos de fórmula (1-6) são representativos dos compostos de fórmula (I).

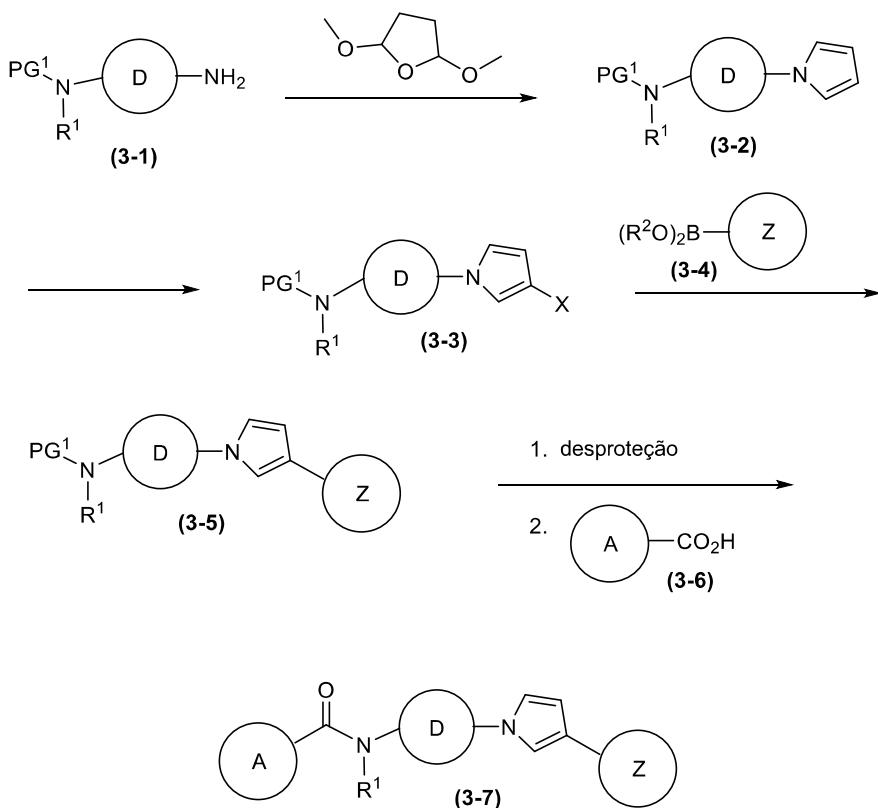
[179] Esquema 2: Esquema representativo da síntese de compostos exemplificativos da invenção.



[180] Conforme mostrado no Esquema 2, os compostos da fórmula (2-5) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (2-1). Os compostos de fórmula (2-1) podem ser tratados com 2,5-dimetoxitetra-hidrofuran na presença de acetato de sódio e ácido acético para formar compostos de pirrol de fórmula (2-2). Os compostos de fórmula (2-2) podem ser convertidos em compostos de fórmula (2-3), em que X é cloro, bromo ou iodo. Por exemplo, os compostos de fórmula (2-2) podem ser tratados com *N*-bromossuccinimida e similares a -78 °C em um solvente, tal como diclorometano.

[181] Os compostos de fórmula (2-5) podem ser preparados por reação de compostos de fórmula (2-3), em que X é I, Br ou Cl, com compostos de ácido borônico de fórmula (2-4), em que R² é H (ou os equivalentes de éster borônico, em que R² é alquil), sob condições de acoplamento Suzuki conhecidas por aqueles versados na técnica e amplamente disponíveis na literatura. A reação normalmente requer o uso de uma base e um catalisador. Exemplos de bases incluem, mas não estão limitados a, carbonato de potássio, *t*-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio e fluoreto de césio. Exemplos de catalisadores incluem, mas não estão limitados a, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) diclorometano, dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0). A reação pode ser conduzida em um solvente, tal como, mas não limitado a, água, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetra-hidrofurano e similares ou suas misturas. A reação pode ser conduzida em temperaturas ambiente ou elevadas e, opcionalmente, em um forno de microondas. Os compostos de fórmula (2-5) são representativos de compostos de fórmula (I).

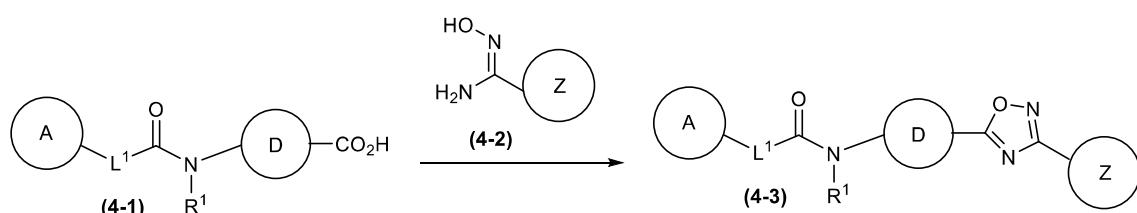
[182] Esquema 3: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[183] Conforme mostrado no Esquema 3, os compostos da fórmula (3-7) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (3-1). Os compostos de fórmula (3-1), em que PG^1 é um grupo protetor de amina conhecido por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, *terc*-butoxicarbonil, podem ser tratados com 2,5-dimoxicetano na presença de acetato de sódio e ácido acético para formar compostos de pirrol de fórmula (3-2). Os compostos de fórmula (3-2) podem ser convertidos em compostos de fórmula (3-3), em que X é cloro, bromo ou iodo. Por exemplo, os compostos de fórmula (3-2) podem ser tratados com *N*-bromossuccinimida e similares a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ em um solvente, tal como diclorometano. Os compostos de fórmula (3-5) podem ser preparados por reação de compostos de fórmula (3-3), em que X é I , Br ou Cl , com compostos de ácido borônico de fórmula (3-4), em que R^2 é H (ou os equivalentes de éster borônico, em que R^2 é alquil), sob condições de acoplamento Suzuki conforme divulgadas neste documento para o Esquema 2 e conforme conhecidas por aqueles versados na técnica e amplamente disponíveis na literatura. Os compostos da fórmula (3-5) podem ser convertidos em compostos da fórmula (3-7) em um processo de duas etapas. Na primeira etapa, o grupo protetor pode ser removido sob condições conhecidas por uma pessoa versada na técnica para expor a amina correspondente. Por exemplo,

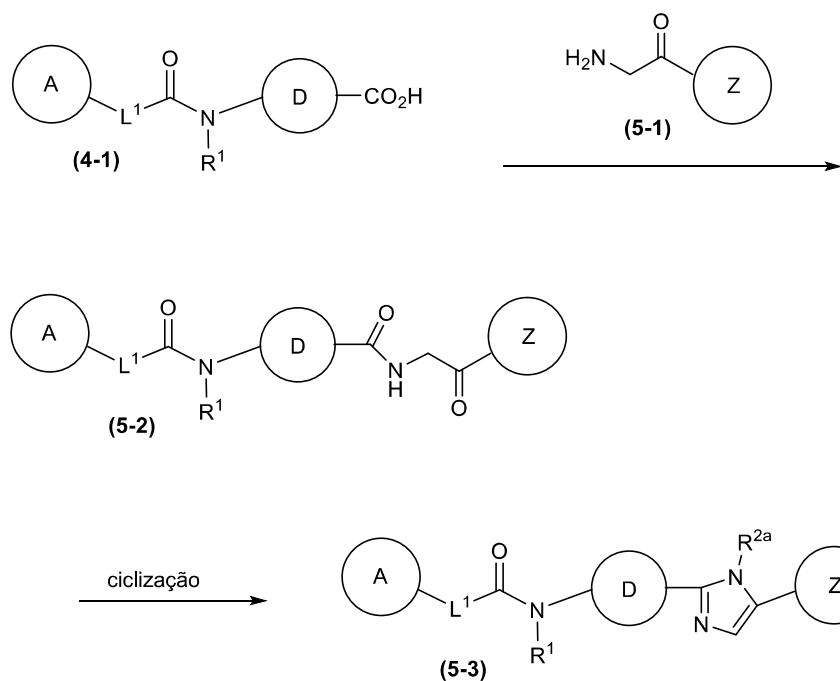
quando PG¹ é *terc*-butoxicarbonil, o tratamento sob condições ácidas, tal como ácido trifluoroacético em diclorometano, remove o grupo protetor. A amina correspondente agora exposta pode ser acoplada com compostos de fórmula (3-6) sob as condições de reação formadoras de ligação amida descritas no Esquema 1 para gerar compostos de fórmula (3-7). Os compostos de fórmula (3-7) são representativos dos compostos de fórmula (I).

[184] Esquema 4: Esquema representativo da síntese de compostos exemplificativos da invenção.



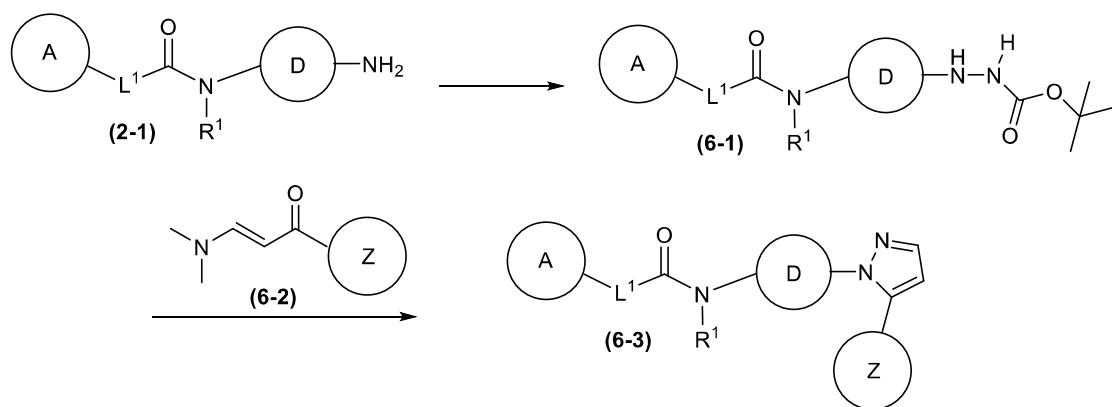
[185] Conforme mostrado no Esquema 4, os compostos da fórmula (4-3) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (4-1). Os compostos de fórmula (4-1) podem ser tratados com *N*-hidroxiimidamidas de fórmula (4-2) na presença de um agente de acoplamento, tal como hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]) -1,1,3,3-tetrametilisourônio de piridin-3-il (V) e uma amina terciária, tal como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina. Os compostos de fórmula (4-3) são compostos representativos de fórmula (I).

[186] Esquema 5: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção



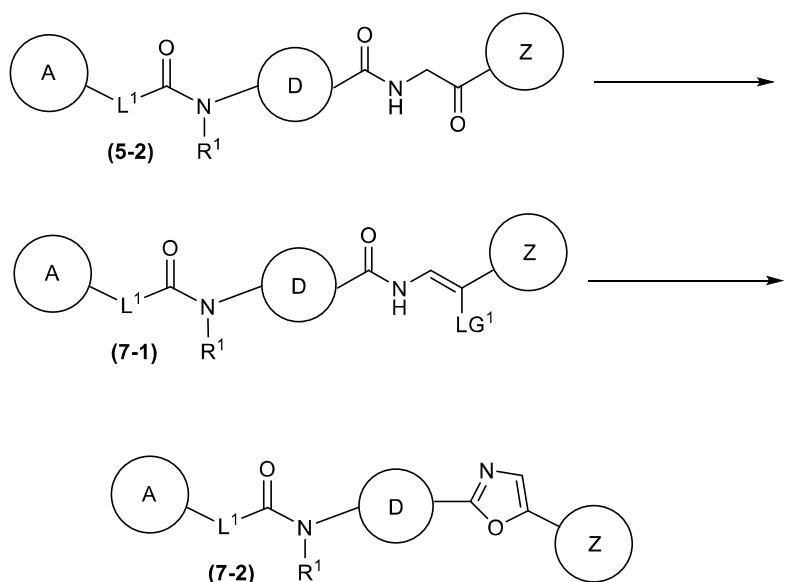
[187] Conforme mostrado no Esquema 5, os compostos da fórmula (5-3) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (4-1). Os compostos da fórmula (4-1) podem ser acoplados com compostos da fórmula (5-1) sob as condições de reação formadoras de ligação amida descritas no Esquema 1 para gerar compostos da fórmula (5-2). Os compostos de fórmula (5-2) podem ser tratados com acetato de amônio em temperatura elevada para produzir compostos de imidazol de fórmula (5-3), em que R^{2a} é hidrogênio. Alternativamente, as aminas primárias podem ser substituídas por acetato de amônio para produzir compostos de fórmula (5-3), em que R^{2a} é alquil e especificamente metil quando a metanamina é usada. Os compostos de fórmula (5-3) são representativos dos compostos de fórmula (I).

[188] Esquema 6: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção



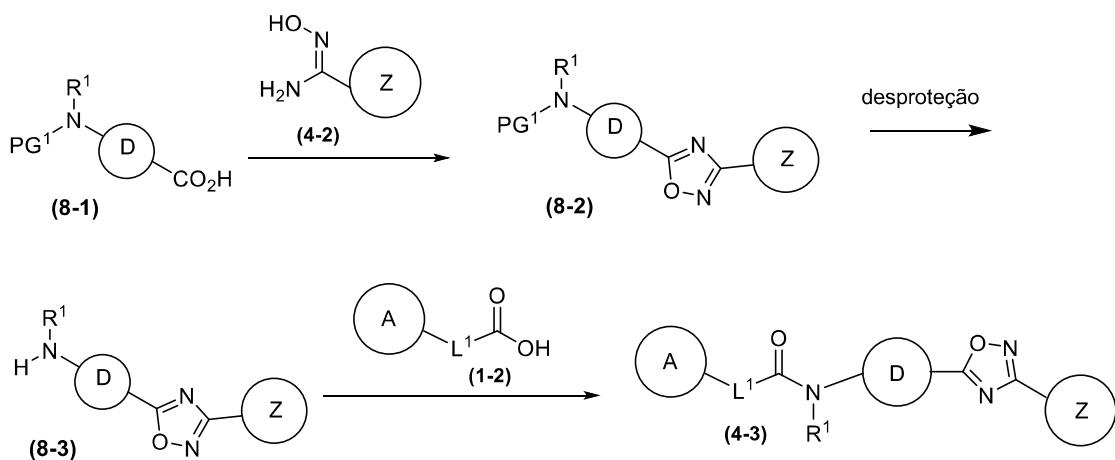
[189] Conforme mostrado no Esquema 6, os compostos da fórmula (6-3) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (2-1). Os compostos de fórmula (2-1) podem ser tratados com 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato de *terc*-butil em um solvente adequado, incluindo clorofórmio a 0 °C até a temperatura ambiente para produzir compostos de fórmula (6-1). Os compostos de fórmula (6-1) podem ser tratados com compostos de fórmula (6-2) na presença de HCl em temperatura elevada em um solvente adequado, incluindo *N,N*-dimetilformamida para produzir compostos de fórmula (6-3). Os compostos de fórmula (6-3) são representativos dos compostos de fórmula (I).

[190] Esquema 7: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[191] Conforme mostrado no Esquema 7, os compostos da fórmula (7-2) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (5-2). Os compostos de fórmula (5-2) podem ser tratados na presença de uma amina terciária, tal como trietilamina, com um grupo acilante incluindo, mas sem limitação, cloreto de 4-bromobenzoil para produzir compostos de fórmula (7-1), em que LG¹ é (4-bromobenzoil)oxi. Os compostos de fórmula (7-1) podem ser tratados com oxicloreto de fósforo em temperatura elevada em um solvente adequado incluindo tolueno para produzir compostos de fórmula (7-2). Os compostos de fórmula (7-2) são representativos dos compostos de fórmula (I).

[192] Esquema 8: Esquema representativo da síntese dos compostos exemplificativos da invenção.



[193] Conforme mostrado no Esquema 8, os compostos da fórmula (4-3) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (8-1). Os compostos de fórmula (8-1) podem ser tratados com *N*-hidroxiimidamidas de fórmula (4-2), em que PG¹ é um grupo protetor de amina conhecido por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, benzil, na presença de um agente de acoplamento, tal como 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) e uma amina terciária, tal como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina para gerar compostos de fórmula (8-2). Os compostos de fórmula (8-2) podem ser desprotegidos em condições conhecidas por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, hidrogenação catalítica, para gerar compostos de fórmula (8-3). Os compostos de fórmula (8-3) podem ser acoplados com ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) sob condições formadoras de ligação amida descritas no Esquema 1 para gerar compostos de fórmula (4-3). Os compostos de fórmula (4-3) são compostos representativos de fórmula (I).

Composições Farmacêuticas

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

eficaz.

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

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

[197] O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" refere-se a um carreador, adjuvante, diluente ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis úteis na fabricação das composições farmacêuticas da invenção são quaisquer dentre aqueles conhecidos na técnica da formulação farmacêutica e incluem diluentes inertes, agentes dispersantes e/ou granulantes, agentes tensoativos e/ou emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes ligantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubrificantes e/ou óleos. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis úteis na fabricação das composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitados a, permutadores iônicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tais como albumina sérica humana, substâncias tamponantes, tais como fosfatos, glicina,

ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas glicerídicas parciais dos ácidos graxos saturados vegetais, água, sais ou eletrólitos, tais como de sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

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

[199] O termo "parenteral", conforme usado neste documento inclui técnicas de injeção ou infusão intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítreia, intra-articular, intrassinovial, intrasternal, intratecal, intra-hepática, intraperitoneal, intralesional e intracraniana. Preferencialmente, as composições são administradas por via oral, subcutânea, intraperitoneal ou por via intravenosa. Formas estéreis injetáveis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes umectantes ou dispersantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico aceitável por via parenteral, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão.

[200] As composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, comprimidos e suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os carreadores geralmente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais

como o estearato de magnésio, são também normalmente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes edulcorantes, flavorizantes ou de coloração também podem ser adicionados. Em algumas modalidades, uma formulação oral fornecida é formulada para liberação imediata ou liberação prolongada/retardada. Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração bucal ou sublingual, incluindo comprimidos, drágeas e pastilhas. Um composto de Fórmula (I) também pode estar em forma microencapsulada.

[201] As composições da presente invenção podem ser distribuídas por via transdérmica, por uma via tópica, formuladas como varetas aplicadoras, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, ungamentos, pastas, geleias, tintas, pós e aerossóis. Preparações orais incluem comprimidos, pílulas, pó, drágeas, cápsulas, líquidos, pastilhas, "cachets", géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões, etc., adequados para ingestão pelo paciente. As preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, "cachets", supositórios e grânulos dispersíveis. As preparações de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, água ou soluções de água/propilenoglicol. As composições da presente invenção podem incluir adicionalmente componentes para fornecer a liberação e/ou conforto prolongado. Esses componentes incluem polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polissacarídeos gelificantes e substratos de carreadores de droga divididos finamente. Esses componentes são discutidos em maior detalhe nas Patentes U. S. N°s 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; e 4.861.760. Todos os conteúdos dessas patentes estão incorporados por referência neste documento em sua totalidade para todos os propósitos. As composições da presente invenção também podem ser distribuídas como microesferas para liberação lenta no corpo. Por exemplo, as microesferas podem ser administradas via injeção intradérmica de microesferas contendo droga, que liberam lentamente por via subcutânea (ver Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; como formulações de gel biodegradáveis e injetáveis (ver, por exemplo, *Gao Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); ou na forma de microesferas para administração oral (ver, por exemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Em outra modalidade,

as formulações das composições da presente invenção podem ser distribuídas através da utilização de lipossomas que se fundem com a membrana celular ou são endocitadas, ou seja: pelo emprego de ligantes de receptor ligados ao lipossoma, que se ligam a receptores de proteína de membrana da superfície da célula resultando em endocitose. Pelo uso de lipossomas, particularmente onde a superfície dos lipossomas transporta ligantes de receptores específicos para células alvo, ou são preferencialmente direcionados a um órgão específico, é possível concentrar a distribuição das composições da presente invenção nas células alvo *in vivo*. (Ver, por exemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989). As composições da presente invenção também podem ser distribuídas na forma de nanopartículas.

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

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

[204] Embora as descrições das composições farmacêuticas fornecidas neste documento sejam direcionadas principalmente a composições farmacêuticas que são adequadas para administração a humanos, será entendido por aqueles versados na técnica que essas composições geralmente são adequadas para administração a animais de todos os tipos. A modificação de composições

farmacêuticas adequadas para administração a seres humanos a fim de tornar as composições apropriadas para administração a animais diferentes é bem compreendida e o farmacologista veterinário versado na técnica pode projetar e/ou efetuar essa modificação com experimentação normal.

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

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

[207] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável seu para administração uma ou mais vezes por dia pode compreender cerca de 0,0001 mg a cerca de 5000 mg, por exemplo: de cerca

de 0,0001 mg a cerca de 4000 mg, cerca de 0,0001 mg a cerca de 2000 mg, cerca de 0,0001 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg 1 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg ou cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg, de um composto por forma de dosagem unitária.

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

[209] Será apreciado que as faixas de dose conforme descritas neste documento fornecem orientação para a administração de composições farmacêuticas fornecidas a um adulto. A quantidade a ser administrada, por exemplo, a uma criança ou a um adolescente, pode ser determinada por um médico ou pessoa versada na técnica e pode ser inferior ou igual à administrada a um adulto.

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

[211] O composto ou composição pode ser administrado concomitantemente

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

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

[213] As composições farmacêuticas fornecidas pela presente invenção incluem composições em que o ingrediente ativo (por exemplo compostos descritos neste documento, incluindo modalidades ou exemplos) está contido a uma quantidade terapeuticamente eficaz, isto é, a uma quantidade eficaz para atingir o objetivo pretendido. A quantidade real efetiva para uma aplicação específica

dependerá, entre outras coisas, da condição a ser tratada. Quando administrados em métodos para tratar uma doença, essas composições conterão uma quantidade de ingrediente ativo eficaz para atingir o resultado desejado, por exemplo, modulando a atividade de uma molécula alvo (por exemplo, eIF2B, eIF2 ou componente da via de transdução de sinal eIF2α ou componente fosforilado da via de eIF2α ou da via de ISR) e/ou reduzindo, eliminando ou retardando a progressão dos sintomas da doença (por exemplo, sintomas de câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associado com a função prejudicada de eIF2B, eIF2α ou um componente da via de eIF2 ou via ISR). A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção está dentro das competências da pessoa versada na técnica, especialmente à luz da divulgação detalhada neste documento.

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

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

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

[217] As dosagens podem ser variadas, dependendo das exigências do paciente e do composto sendo empregados. A dose administrada a um paciente, no contexto da presente invenção, deveria ser suficiente para efetuar uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. O tamanho da dose também será determinada pela existência, natureza e grau de quaisquer efeitos colaterais adversos. A determinação da dosagem apropriada para uma situação em particular está dentro da habilidade do médico. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores, que são menores que a dose ideal do composto. Posteriormente, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que seja atingido o efeito ideal sob as circunstâncias. As quantidades e os intervalos de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis do composto administrado efetivos para a indicação clínica específica sendo tratada. Isto fornecerá um regime terapêutico que é proporcional com a gravidade do estado da doença do indivíduo.

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

[219] A invenção também abrange kits (*por exemplo, embalagens farmacêuticas*). Os kits da invenção podem ser úteis para prevenir e/ou tratar uma

doença (*por exemplo*, um câncer, um doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou outra doença ou condição descrita neste documento).

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

[221] Assim, em um aspecto, são fornecidos kits, incluindo um primeiro recipiente compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste ou uma composição farmacêutica destes. Em certas modalidades, os kits são úteis na prevenção e/ou tratamento de uma doença proliferativa em um sujeito. Em certas modalidades, os kits incluem ainda instruções para administrar um composto de Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste ou uma composição farmacêutica deste a um sujeito para prevenir e/ou tratar um doença descrita neste documento.

Métodos de Tratamento

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

doença metabólica ou uma doença mitocondrial.

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

[224] Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via de eIF2 (por exemplo, eIF2B, eIF2 α ou outro componente). As mutações exemplificativas incluem uma mutação de aminoácidos nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. Em algumas modalidades, uma mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em uma proteína particular que pode resultar em uma mudança estrutural, por exemplo, uma mudança conformacional ou estérica, que afeta a função da proteína. Por exemplo, em algumas modalidades, os aminoácidos no ou em volta do sítio ativo ou próximo ao sítio de ligação (por exemplo, um sítio de fosforilação, um sítio de ligação a uma molécula pequena ou um sítio de ligação de proteína) podem ser modificados de forma que a atividade da proteína seja impactada. Em alguns casos, a mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácidos) pode ser conservativa e pode não impactar substancialmente a

estrutura ou a função de uma proteína. Por exemplo, em certos casos, a substituição de um resíduo de serina por um resíduo de treonina pode não afetar significativamente a função de uma proteína. Em outros casos, a mutação de aminoácido pode ser mais dramática, como a substituição de um aminoácido carregado (por exemplo, ácido aspártico ou lisina) por um aminoácido grande não polar (por exemplo, fenilalanina ou triptofano) e, portanto, pode ter um impacto substancial sobre a função da proteína. A natureza das mutações que afetam a estrutura da função de um gene ou uma proteína pode ser facilmente identificada utilizando técnicas de sequenciamento convencionais, por exemplo, técnicas de sequenciamento profundo, que são devidamente conhecidas na técnica. Em algumas modalidades, uma mutação em um membro da via de eIF2 pode afetar a ligação ou a atividade de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste e desse modo modular o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em particular ou um sintoma destes.

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

[226] Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma

mutação de aminoácido (por exemplo, uma substituição, adição ou deleção de aminoácido) em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma substituição de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma adição de aminoácidos em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma deleção de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5. Em algumas modalidades, a proteína eIF2 pode compreender uma deleção de aminoácido em um resíduo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina nas subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5As mutações exemplificativas incluem V183F (subunidade eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) e R195H (eIF2B5).

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

Doença Neurodegenerativa

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

"neurodegenerativa" refere-se a uma doença ou condição em que o funcionamento do sistema nervoso de um sujeito fica comprometido. Exemplos de doenças neurodegenerativas que podem ser tratadas com um composto, composição farmacêutica ou método descritos neste documento incluem a doença de Alexander, doença de Alper, doença de Alzheimer, Esclerose lateral amiotrófica (ALS), Ataxia telangiectasia, doença de Batten (também conhecida como doença de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatia espongiforme bovina (BSE), doença de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneração Corticobasal, doença de Creutzfeldt-Jakob, Distonia, demência frontotemporal (FTD), Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência associada ao HIV, doença de Kennedy, doença de Krabbe, kuru, demência de corpo de Lewy, doença de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar tipo 3), atrofia sistêmica múltipla, proteinopatia multissistêmica, narcolepsia, neuroborreliose, doença de Parkinson, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Pick, esclerose lateral primária, doenças por prón, doença de Refsum, doença Sandhoff, doença de Schilder, degeneração subaguda combinada da medula espinhal secundária à anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelar (vários tipos, com características diferentes, por exemplo, ataxia espinocerebelar tipo 2 ou ataxia espinocerebelar tipo 8), atrofia muscular espinhal, doença de Steele-Richardson-Olszewski, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X, adrenoleucodistrofia cerebral, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Krabbe, leucodistrofia devido a mutação no gene DARS2 (às vezes conhecido como lucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), distúrbios do espectro relacionado ao DARS2, ou Tabes dorsalis).

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

de Parkinson ou doença por prón.

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

[231] Em algumas modalidades, a doença neurodegenerativa compreende uma doença psiquiátrica como agorafobia, doença de Alzheimer, anorexia nervosa, amnésia, distúrbio de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção, transtorno bipolar, transtorno dismórfico corporal, bulimia nervosa, claustrofobia, depressão, delírios, síndrome de Diógenes, disgraxia, insônia, síndrome de Munchausen, narcolepsia, distúrbio de personalidade narcisista, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicose, distúrbio fóbico, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio de personalidade esquizoide, sonambulismo, fobia social, abuso de substâncias, discinesia tardia, síndrome de Tourette ou tricotilomania.

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

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

[234] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma síndrome de deficiência

intelectual (por exemplo, Síndrome do X frágil). Métodos exemplificativos de tratamento de uma síndrome de deficiência intelectual incluem, sem limitação, reduzir ou eliminar um sintoma de uma síndrome de deficiência intelectual.

[235] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar neurodegeneração. Métodos exemplificativos de tratamento da neurodegeneração incluem, sem limitação, melhorar o bem-estar mental, aumentar a função mental, retardar a diminuição da função mental, diminuir a demência, retardar o início da demência, melhorar as habilidades cognitivas, diminuir a perda de habilidades cognitivas, melhorar a memória, diminuir a degradação da memória ou aumentar a sobrevivência.

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

sujeito ou aumentar a quantidade de substância branca em um sujeito.

[237] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma lesão traumática ou uma lesão induzida por toxinas para o sistema nervoso (por exemplo, o cérebro). Lesões cerebrais traumáticas exemplificativas incluem, sem limitação, abcesso cerebral, concussão, isquemia, hemorragia cerebral, fratura craniana, lesão axonal difusa, síndrome do encarceramento ou lesão relacionada a uma força ou golpe traumático no sistema nervoso ou cérebro que cause danos a um órgão ou tecido. Lesões cerebrais induzidas por toxinas exemplificativas incluem, mas não estão limitadas a, encefalopatia tóxica, meningite (por exemplo, meningite bacteriana ou meningite viral), meningoencefalite, encefalite (por exemplo, encefalite japonesa, encefalite equina oriental, encefalite do Nilo Ocidental), síndrome de Guillan-Barré, coreia de Sydenham, raiva, lepra, neurosífilis, doença por príon ou exposição a um produto químico (por exemplo, arsênico, chumbo, tolueno, etanol, manganês, fluoreto, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), tetracloroetileno, um éter difenílico polibromado, um pesticida, um inibidor do canal de sódio, um inibidor do canal de potássio, um inibidor do canal de cloreto, um inibidor do canal de cálcio ou um inibidor da barreira hematoencefálica).

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

função de eIF2 comprometida, ID e VWM, apresentam fenótipos distintos, mas ambas afetam principalmente o cérebro e prejudicam a aprendizagem. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma memória insatisfatória (por exemplo, memória de trabalho, memória de longo prazo, memória de curto prazo ou consolidação de memória).

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

[240] *Câncer*

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

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

[243] O termo "leucemia" refere-se genericamente a doenças malignas

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

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

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

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

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

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

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

pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou cânceres das células secretoras).

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

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

[250] As terapias baseadas em células (*por exemplo*, vacinas contra o

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

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

Vacinas contra o Câncer com Neoantígenos

[252] Neoantígenos são antígenos codificados por genes mutados específicos do tumor. As inovações tecnológicas tornaram possível dissecar a resposta imunológica aos neoantígenos específicos do paciente que surgem como consequência de mutações específicas do tumor, e dados emergentes sugerem que o reconhecimento desses neoantígenos é um fator importante na atividade das imunoterapias clínicas. Essas observações indicam que a carga de neoantígeno pode formar um biomarcador na imunoterapia contra o câncer. Muitas abordagens terapêuticas novas estão sendo desenvolvidas para aumentar seletivamente a reatividade das células T contra essa classe de antígenos. Uma abordagem para direcionar neoantígenos é **através** da vacina contra o câncer. Essas vacinas podem ser desenvolvidas usando peptídeos ou RNA, por exemplo, peptídeos sintéticos ou RNA sintético.

[253] As terapias com anticorpos são proteínas de anticorpos produzidas pelo sistema imunológico e que se ligam a um antígeno alvo na superfície de uma célula. Os anticorpos são tipicamente codificados por um gene ou genes de imunoglobulina, ou fragmentos destes. Na fisiologia normal, os anticorpos são usados pelo sistema imunológico para combater patógenos. Cada anticorpo é específico para uma ou algumas proteínas, e as que se ligam aos antígenos do

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

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

Anticorpos de bloqueio de ponto de verificação

[255] Os métodos descritos neste documento compreendem, em algumas modalidades, o tratamento de um sujeito humano que sofre de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, em que o método compreende a administração de uma composição compreendendo uma imunoterapia contra o câncer (*por exemplo*, um agente imunoterapêutico). Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um composto (*por exemplo*, um inibidor ou anticorpo) que inibe a via de bloqueio do ponto de verificação imunológico. As proteínas imunológicas do ponto de verificação, em condições fisiológicas normais, mantêm a

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

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

[257] As células T reguladoras (*por exemplo*, CD4+, CD25+ ou T-reg) também estão envolvidas no policiamento da distinção entre抗ígenos próprios e não-próprios (*por exemplo*, estrangeiros) e podem representar um mecanismo importante na supressão da resposta imunológica em muitos tipos de câncer. As células T-reg podem emergir do timo (ou seja, "T-reg natural") ou diferenciar das células T maduras em circunstâncias de indução de tolerância periférica (ou seja, "T-reg induzido"). Espera-se, portanto, estratégias que minimizem a ação das células T-reg para facilitar a resposta imunológica aos tumores.(Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

Inibidores da via IDO

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

Agonistas da via STING

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

Anticorpos co-estimuladores

[260] Os métodos descritos neste documento compreendem, em algumas modalidades, o tratamento de um sujeito humano que sofre de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, em que o método compreende a administração de uma composição compreendendo uma imunoterapia contra o câncer (por exemplo, um agente imunoterapêutico). Em algumas modalidades, o agente imunoterapêutico é um inibidor ou anticorpo co-estimulador. Em algumas modalidades, os métodos descritos neste documento compreendem a depleção ou ativação anti-4-1BB, anti-OX40, anti-GITR, anti-CD27 e anti-CD40 e variantes destes.

[261] Os métodos inventivos da presente invenção contemplam administrações únicas e múltiplas de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme descrito neste documento. Os compostos, *por exemplo*,

um composto conforme descrito neste documento, podem ser administrados em intervalos regulares, dependendo da natureza, gravidade e extensão da condição do sujeito. Em algumas modalidades, um composto descrito neste documento é administrado em uma dose única. Em algumas modalidades, um composto descrito neste documento é administrado em doses múltiplas.

Doença Inflamatória

[262] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar uma doença inflamatória. Conforme usado neste documento, o termo "doença inflamatória" refere-se a uma doença ou condição caracterizada por uma inflamação aberrante (por exemplo, um nível aumentado de inflamação em comparação com um controle, tal como uma pessoa saudável que não sofre de uma doença). Exemplos de doenças inflamatórias incluem disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lupus erimatoso sistêmico (SLE), miastenia grave, diabetes juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tiroidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjogren, vasculite, glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, pênfigo bolhoso, sarcoidose, ictiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma (por exemplo, asma alérgica), acne, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória intestinal, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intestinal, aterosclerose e dermatite atópica. As proteínas associadas à inflamação e doenças inflamatórias (por exemplo, expressão aberrante como um sintoma ou causa ou marcador da doença) incluem interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-18 (IL-18), TNF-a (fator de necrose tumoral-alfa) e proteína C-reativa (PCR).

[263] Em algumas modalidades, a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil), lupus erimatoso sistêmico (SLE), miastenia grave, diabetes (por exemplo, diabetes juvenil ou diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tiroidite de Hashimoto, espondilite

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

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

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

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

Doenças Muscoloesqueléticas

[267] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar uma doença muscoloesquelética. Conforme usado neste documento, o termo "doença muscoloesquelética" refere-se a uma doença ou condição na qual o funcionamento

do sistema musculoesquelético de um sujeito (por exemplo, músculos, ligamentos, tendões, cartilagem ou ossos) fica comprometida. As doenças musculoesqueléticas exemplificativas que podem ser tratadas com um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem distrofia muscular (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congênita, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapuloumbral, distrofia muscular miotônica tipo 1 ou distrofia muscular miotônica tipo 2), distrofia muscular do tipo cinturas, proteinopatia multissistêmica, condrodisplasia punctata rizomélica, condrodisplasia punctata recessiva ligada ao x, síndrome de Conradi-Hünermann, condrodisplasia punctata autossômica dominante, distúrbios esqueléticos induzidos por estresse (por exemplo, osteoporose induzida por estresse), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva, paralisia pseudobulbar, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular espinobulbar progressiva, espasticidade da medula espinhal, atrofia muscular espinhal, miastenia grave, neuralgia, fibromialgia, doença de Machado-Joseph, doença óssea de Paget, síndrome de fasciculação benigna, ataxia de Freidrich, distúrbio de desgaste muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), miopatia por corpos de inclusão, doença do neurônio motor ou paralisia.

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

documento).

Doenças Metabólicas

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

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

Doenças Mitocondriais

[271] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar uma doença mitocondrial. Conforme usado neste documento, o termo "doença mitocondrial" refere-se a uma

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

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

Perda Auditiva

[273] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar perda auditiva. Conforme usado neste documento, o termo "perda auditiva" ou "condição de perda auditiva" pode abranger amplamente qualquer dano aos sistemas auditivos, órgãos e células ou qualquer comprometimento da capacidade de um sujeito animal de ouvir som,

conforme medido por métodos e avaliações padrão conhecidos na técnica, por exemplo, teste de emissão otoacústica, teste de tom puro e teste de resposta auditiva do tronco cerebral. Exemplos de condições de perda auditiva que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem, mas não estão limitados a, perda auditiva mitocondrial não sindrômica e surdez, morte de células ciliadas, perda auditiva relacionada à idade, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva genética ou herdada, perda auditiva como resultado de exposição ototóxica, perda auditiva resultante de doença e perda auditiva resultante de trauma. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não sindrômica e a surdez são uma perda auditiva relacionada ao MT-RNR1. Em algumas modalidades, a perda auditiva relacionada ao MT-RNR1 é o resultado da ototoxicidade do aminoglicosídeo. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não sindrômica e a surdez são uma perda auditiva relacionada ao MT-TS1. Em algumas modalidades, a perda auditiva mitocondrial não sindrômica e a surdez são caracterizadas por perda auditiva neurossensorial.

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

Doença Ocular

[275] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma doença ocular. Conforme usado neste documento, o termo "doença ocular" pode se referir a uma doença ou condição em que o funcionamento do olho de um sujeito fica comprometido. Doenças e condições oculares exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato,

tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem catarata, glaucoma, estresse do retículo endoplasmático (RE), deficiência de autofagia, degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou retinopatia diabética.

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

Doenças Renais

[277] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma doença renal. Conforme usado neste documento, o termo "doença renal" pode se referir a uma doença ou condição em que o funcionamento dos rins de um sujeito fica comprometido. Doenças renais exemplificativas que podem ser tratadas com um composto de Fórmula (I) ou sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero deste incluem síndrome de Abderhalden–Kaufmann–Lignac (cistinose nefropática), síndrome compartimental abdominal, nefrotoxicidade induzida por acetaminofeno, insuficiência renal aguda/lesão renal aguda, nefronia lobar aguda, nefropatia aguda por fosfato, necrose tubular aguda, deficiência de adenina fosforibosiltransferase, nefrite por adenovírus, síndrome de Alagille, síndrome de Alport, amiloidose, vasculite relacionada à endocardite associada ao ANCA e outras infecções, angiomiolipoma, nefropatia analgésica, anorexia nervosa e doença renal, anticorpos contra angiotensina e glomerulosclerose segmentar focal, síndrome antifosfolípide, glomerosclerose relacionada à terapia com anti-TNF- α , mutações de APOL1, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, nefropatia por ácido aristolóquico, nefropatia da erva chinesa, nefropatia endêmica dos Balcãs, malformações arteriovenosas e

fístulas do trato urológico, hipocalcemia autossômica dominante, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Bartter, lesão renal aguda por sais de banho, potomania do bebedor de cerveja, beetúria, doença renal com β -talassemia, nefropatia por cilindros biliares, nefropatia por BK poliomavírus no rim nativo, ruptura da bexiga, dissinergia do esfíncter da bexiga, bexiga tamponada, nefropatia dos atravessadores (“Border-Crossers’ Nephropathy”), lesão renal aguda pelo vírus Bourbon, disfunção renal aguda e por colheita de cana-de-açúcar queimada, insuficiência renal por Byetta, nefropatia por C1q, glomerulopatia por C3, glomerulopatia por C3 com gamopatia monoclonal, glomerulopatia por C4, nefrototoxicidade por inibidor de calcineurina, envenenamento por Callilepsis laureola, insuficiência renal aguda com hiperêmese por canabinoide, síndrome cardiorrenal, lesão renal induzida por carfilzomibe, nefropatia por CFHR5, doença de Charcot–Marie–Tooth com glomerulopatia, nefrototoxicidade por medicamentos de ervas chinesas, lesão renal aguda por concentrado de cereja, embolia por colesterol, síndrome de Churg–Strauss, chilúria, ciliopatia, lesão renal por cocaína, diurese do frio, nefrototoxicidade por colistina, glomerulopatia colagenofibrótica, glomerulopatia colapsante, glomerulopatia colapsante relacionada ao CMV, nefropatia relacionada à combinação de retrovirais (cART), anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT), síndrome nefrótica congênita, insuficiência renal congestiva, síndrome conorenal (síndrome de Mainzer-Saldino ou doença de Saldino-Mainzer), nefropatia por contraste, intoxicação por sulfato de cobre, necrose cortical, lesão renal aguda relacionada ao crizotinibe, criocristalglobulinemia, crioglobulinemia, nefropatia induzida por cristalglobulina, lesão renal aguda por cristais, histiocitose de armazenamento de cristal, doença renal cística, cistinúria adquirida, proteinúria nefrótica induzida por dasatinibe, doença do depósito denso (MPGN tipo 2), doença de Dent (nefrolitíase recessiva ligada ao X), nefropatia cristalina por DHA, síndrome do desequilíbrio da diálise, diabetes e doença renal diabética, diabetes insipidus, insuficiência renal por suplementos dietéticos, esclerose mesangial difusa, diurese, envenenamento por vagem de Djenkol (Djenkolismo), doença renal na síndrome de Down, doença renal por drogas de abuso, ureter duplicado, síndrome EAST, lesão renal por Ebola, lesão renal ectópica, ureter ectópico, edema, inchaço, doença de Erdheim-Chester, doença de Fabry, hipercalcemias hipocalciúrica familiar, síndrome de Fanconi,

síndrome de Fraser, glomerulopatia por fibronectina, glomerulonefrite fibrilar e glomerulopatia imunotactoide, síndrome de Fraley, sobrecarga hídrica, hipervolemia, glomerulosclerose focal segmentar, esclerose focal, glomerulosclerose focal, síndrome de Galloway Mowat, arterite de células gigantes (temporal) com envolvimento renal, hipertensão gestacional, síndrome de Gitelman, doenças glomerulares, refluxo tubular glomerular, glicosúria, síndrome de Goodpasture, nefropatia por detox com Green Smoothie, síndrome HANAC, lesão renal induzida por Harvoni (Ledipasvir com Sofosbuvir), lesão renal aguda por ingestão de tintura de cabelo, podocitopatia por infecção por Hantavirus, nefropatia por estresse ao calor, hematúria (sangue na urina), síndrome urêmica hemolítica (HUS), síndrome urêmica hemolítica atípica (aHUS), síndrome hemofagocítica, cistite hemorrágica, febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS, doença renal por Hantavírus, febre hemorrágica coreana, febre hemorrágica epidêmica, nefropatia epidêmica), hemosiderinúria, hemosiderose relacionada à hemoglobinúria paroxística noturna e anemia hemolítica, glomerulopatia hepática, doença hepática veno-oclusiva, síndrome da obstrução sinusoidal, doença renal associada à hepatite C, doença renal associada ao fator nuclear de hepatócitos 1 β , síndrome hepatorenal, doença renal por suplementos de ervas, síndrome renal por altas altitudes, doença renal por pressão sanguínea alta, doença renal por imunocomplexos associada ao HIV (HIVICK), nefropatia associada ao HIV (HIVAN), doença renal tubulointersticial autossômica dominante relacionada a HNF1B, rim em ferradura (fusão renal), úlcera de Hunner, fosfolipidose renal induzida por hidroxicloroquina, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, hipercalemia, hipermagnesemia, hipernatremia, hiperoxalúria, hiperfosfatemia, hipocalcemia, síndrome vasculite urticariforme hipocomplementêmica, hipocalcemia, disfunção renal induzida por hipocalcemia, paralisia periódica hipocalêmica, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipofosfatemia em usuários de cannabis, hipertensão, hipertensão monogênica, nefropatia por chá gelado, nefrotoxicidade por ifosfamida, nefropatia por IgA, nefropatia por IgG4, diurese de imersão, nefrite intersticial relacionada à terapia com checkpoint imunológico, doença renal relacionada ao infliximabe, cistite intersticial, síndrome de bexiga dolorosa (questionário), nefrite intersticial, nefrite intersticial cariomegálica, síndrome de Ivemark, nefropatia pelo vírus JC, síndrome de Joubert, disfunção da bexiga

associada à cetamina, pedras nos rins, nefrolitíase, toxicidade do chá de Kombucha, nefropatia por chumbo e nefrotoxicidade relacionada ao chumbo, deficiência de lecitina colesterol aciltransferase (deficiência de LCAT), doença renal associada à leptospirose, doença de deposição de cadeia leve, doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, tubulopatia proximal de cadeias leves, síndrome de Liddle, síndrome de Lightwood-Albright, glomerulopatia por lipoproteína, nefrotoxicidade por lítio, mutações em LMX1B causadoras de FSGS hereditária, hematúria com dor lombar, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal do lúpus, nefrite lúpica, nefrite lúpica com soropositividade de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, podocitopatia lúpica, glomerulonefrite associada à doença de Lyme, intolerância à proteína lisinúrica, nefropatia por lisozima, nefropatia na malária, doença renal associada à malignidade, hipertensão maligna, malacoplaquia, síndrome de McKittrick-Wheelock, insuficiência renal por uso de MDMA (Molly; Ecstacy; 3,4-metilenodioxometanfetamina), estenose meatal, doença renal cística medular, nefropatia associada à uromodulina, nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar tipo 1, rim esponjoso medular, megaureter, doença renal por toxicidade por melamina, síndrome MELAS, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, glomerulopatia tipo membranosa com depósitos de IgG kappa mascarados, nefropatia mesoamericana, acidose metabólica, alcalose metabólica, insuficiência renal relacionada a metotrexato, poliangeite microscópica, síndrome milk-alkali, doença de lesões mínimas, gamopatia monoclonal de significância renal, disproteinemia, toxicidade por ingestão de enxaguante bucal, nefropatia por MUC1, rim displásico multicístico, mieloma múltiplo, glomerulopatia por neoplasias mieloproliferativas, síndrome unha-patela, síndrome NARP, nefrocalcinose, fibrose nefrogênica sistêmica, nefroptose (rim flutuante, ptose renal), síndrome nefrótica, bexiga neurogênica, doença renal associada ao 11/9, glomeruloesclerose nodular, uretrite não gonocócica, síndrome de Quebra-Nozes, oligomeganefronia, síndrome orofaciodigital, acidúria orótica, hipotensão ortostática, proteinúria ortostática, diurese osmótica, nefrose osmótica, síndrome de hiperestimulação ovariana, nefropatia por oxalato, Page Kidney (compressão externa do rim), necrose papilar, síndrome papilo-renal (síndrome rim-coloboma, hipoplasia renal isolada), doença renal por mutações em PARN, doença renal por Parvovírus B19, síndrome

peritoneal-renal, síndrome de POEMS, válvula de uretra posterior, glomerulopatia por invaginação podocítica, glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite pós-estreptocócica, glomerulonefrite pós-infecciosa atípica, glomerulonefrite pós-infecciosa (IgA-dominante) que imita nefropatia por IgA, poliarterite nodosa, doença renal policística, válvula de uretra posterior, diurese pós-obstrutiva, pré-eclâmpsia, síndrome da infusão do propofol, glomerulonefrite proliferativa com depósitos de IgG monoclonal (doença de Nasr), insuficiência renal relacionada a própolis (resina produzida por abelhas), proteinúria (proteína na urina), pseudoaldosteronismo, pseudo-hipobicarbonatemia, pseudo-hipoparatireoidismo, síndrome pulmonar-renal, pielonefrite (infecção renal), pionefrose, insuficiência renal por Pyridium, nefropatia por radiação, doença renal por Ranolazina, síndrome de realimentação, nefropatia de refluxo, glomerulonefrite rapidamente progressiva, abscesso renal, abscesso perinéfrico, agenesia renal, lesão renal aguda associada a microtrombos na veia arqueada renal, aneurisma de artéria renal, dissecção espontânea da artéria renal, estenose da artéria renal, câncer de células renais, cisto renal, hipouricemia renal com insuficiência renal aguda induzida pelo exercício físico, infarto renal, osteodistrofia renal, acidose tubular renal, doença renal tubulointersticial autossômica dominante e mutações na renina, tumores secretores de renina (tumor de células justaglomerulares), Reset Osmostat, ureter retrocava, fibrose retroperitoneal, abdomiólise, abdomiólise após cirurgia bariátrica, doença renal associada à artrite reumatoide, doença renal por sarcoidose, síndrome perdedora de sal, doença glomerular causada por esquistossomose, displasia imuno-óssea de Schimke, crise renal esclerodérmica, síndrome da serpentina (“Serpentine Fibula-Polycystic Kidney Syndrome”), síndrome de Exner, nefropatia falciforme, doença renal crônica por exposição à sílica, doença renal em fazendeiros do Sri Lanka, doença renal por síndrome de Sjögren, lesão renal aguda pelo uso de canabinoide sintético, doença renal após transplante de células hematopoiéticas, doença renal relacionada ao transplante de células-tronco, síndrome TAFRO, hiponatremia do chá e torradas, nefrotoxicidade induzida pelo Tenofovir, doença da membrana basal fina, hematúria benigna familiar, microangiopatia trombótica associada à gamopatia monoclonal, nefrite de trincheira (“Trench Nephritis”), trigonite, tuberculose genitourinária, esclerose tuberosa, disgenesia tubular, nefrite tubulointersticial por imunocomplexos devido a

autoanticorpos contra a borda em escova do túbulo proximal, síndrome de lise tumoral, uremia, neuropatia óptica urêmica, ureterite cística, ureterocele, carúncula uretral, estenose uretral, incontinência urinária, infecção do trato urinário, obstrução do trato urinário, fístula urogenital, doença renal associada à uromodulina, nefropatia por cilindros associada à vancomicina, nefropatia vasomotora, fístula vesicointestinal, refluxo vesicoureteral, microangiopatia trombótica renal por inibição de VEGF, lesão renal aguda relacionada a anestésicos voláteis, doença de Von Hippel-Lindau, glomerulonefrite por macroglobulinemia de Waldenstrom, nefropatia relacionada à warfarina, lesão renal aguda por picada de vespa, granulomatose de Wegener, granulomatose com poliangeite, doença renal crônica pelo Vírus do Nilo Ocidental, síndrome de Wunderlich, síndrome de Zellweger ou síndrome cérebro-hepatorrenal.

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

Doenças de Pele

[279] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma doença de pele. Conforme usado neste documento, o termo "doença de pele" pode se referir a uma doença ou condição que afeta a pele. Doenças de pele exemplificativas que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem acne, alopecia areata, carcinoma de células basais, doença de Bowen, porfiria eritropoética congênita, dermatite de contato, doença de Darier, poroceratose actínica superficial disseminada, epidermólise bolhosa distrófica, eczema (eczema atópico), doença de Paget extramamária, epidermólise bolhosa

simples, protoporfiria eritropoiética, infecções fúngicas das unhas, doença de Hailey-Hailey, herpes simplex, hidradenite supurativa, hirsutismo, hiperidrose, ictiose, impetigo, queloides, queratose pilar, líquen plano, líquen escleroso, melanoma, melasma, pênfigo da membrana mucosa, pênfigo, pênfigo vulgar, pitiríase liquenoide, pitiríase rubra pilar, verrugas plantares (verrugas nas solas dos pés), erupção polimorfa à luz, psoríase, psoríase em placas, pioderma gangrenoso, rosácea, sarna, esclerodermia, cobreiro, carcinoma de células escamosas, síndrome de Sweet, urticária e angioedema e vitiligo.

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

Doenças Fibróticas

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

pneumoconiose, pneumonite, fibrose massiva progressiva, fibrose pulmonar, lesão pulmonar induzida por radiação, fibrose retroperitoneal, esclerodermia/esclerose sistêmica, silicose e remodelagem ventricular.

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

Distúrbios da Hemoglobina

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

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

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

Doenças Autoimunes

[285] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar uma doença autoimune. Conforme usado neste documento, o termo "doença autoimune" pode se referir a uma doença ou condição na qual o sistema imunológico de um sujeito ataca e danifica os tecidos do referido sujeito. Doenças renais exemplificativas que podem ser tratadas com um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, taurômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem acalasia, doença de Addison, doença de Still do adulto, agamaglobulinemia, alopecia areata, amiloidose, espondilite anquilosante, nefrite anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípide, angioedema autoimune, disautonomia autoimune, encefalomielite autoimune, hepatite autoimune, doença do ouvido interno autoimune (AIED), miocardite autoimune, ooforite autoimune, orquite autoimune, pancreatite autoimune, retinopatia autoimune, urticária autoimune, neuropatia axonal & neuronal (AMAN), doença de Baló, doença de Behcet, penfigoide benigno de mucosas, penfigoide bolhoso, doença de Castleman (CD), doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), osteomielite crônica multifocal recorrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss (CSS) ou granulomatose eosinofílica (EGPA), penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, doença por aglutininas a frio, bloqueio cardíaco congênito, miocardite por Coxsackie, síndrome CREST, doença de Crohn, dermatite herpetiforme, dermatomiosite, doença de Devic (neuromielite óptica), lúpus discoide, síndrome de Dressler, endometriose, esofagite eosinofílica (EoE), fasciíte eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolite fibrosante, arterite de células gigantes (arterite

temporal), miocardite de células gigantes, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, granulomatose com poliangeíte, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), herpes gestacional ou penfigoide gestacional (PG), hidradenite supurativa (HS) (acne inversa), hipogamaglobulinemia, nefropatia por IgA, doença esclerosante relacionada à IgG4, púrpura trombocitopênica imune (ITP), miosite com corpos de inclusão (IBM), cistite intersticial (IC), artrite juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miosite juvenil (JM), doença de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculite leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivite lenhosa, doença da IgA linear (LAD), lúpus, doença de Lyme crônica, doença de Meniere, poliangiíte microscópica (MPA), doença mista do tecido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, doença de Mucha-Habermann, neuropatia motora multifocal (MMN) ou MMNCB, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite, narcolepsia, lúpus neonatal, neuromielite óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neurite óptica, reumatismo palídrômico (PR), PANDAS, degeneração cerebelar paraneoplásica (PCD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, Pars planitis (uveíte periférica), síndrome de Parsonnage-Turner, pênfigo, neuropatia periférica, encefalomielite perivenosa, anemia perniciosa (PA), síndrome de POEMS, poliarterite nodosa, síndrome poliglandular tipo I, síndrome poliglandular tipo II, síndrome poliglandular tipo III, polimialgia reumática, polimiosite, síndrome pós-infarto do miocárdio, síndrome pós-pericardiotomia, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, dermatite por progesterona, psoriase, artrite psoriática, aplasia pura de células vermelhas (PRCA), pioderma gangrenoso, fenômeno de Raynaud, artrite reativa, distrofia simpático-reflexa, policondrite recidivante, síndrome das pernas inquietas (RLS), fibrose retroperitoneal, febre reumática, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, esclerite, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoimunidade do esperma & testicular, síndrome da pessoa rígida (SPS), endocardite bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática (SO), arterite de Takayasu, arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt (THS), mielite transversa, diabetes tipo 1, colite ulcerativa (UC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), uveíte, vasculite, vitílico, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e

granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangeíte (GPA)).

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

Infecções Virais

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

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

Infecção por Malária

[289] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é utilizado para tratar malária. Conforme usado neste documento, o termo "malária" pode se referir a uma doença parasitária do protozoário do gênero plasmódio que causa infecção de glóbulos vermelhos

(RBCs). Formas exemplificativas de infecção por malária que podem ser tratadas com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste incluem infecção causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium falciparum*. Em algumas modalidades, a malária que pode ser tratada com um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é malária resistente/recrudescente.

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

Doenças com Mutações que Levam à Indução de Resposta a Proteínas Não Enoveladas (UPR)

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

[292] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste é usado para tratar uma doença com mutações que levam à indução de UPR descrita neste documento pela redução ou eliminação

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

Métodos de Modulação da Produção de Proteínas

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

[294] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método para prevenir ou tratar uma condição, doença ou distúrbio descritos neste documento em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal aceitável, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, em que o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste modula a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células do paciente, tratando assim a condição, doença ou distúrbio.

Em algumas modalidades, a condição, doença ou distúrbio são caracterizados pela expressão aberrante de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células do paciente. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, aumenta a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste diminui a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células do paciente, tratando assim a condição, doença ou distúrbio.

[295] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método para modular a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, modulando assim a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste com a célula aumenta a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula. Em algumas modalidades, o contato do composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste com a célula diminui a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula.

[296] Em outro aspecto, é divulgado neste documento um método para prevenir ou tratar uma condição, doença ou distúrbio descritos neste documento em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal,

co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, em que o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste modula a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células do paciente, tratando assim a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, a condição, doença ou distúrbio são caracterizados pela atividade aberrante de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células do paciente. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células do paciente, tratando desse modo a condição, doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste diminui a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células do paciente, tratando assim a condição, doença ou distúrbio.

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

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

modula a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células dos pacientes, tratando desse modo uma condição, doença ou distúrbio divulgado neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da fórmula (II).

[299] Em um aspecto, é divulgado neste documento um método para tratar uma doença relacionada a uma modulação da atividade ou níveis de eIF2B, atividade ou níveis de eIF2α, ou a atividade ou níveis de um componente da via eIF2 ou da via ISR em um paciente em necessidade, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I). Em algumas modalidades, a modulação compreende um aumento da atividade ou níveis de eIF2B, aumento da atividade ou níveis de eIF2α ou aumento da atividade ou níveis de um componente da via eIF2 ou da via ISR. Em algumas modalidades, a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou uma sequência proteica relacionada a um membro da via eIF2 (por exemplo, a via de sinalização eIF2α ou ISR).

Métodos de Aumento da Produção e Atividade de Proteínas

[300] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste pode ser útil em aplicações em que aumentar a saída de produção de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes é desejável, tal como em sistemas livres de células in vitro para produção de proteína.

[301] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em uma célula ou um sistema de expressão in vitro, o método compreendendo o contato das células ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, o método é um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos por uma célula compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um

composto descrito neste documento (por exemplo, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste). Em outras modalidades, o método é um método para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação dos mesmos em um sistema de expressão in vitro com um composto descrito neste documento (por exemplo, o composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste). Em algumas modalidades, o contato da célula ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a expressão de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula ou sistema de expressão in vitro em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%. Em algumas modalidades, o contato da célula ou sistema de expressão in vitro com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula ou sistema de expressão in vitro em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes.

[302] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método

para aumentar a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes pelas células de um paciente, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição divulgados neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados pela expressão aberrante de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes (por exemplo, uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, uma doença hipomielinizante ou desmielinizante, perda de massa muscular ou sarcopenia). Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células do paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando desse modo a doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células do paciente em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes, cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca

de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes, tratando desse modo a doença, distúrbio ou condição.

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

[304] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em uma célula, o método compreendendo o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%. Em algumas modalidades, o contato da célula com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste aumenta a atividade de eIF2B, eIF2 α , um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, cerca de 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000

vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes.

[305] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para aumentar a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição divulgados neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados por níveis mais baixos de atividade proteica. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável aumenta a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes no paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável aumenta a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes no paciente em cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 6 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 9 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, cerca de 30 vezes, cerca de 40 vezes, cerca de 50 vezes, cerca de 60 vezes, aproximadamente 70 vezes, cerca de 80 vezes, cerca de 90 vezes, cerca de 100 vezes, cerca de 200 vezes, cerca de 300 vezes, cerca de 400 vezes, cerca de 500 vezes, cerca de 600 vezes cerca de 700 vezes, cerca de 800 vezes, cerca de 900 vezes, cerca de 1000 vezes, cerca de 10000 vezes, cerca de 100000 vezes ou cerca de 1000000 vezes, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[306] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é quimicamente modificado, antes (ex vivo) ou após (in vivo) o contato com a célula ou sistema de expressão in vitro, formando um composto biologicamente ativo que aumenta a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células e/ou no sistema de expressão in vitro. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é metabolizado pelo paciente formando um composto biologicamente ativo que aumenta a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células dos pacientes, tratando assim uma condição, doença ou distúrbio divulgado neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da fórmula (II).

Métodos de Redução da Atividade e Produção de Proteínas

[307] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste pode ser útil em aplicações em que a produção reduzida de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes é desejável.

[308] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em uma célula, o método compreendendo o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, o contato das células com uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, N-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste reduz a expressão de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%.

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

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

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

componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[312] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para reduzir a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes em um paciente em necessidade, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, em que o paciente foi diagnosticado com uma doença, distúrbio ou condição descritos neste documento e em que a doença, distúrbio ou condição são caracterizados por níveis elevados de atividade de proteína. Em algumas modalidades, a administração ao paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal, co-cristal, solvato, hidrato, tautômero, éster, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste reduz a atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes no paciente em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%, tratando assim a doença, distúrbio ou condição.

[313] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é quimicamente modificado, antes (*ex vivo*) ou após (*in vivo*) o contato com uma célula, formando um composto biologicamente ativo que reduz a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um componente da via ISR ou qualquer combinação destes na célula. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (I) é metabolizado pelo paciente formando um composto biologicamente ativo que reduz a expressão e/ou atividade de eIF2B, eIF2α, um componente da via eIF2, um

componente da via ISR ou qualquer combinação destes nas células dos pacientes, tratando assim uma condição, doença ou distúrbio divulgados neste documento. Em algumas modalidades, o composto biologicamente ativo é o composto da Fórmula (I).

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

Terapia de Combinação

[315] Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável seu, bem como um segundo agente (por exemplo, um segundo agente terapêutico). Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um segundo agente (por exemplo, um segundo agente terapêutico) em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença associada à função prejudicada de eIF2B, eIF2 α ou de um componente da via eIF2 ou via ISR.

[316] Os compostos descritos neste documento podem ser utilizados em combinação uns com os outros, com outros agentes ativos conhecidos como sendo úteis no tratamento de câncer, uma doença neurodegenerativa, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou um distúrbio associado a função comprometida de eIF2B, eIF2 α ou um componente da via eIF2 ou via ISR ou com agentes adjuvantes que podem não ser

eficazes isoladamente, mas podem contribuir para a eficácia do agente ativo.

[317] Em algumas modalidades, a co-administração inclui a administração de um agente ativo em 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 ou 24 horas de um segundo agente ativo. A co-administração inclui a administração de dois agentes ativos simultaneamente, aproximadamente simultaneamente (por exemplo, dentro de cerca de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 minutos um do outro) ou sequencialmente em qualquer ordem. Em algumas modalidades, a co-administração pode ser realizada por co-formulação, isto é, preparando uma única composição farmacêutica incluindo ambos os agentes ativos. Em outras modalidades, os agentes ativos podem ser formulados separadamente. Em outra modalidades, os agentes ativos e/ou adjuvantes podem estar ligados ou conjugados uns aos outros. Em algumas modalidades, os compostos descritos neste documento podem ser combinados com tratamentos para um câncer, uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença ou distúrbio associado a função comprometida de eIF2B, eIF2α ou de um componente da via eIF2 ou da via ISR.

[318] Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente anticancerígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente é um quimioterápico. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para melhorar a memória. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença neurodegenerativa. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma leucodistrofia. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar doença da substância branca evanescente. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar a ataxia infantil com hipomielinização do SNC. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma síndrome de deficiência intelectual. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer pancreático. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar câncer de mama. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar mieloma. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar um câncer de uma célula secretora. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para reduzir a fosforilação de eIF2α. Em algumas modalidades,

o segundo agente é um agente para inibir uma via ativada pela fosforilação de eIF2α. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para inibir uma via ativada por eIF2α. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para inibir a resposta integrada de estresse. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente anti-inflamatório. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar disfunção cognitiva pós-cirúrgica. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar lesões cerebrais traumáticas. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença musculoesquelética. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente para tratar uma doença metabólica. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente antidiabético.

Agentes anticancerígenos

[319] "Agente anticancerígeno" é usado de acordo com o seu significado comum e refere-se a uma composição (por exemplo, composto, fármaco, antagonista, inibidor, modulador) com propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou proliferação de células. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente identificado neste documento com utilidade nos métodos para tratamento de câncer. Em algumas modalidades, um agente anticancerígeno é um agente aprovado pela FDA, ou agência reguladora semelhante de um país que não os EUA, para o tratamento de câncer. Exemplos de agentes anti-cancerígenos incluem, sem limitação, MEK (por exemplo, MEK1, MEK2 ou MEK1 e MEK2) inibidores (por exemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/AZD6244, GSK1120212/trametinibe, GDC-0973 ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, Tak-733, PD318088, AS703026, 869766 BAY), agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, bussulfano, melfalana, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosureias, mostardas de nitrogênio (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucila, melfalana), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquil (por exemplo, bussulfano), nitrosureias (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazina), antimetabólitos (por exemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gencitabina, pemetrexede, raltitrexede, ácido fólico

analógico (por exemplo, metotrexato) ou análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracil, floxuridina, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, etc.), alcaloides vegetais (por exemplo, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inibidores de topoisomerase (por exemplo, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo (VP-16), fosfato de etoposídeo, teniposídeo, etc.), antibióticos antitumorais (por exemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compostos baseados em platina (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina), antracenodiona (por exemplo, mitoxantrona), ureia substituída (por exemplo, hidroxiureia), derivado de metil hidrazina (por exemplo, procarbazina), inibidor adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo), antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), inibidores de sinalização de proteína quinase ativada por mitogênio (por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina ou LY294002, inibidores de SYK, inibidores de mTOR, anticorpos (por exemplo, rituxan), gossipol, genasense, polifenol E, Clorofusina, ácido all-trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido all-trans-retinoico, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo, gencitabina, imatinibe (Gleevec. RTM.), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomibe, trastuzumabe, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-I, 25 di-hidroxivitamina D3; 5-etiniluracila; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; anrrubicina; ansacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrogênio; antineoplaston; oligonucleotídeos antisense; glicinato de afidicolina; moduladores de gene de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina;

derivados de bacatina III; balanol; batimastate; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína quinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximabe; decitabina; desidrodidemnina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietlnorspermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomabe; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogênio; antagonistas de estrogênio; etanidazol; fosfato de etoposídeo; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gencitabina; inibidores de glutationa; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrônico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastate; imidazoacridonas; imiquimode; peptídeos imunoestimulantes; inibidor de receptor de fator de crescimento 1 semelhante a insulina; agonistas de interferon; interferons; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; iso-homo-halicondrina B; itasetrona; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; fator inibidor da leucemia; interferon alfa leucocitário; leuprolida+estrogênio+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol;

análogo de poliamina linear; peptídeo dissacarídeo lipofílico; compostos lipofílicos de platina; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; peptídeos líticos; maitansina; manostatina A; marimastate; masoprolol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores de metaloproteinase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; Inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA de fita dupla incompatível; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; fator de crescimento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal; gonadotrofina coriônica humana; monofosforil lipídio A+sk de parede celular de micobactéria; molidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplas drogas; terapia baseada em supressor tumoral múltiplo 1; agente anticâncer de mostarda; micaperóxido B; extrato de parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafareolina; nagrestipe; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrônico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; pentosano polissulfato de sódio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; acetato de fenil; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de ativador do plasminogênio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassoma; modulador imune baseado em proteína A; inibidor da proteína quinase C; inibidores da proteína quinase C, microalgal; inibidores de proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxetiléries de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexede; ramosetrona; inibidores de ras farnesil-proteína transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rênio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII

retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor derivado de senescência 1; oligonucleotídeos sense; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação ao antígeno de cadeia única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação à somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células-tronco; inibidores de divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista peptídico intestinal vasoativo superativo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfinha; temozolomida; teniposídeo; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormônio estimulador da tireoide; etiletioporfirina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator de célula tronco totipotente; inibidores da tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorrelina; tropisetrona; turosterida; inibidores de tirosina quinase; tifostinas; inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas do receptor de uroquinase; vaproetida; variolina B; sistema de vetores, terapia gênica de eritrócitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; zinostatina estimalâmer, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatina, acivicina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ansacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastate; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sódio de brequinar; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; cloramficila; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina;

dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorrubicina; cloridrato de doxorrubicina; droloxiteno; citrato de droloxiteno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitracina; enloplatina; empromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluoruracila; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gencitabina; cloridrato de gencitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante, ou rIL₂) interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-nl; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gama-1b; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; cloridrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprolol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarila; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurana; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromana; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímer sódico; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazina; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; Rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; sintrazeno; esparfosato sódico; esparsumicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfin; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamicrina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorrelina; cloridrato de tubulozol; mostarda uracila; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vimblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina, agentes que prendem células nas fases G2-M e/ou

modulam a formação ou estabilidade de microtúbulos (isto é, Taxol, por exemplo, paclitaxel), Taxotere, compostos que compreendem o esqueleto de taxana, Erbulozol (ie R-55104), Dolastatina 10 (isto é, DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de mivobulina (como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, isto é, E-7010), Altorirtinas (por exemplo, Altorirtina A e Altorirtina C), Espongistatinas (por exemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 e Espongistatina 9), Cloridrato de cemadotina (isto é, LU-103793 e SC-D-669356), Epotilonas (por exemplo, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (isto é, desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (isto é, KOS-862, dEpoB e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (isto é, BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (isto é, Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (isto é, NSC-654663), Soblidotina (isto é, TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, isto é, LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, isto é, LS- 477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, isto é, WS-9885B), GS -164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciências), BSF-223651 (BASF, isto é, ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ- 268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (isto é, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, isto é, AVE-8063A e CS-39. HC1), AC-7700 (Ajinomoto, isto é: AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser. HCl e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (isto é, NSC-106969), T -138067 (Tularik, isto é: T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, isto é: DDE-261 e WHI-261), H10 (Universidade Estadual do Kansas), H16 (Universidade Estadual do Kansas), Oncocidina A 1 (isto é: BTO-956 e DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, isto é: SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, isto é: MF-569), Narcosina (também conhecida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, isto é, MF-191), TMPN (Universidade

do Estado do Arizona), acetilacetonato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (isto é, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, isto é: T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (por exemplo: Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, isoeleuterobina A e Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A -259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenila-histina (isto é: NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, isto é: D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (isto é, SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sódio de resverastatina, BPR-OY-007 (Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde) e SSR-25041 1 (Sanofi), esteroides (por exemplo, dexametasona), finasterida, inibidores de aromatase, agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), como goserelina ou leuprolida, adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrogênios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno), androgênios (por exemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrogênio (por exemplo, flutamida), imunoestimulantes (por exemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferon-alfa, etc.), anticorpos monoclonais (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD33 e caliqueamicina, conjugado de anticorpo monoclonal anti-CD22 e exotoxina de pseudomonas, etc.), radioimunoterapia (por exemplo, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD20 conjugado com ^{131}I ou ^{90}Y ou ^{113}In , etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorrubicina, epirrubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecano, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenibe, dabrafenibe, erlotinibe, gefitinibe, inibidores de EGFR, terapêutico ou terapia com alvo no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (por exemplo, gefitinibe (IressaTM), erlotinibe (TarcevaTM), cetuximabe (ErbituxTM), lapatinibe

(Tykerb™), panitumumabe (Vectibix™), vandetanibe (Caprelsa™), afatinibe/BIBW2992, CI-1033/canertinibe, neratinibe/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinibe/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinibe, AZD8931, AEE788, pelitinibe/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenibe, imatinibe, sunitinibe, dasatinibe ou semelhantes.

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

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

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

Agentes Adicionais

[323] Em algumas modalidades, o segundo agente para uso em combinação com um composto (por exemplo, um composto da Fórmula (I)) ou composição deste descrita neste documento é um agente para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica. Em algumas modalidades, um segundo agente para uso em combinação com um composto (por exemplo, um composto da Fórmula (I)) ou composição deste descrita neste documento é um

agente aprovado pela FDA, ou agência reguladora semelhante de um país que não os EUA, para tratar uma doença, distúrbio ou condição médica descritos neste documento.

[324] Em algumas modalidades, um segundo agente para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica inclui, sem limitação, um fármaco antipsicótico, um fármaco antidepressivo, um ansiolítico, um analgésico, um estimulante, um sedativo, um anestésico, um agente anti-inflamatório, um benzodiazepínico, um inibidor da colinesterase, um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID), um corticosteroide, um inibidor de MAO, um beta-bloqueador, um bloqueador dos canais de cálcio, um antiácido ou outro agente. Exemplos de segundos agentes incluem donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina, levodopa, dopamina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, doxapram, oxazepam, quetiapina, selegilina, rasagilina, entacapona, benzatropina, triexifenidil, riluzol, diazepam, clorodiazepóxido, lorazepam, alprazolam, buspirona, gepirona, ispapirona, hidroxizina, propranolol, hidroxizina, midazolam, trifluoperazina, metilfenidato, atomoxetina, metilfenidato, pemolina, perfenazina, divalproex, ácido valproico, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, trazodona, desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, bupropiona, nefazodona, vortioxetina, lítio, clozapina, flufenazina, haloperidol, paliperidona, loxapina, tiotixeno, pimozida, tioridazina, risperidona, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico, leflunomida, dibenzoilmetano, cilostazol, pentoxifilina, duloxetina, um canabinoide (por exemplo, nabilona), simeticona, magaldrato, sais de alumínio, sais de cálcio, sais de sódio, sais de magnésio, ácido algínico, acarbose, albiglutida, alogliptina, metformina, insulina, lisinopril, atenolol, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, rosuvastatina e semelhantes.

[325] Os agentes ou suplementos de derivação natural também podem ser usados juntamente com um composto de Fórmula (I) ou uma composição sua para tratar uma doença neurodegenerativa, uma doença inflamatória, uma doença musculoesquelética ou uma doença metabólica. Agentes ou suplementos de

derivação natural exemplificativos incluem ácidos graxos de ômega-3, carnitina, citicolina, curcumina, gingko, vitamina E, vitamina B (por exemplo, vitamina B5, vitamina B6 ou vitamina B12), huperzina A, fosfatidilserina, alecrim, cafeína, melatonina, camomila, erva de São João, triptofano e semelhantes.

EXEMPLOS

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

Protocolos Sintéticos

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

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

Abreviações

[329] APCI para ionização química por pressão atmosférica; DCI para ionização química por dessorção; DMSO para dimetilsulfóxido; ESI para ionização por eletropulverização; HATU para hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio; HPLC para cromatografia líquida de alta eficiência; LC/MS para cromatografia líquida/espectrometria de massa; MS para espectro de massa; NMR para ressonância magnética nuclear; psi para libras por polegada quadrada; SFC para cromatografia com fluido supercrítico; TLC para cromatografia em camada fina; e UV para ultravioleta.

Exemplo 1: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(3*S*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 100)

Exemplo 1A: 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etil

[330] Uma mistura de 4-oxociclo-hexanecarboxilato de etil (11,70 mL, 73,4 mmol), etano-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol), e monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,397 g, 7,34 mmol) em tolueno (200 mL) foi agitada sob refluxo com um aparelho de captura Dean-Stark por 180 minutos. A mistura de reação foi neutralizada com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina e então concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (0-30% de acetato de etil em heptano) para gerar outros 12,77 g do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,62 – 1,38 (m, 5H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

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

[331] A uma solução de diisopropilamina (5,19 mL, 36,4 mmol) em tetra-hidrofuran (25 mL) a 0 °C foi adicionado *n*-butillítio lentamente abaixo de 5 °C. Após ser agitada por 30 minutos, a solução foi arrefecida até -78 °C sob nitrogênio, e uma solução do Exemplo 1A (6,0 g, 28,0 mmol) em tetra-hidrofuran (3 mL) foi adicionada lentamente, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos na mesma temperatura. Em seguida, foi adicionado lentamente cloreto de acetil (2,59 mL, 36,4 mmol) para manter a temperatura abaixo de -60 °C e a mistura foi agitada a -70 °C por 2 horas. A reação foi suprimida com solução saturada de NH₄Cl e a fase aquosa foi extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi

purificado sobre sílica-gel (acetato de etil a 0-70% em heptano) para gerar 6,78 g do composto do título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,19 – 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, J = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, J = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, J = 7,6, 6,5 Hz, 3H).

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

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

Exemplo 1D: 4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etil, ácido clorídrico

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

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

[334] A uma mistura do Exemplo 1D (11,2 g de sal de HCl, 33,2 mmol) em tetra-hidrofurano (110 mL) em um frasco de pressão de 250 mL foi adicionado Pd(OH)₂/C a 20%, úmido (2,2 g, 1,598 mmol), e a reação foi agitada a 50 °C sob

50 psi de hidrogênio durante 22 horas. A mistura de reação foi arrefecida em temperatura ambiente, e os sólidos foram removidos por filtração e lavados com metanol (1 L). O filtrado e a lavagem foram concentrados para gerar 7,9 g do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,78 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 1F: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etil

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

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

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

Exemplo 1H: 4-cloro-3-fluorobenzo-hidrazida

[337] Uma mistura de 4-cloro-3-fluorobenzoato de etil (2,5 g, 12,34 mmol) e hidrazina (5,81 mL, 185 mmol) em etanol (50 mL) foi submetida a refluxo durante 3

horas. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi tratado com 100 mL de água. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco ao ar para gerar 1,7 g do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,75 – 7,61 (m, 3H), 4,52 (s, 2H).

Exemplo 1I: N-(4-(2-(4-cloro-3-fluorobenzoyl)hidrazinocarbonil)-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxyacetamida

[338] A uma mistura do Exemplo 1G (0,2 g, 0,541 mmol), Exemplo 1H (0,117 g, 0,622 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,283 mL, 1,623 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (0,308 g, 0,811 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos para gerar uma reação completa. A mistura de reação foi particionada entre HCl a 0,5 N e diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi suspenso com acetonitrila. O precipitado foi recolhido por filtração para gerar 290 mg do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,61 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,88 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 540,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 1J: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-(4(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[339] Uma suspensão do Exemplo 1I (0,292 g, 0,54 mmol) em acetonitrila (5,0 mL) foi arrefecida até 0 ° C e tratada com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,283 mL, 1,620 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfônico (0,206 g, 1,080 mmol). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, concentrada. O resíduo foi repartido entre bicarbonato de sódio saturado e diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi triturado com uma mistura de diclorometano/metanol (1:1) para gerar 45 mg do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 3,5, 1,3 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,44 (ddd, J = 12,9, 7,6, 4,3 Hz, 2H), 2,32 – 2,02 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 522,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 1K: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-(4-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-hidroxiobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[340] A uma solução do Exemplo 1J (0,2 g, 0,306 mmol) em diclorometano (2,5 mL) e metanol (2,5 mL) foi adicionado tetra-hidroborato de sódio (0,029 g, 0,766 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água e diclorometano foram adicionados, e a camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 30-100% de acetonitrila (A) e 0,1% de ácido trifluoroacético em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos, a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 85 mg do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (dt, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,07 – 1,73 (m, 8H; MS (ESI $^+$) m/z 524,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1L: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-[(3S)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxiobiciclo[2.2.2]octan-1-il]acetamida

[341] O composto do título foi isolado por SFC (Cromatografia com Fluido Supercrítico) preparativa quiral do Exemplo 1K como o segundo pico eluído da coluna. A SFC preparativa foi executada em um sistema THAR/Waters SFC 80 executado sob controle do software SuperChrom™. O sistema de SFC preparativa foi equipado com um comutador de coluna preparativo de 8 vias, bomba de CO₂, bomba modificadora, regulador automático de contrapressão (ABPR), detector de UV e coletor de frações de 6 posições. A fase móvel foi composta por CO₂ supercrítico fornecido por um Dewar de CO₂ totalmente seco não-certificado e pressurizado a 350 psi com um modificador de metanol a uma taxa de fluxo de 70 g/minuto. A coluna estava em temperatura ambiente e o regulador de contrapressão estava regulado para manter 100 bar. A amostra foi dissolvida numa mistura de metanol/diclorometano (1:1) a uma concentração de 15 mg/mL. A amostra foi carregada na corrente modificadora em injeções de 2 mL (30 mg). A fase móvel foi realizada isocraticamente a 35% de metanol: CO₂. A coleta de frações foi acionada pelo tempo. O instrumento foi ajustado com uma coluna Chiralcel® OJ-H com dimensões de 21 mm i.d. × 250 mm de comprimento com partículas de 5 µm.. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,60 (s,

1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 9,5, 3,3 Hz, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 2,04 – 1,85 (m, 3H), 1,84 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,85 – 1,71 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 524,3 (M+H)⁺.

Exemplo 2: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{(3R)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 101)

[342] O composto do título foi isolado por SFC preparativa quiral do Exemplo 1K, como o primeiro pico eluído da coluna utilizando as metodologias descritas no Exemplo 1L. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,04 (dt, J = 9,8, 0,9 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 9,4, 3,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,38 (m, 1H), 2,13 – 1,95 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 524,3 (M+H)⁺.

Exemplo 3: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 102)

Exemplo 3A: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-(2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[343] Uma mistura de *N*-(4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida (exemplo 13E, 100 mg, 0,292 mmol), 2,5-dimetoxitetra-hidrofuran (46,3 mg, 0,350 mmol) e acetato de sódio (96 mg, 1,167 mmol) em ácido acético (1 mL) foi agitada a 80 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água e salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título (65 mg, 57% de rendimento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40 - 7,29 (m, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 10,1, 2,9, 0,9 Hz, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (q, J = 1,9 Hz, 2H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,43 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,29 (dt, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 12,7, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 13,3, 11,2, 6,5, 2,4 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 11,5, 6,0, 3,2 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,98 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H); MS (APCI) m/z 393,3 (M+H)⁺.

Exemplo 3B: N-(4-(3-bromo-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-

2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida:

[344] A uma mistura de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(2-hidroxi-4-(1*H*-pirrol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (220 mg, 0,560 mmol), em diclorometano (5 mL) foi adicionada *N*-bromossuccinimida (100 mg, 0,560 mmol) a -78 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi mantida em aquecimento até a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil, lavada com água e salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título (178 mg, 67% de rendimento). MS (APCI) *m/z* 473,1 (M+H)⁺.

Exemplo 3C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-{4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[345] A uma mistura de ácido 4-cloro-3-fluorofenilborônico (11,38 mg, 0,065 mmol) e *N*-(4-(3-bromo-1*H*-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida (22 mg, 0,047 mmol, Exemplo 3B) em dioxano (1 mL) foi adicionado carbonato de sódio aquoso a 2 M (0,093 mL, 0,187 mmol), e a mistura foi aspirada com N₂ por 5 minutos antes da adição do complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (3,81 mg, 4,66 µmol). A mistura foi então aquecida em um banho de óleo a 125 °C durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dt, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,0, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,68 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,31 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 13,7, 10,0 Hz, 1H), 2,51 - 2,29 (m, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 11,0, 7,2, 4,3 Hz, 1H), 2,15 - 1,87 (m, 5H), 1,78 - 1,64 (m, 1H); MS (APCI) *m/z* 521,2 (M+H)⁺.

Exemplo 4: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(3*R*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida
(Composto 103)

Exemplo 4A: Ácido (R)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-2-

hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[346] A uma solução do Exemplo 1G (10 g, 25,7 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado NaBH₄ (1,069 g, 28,3 mmol) a -20 °C, e a mistura de reação foi agitada por 2 horas na mesma temperatura. Voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi suprimido com HCl aquoso (1,5 M) até pH = 1. Foi adicionada água (50 mL), e o precipitado resultante foi coletado por filtração. O sólido coletado foi lavado com água (100 mL) e acetato de etil (100 mL) e seco sob alto vácuo para gerar 8,7 g do composto do título racêmico. Este intermediário foi então sujeito a purificação preparativa de SFC para gerar o Exemplo 4A como o segundo pico eluído da coluna (tempo de retenção = 4,23 minutos). O método de separação por SFC quirral (Instrumento: SFC preparatório Thar SFC80; Coluna: Chiraldpak® AD-H 250×30 mm i.d. 5 µm; Fase móvel: metanol a 35% (NH₄OH a 0,1%)/CO₂; Vazão: 70 g/minuto; Comprimento de onda = 220 nm; Temperatura de coluna: 40 °C; Contrapressão do sistema: 100 bar; Tempo de ciclo: 4 minutos; Quantidade de injeção: 25 mg por injeção. Tratamento: a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida a 40 °C; o resíduo foi diluído com água (150 mL) e ajustado para pH = 1 com HCl aquoso (1,5 M) para pH = 1. A mistura resultante foi filtrada, e o resíduo de filtro foi lavado com água (100 mL) e acetato de etil (100 mL). O resíduo de filtro foi seco sob alto vácuo para gerar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,77 (m, 7H), 1,84 (td, *J*=11,55, 4,89 Hz, 1H), 1,96-2,13 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 4,06 (br d, *J*=7,83 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,84 (br s, 1H), 6,81 (dt, *J*=8,93, 1,41 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J*=11,49, 2,81 Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 11,84-12,12 (m, 1H); MS (+ESI) *m/z* 372,0 (M+H)⁺.

Exemplo 4B: 4-cloro-3-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida

[347] Uma mistura de 4-cloro-3-fluorobenzonitrila (2,5 g, 16,07 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (2,61 mL, 20,09 mmol) em etanol (50 mL) foi submetida a refluxo durante 16 horas. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo, e o resíduo foi triturado com diclorometano/heptano (3:1) para gerar 2,5 g do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 11,0, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 5,94 (s, 2H); MS (+ESI) *m/z* 189,1 (M+H).

*Exemplo 4C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{(3*R*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-*i*l]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*i*l}acetamida*

[348] A uma mistura de Exemplo 4A (120 mg, 0,323 mmol), Exemplo 4B (76 mg, 0,403 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,141 mL, 0,807 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL), foi adicionado hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (184 mg, 0,484 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação foi adicionado HCl a 0,5 N (50 mL), e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofuran (5 mL) e tratado com fluoreto de tetrabutilamônio (0,807 mL, 0,807 mmol) a 60 °C por 6 horas. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 30-100% de acetonitrila (A) e 0,1% de ácido trifluoroacético em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 95 mg do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (dd, *J* = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (dt, *J* = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 2H), 2,09 – 1,89 (m, 3H), 1,88 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,82 (dd, *J* = 13,2, 3,3 Hz, 1H); MS (+ESI) *m/z* 524,1 (M+H). A estereoquímica absoluta do composto do título foi confirmada pela sua estrutura de raios-X.

Exemplo 5: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(3*S*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 104)

Exemplo 5A: Ácido (S)-4-(2-(4-cloro-3-fluorophenoxy)acetamido)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[349] O composto do título foi preparado utilizando os procedimentos descritos no Exemplo 4A e purificado utilizando o mesmo método de purificação quiral de SFC descrito no Exemplo 4A como o primeiro pico eluído da coluna (tempo de retenção = 3,84 minutos). MS (+ESI) *m/z* 372,0 (M+H)

[350] Exemplo 5B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(3*S*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[351] O composto do título foi preparado usando as mesmas metodologias descritas no Exemplo 4C, substituindo o Exemplo 5A pelo Exemplo 4A. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (dd, *J* = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,89 7,74 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (dt, *J* = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 2,50 2,33 (m, 2H), 2,09 1,77 (m, 8H); MS (+ESI) *m/z* 524,3 (M+H)⁺.

Exemplo 6: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 105)

[352] O composto do título foi preparado usando as mesmas metodologias descritas no Exemplo 4C, substituindo o Exemplo 1G pelo Exemplo 4A. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,90 7,76 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,45 (dd, *J* = 11,3, 4,5 Hz, 2H), 2,31 (ddd, *J* = 13,2, 11,2, 4,5 Hz, 2H), 2,22 2,13 (m, 2H), 2,09 (dd, *J* = 12,3, 4,4 Hz, 2H); MS (+ESI) *m/z* 522,2 (M+H)⁺.

Exemplo 7: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 106)

[353] O composto do título foi preparado no Exemplo 1J. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,85 (dd, *J* = 3,5, 1,3 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,44 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 4,3 Hz, 2H), 2,32 – 2,02 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 522,2 (M+H)⁺.

Exemplo 8: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 107)

[354] O composto do título foi preparado no Exemplo 1K. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (dt, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,07 – 1,73 (m, 8H; MS (ESI⁺) *m/z* 524,1 (M+H)⁺.

Exemplo 9: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 108)

Exemplo 9A: 2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetil

[355] A uma solução de dimetilbiciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (3,89 g,

17,19 mmol) em ácido acético (40 mL) foi adicionado trióxido de cromo (3,44 g, 34,4 mmol) a 20 °C, depois a mistura foi agitada por 18 horas a 90 °C. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil (200 mL), vertida em água (500 mL) e ajustada para pH = 9 com NaHCO₃ sólido, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etil (3 × 200 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (éter de petróleo: acetato de etil = 20:1-10:1) para gerar o composto do título bruto que foi triturado com éter de petróleo (50 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (4 g, rendimento de 18,9%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm 1,68-2,16 (m, 8H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Exemplo 9B: Ácido 4-(metoxicarbonil)-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[356] A uma solução de Exemplo 9A (8,4 g, 33,2 mmol) em tetra-hidrofuran (80 mL) e metanol (20 mL) foi adicionada uma solução de LiOH•H₂O (1,116 g, 26,6 mmol) em água (20 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada durante 48 horas em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi diluído com água (40 mL). A mistura foi extraída com 2-metoxi-2-metilpropano (2 × 80 mL), e a camada aquosa foi ajustada para pH = 2 com HCl aquoso (0,5 N). O precipitado foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (4 g, rendimento de 50,6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88-2,12 (m, 7H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).

Exemplo 9C: 4-terc-butil 1-metil 2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato

[357] A uma solução de Exemplo 9B (4 g, 16,80 mmol) em *t*-butanol (60 mL) foi adicionada piridina (9,57 g, 121 mmol) e *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (2,052 g, 16,80 mmol). Em seguida, foi adicionado lentamente dicarbonato de di-terc-butil (18,33 g, 84 mmol) a 20 °C, e a mistura foi agitada a 35 °C por 24 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi particionado entre acetato de etil (100 mL) e água (100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 × 100 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (5,5 g) que foi utilizado diretamente na etapa seguinte. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (s, 9H), 1,79 (br d, J=12,35 Hz, 2H), 1,83-2,00 (m,

4H), 2,21 (br d, $J=13,33$ Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Exemplo 9D: Ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[358] O composto do título foi preparado utilizando as mesmas metodologias descritas no Exemplo 9B substituindo o Exemplo 9C pelo Exemplo 9A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 (s, 1H), 1,41-1,53 (m, 9H), 1,78-1,98 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 6H), 2,57-2,69 (m, 2H).

Exemplo 9E: 4-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de terc-butil

[359] A uma solução do Exemplo 9D (1 g, 3,73 mmol) em tolueno (100 mL) foi adicionada trietilamina (1,558 mL, 11,18 mmol) e fosforazidato de difenil (2,051 g, 7,45 mmol) sequencialmente em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 2 horas a 120 °C sob N_2 . Em seguida, foi adicionado álcool benzílico (1,163 mL, 11,18 mmol) a 120 °C e a mistura foi agitada a mesma temperatura por 12 horas. A mistura foi arrefecida a 25 °C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (300 mL) e extraído com acetato de etil (2 \times 400 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel eluída com éter de petróleo e acetato de etil (100:1 a 30:1 a 10:1) para gerar o composto do título (5,8 g, rendimento de 62,5%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (s, 9H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,70-1,88 (m, 3H), 1,97-2,12 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,72-2,90 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,92 (br s, 1H), 7,25-7,31 (m, 5H).

Exemplo 9F: 4-amino-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de terc-butil

[360] A uma mistura de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (600 mg, 4,27 mmol) em tetra-hidrofuranô (60 mL) foi adicionada uma solução de Exemplo 9E (2 g, 4,82 mmol) em tetra-hidrofuranô (60 mL) em temperatura ambiente sob argônio, e a mistura resultante foi agitada por 2 horas sob H_2 a 15 psi. A mistura resultante foi filtrada através de diatomito, e resíduo de filtro foi lavado com acetato de etil (30 mL). Foi adicionada água (20 mL) ao filtrado, e a mistura resultante foi ajustada para $\text{pH} = 1$ com HCl aquoso (1,2 M). A camada aquosa foi lavada com acetato de etil (2 \times 20 mL), e a camada aquosa foi liofilizada para gerar o composto do título (1,2 g, rendimento de 88%). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,46-1,49 (m, 9H), 1,94-2,07 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 4H), 2,74 (s, 2H).

Exemplo 9G: 4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de terc-butil

[361] Uma mistura do Exemplo 9F (0,51 g, 1,849 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acético (0,435 g, 2,127 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amino (0,969 mL, 5,55 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (0,703 g, 1,849 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água (100 mL) gota a gota, e a agitação foi continuada por 15 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e heptano e seco sob vácuo para gerar 0,74 do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 10,5 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (+ESI) *m/z* 426,1 (M+H)⁺.

Exemplo 9H: Ácido 4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[362] A uma solução do Exemplo 9G (0,73 g, 1,714 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foi adicionado ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,321 mL, 17,14 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e depois a 50 °C por 1 hora. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo. O resíduo foi triturado com diclorometano/heptano para gerar 0,63 g do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,42 (dd, *J* = 11,5, 8,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,93 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H); MS (+ESI) *m/z* 370,2 (M+H)⁺.

*Exemplo 9I: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida*

[363] O composto do título foi preparado utilizando as mesmas metodologias descritas no Exemplo 1I – Exemplo 1K substituindo o Exemplo 9H pelo Exemplo 1G. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (dt, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,7, 9,3, 2,4 Hz, 1H), 2,17 – 1,77 (m, 9H); MS (+ESI) *m/z* 524,2 (M+H)⁺.

Exemplo 10: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{4-[3-(4-clorofenil)-1*H*-pirrol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 109)

[364] O composto do título foi preparado utilizando as metodologias descritas no Exemplo 3C substituindo o ácido (4-clorofenil)borônico por ácido 4-cloro-3-fluorofenilbornônico. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 2,07 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,94 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,71 (m, 1H); MS (APCI) m/z 503,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 11: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{(3*S*)-4-[5-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 110)

Exemplo 11A: (S)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

[365] Uma mistura de cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona (133 mg, 0,646 mmol), ácido (S)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (Exemplo 5A, 200 mg, 0,538 mmol), e *N*-etyl-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,282 mL, 1,614 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi tratado com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (307 mg, 0,807 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com metanol (2 mL) e depois purificada por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18 (2) 10 μm 100Å AXIA™ (250 mm \times 50 mm), gradiente de 30-100% de acetonitrila (A) e utilizou-se ácido trifluoroacético a 0,1% em água (B) durante 30 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar o composto do título (250 mg, 89% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,57 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 10,3, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,70 (qd, J = 19,7, 4,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,27 (dt, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 13,4, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 1,86 (m, 5H), 1,86 - 1,45 (m, 3H); MS (APCI) m/z 523,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 11B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{(3*S*)-4-[5-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[366] A uma solução de (*S*)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol, Exemplo 11A) em dioxano (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado acetato de amônio (73,6 mg, 0,955 mmol). A mistura de reação foi agitada a 125 °C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com dimetilsulfóxido (1 mL), filtrada e purificada por HPLC (coluna Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm, 0-95% de acetonitrila-água com 0,1% de ácido trifluoroacético a uma vazão = 50 mL/minuto) para gerar o composto do título. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 11,7, 8,8, 2,2 Hz, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 2,01 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,74 (m, 6H); MS (APCI) m/z 504,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 12: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 111)

[367] O composto do título foi preparado usando as mesmas metodologias descritas no Exemplo 4C, substituindo o Exemplo 9H pelo Exemplo 4A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (dd, J = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 3H), 7,46 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,27 (td, J = 12,2, 4,1 Hz, 2H), 2,12 (dt, J = 11,9, 5,6 Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 2H); MS (+ESI) m/z 522,3 (M+H) $^+$.

Exemplo 13: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(*(2S*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 112)

Exemplo 13A: Cloridrato de ácido 4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[368] Uma mistura de Exemplo 1D (20,7 g, 61,3 mmol) e hidróxido de sódio aquoso a 25% (49,0 mL, 306 mmol) em metanol (200 mL) e água (200 mL) foi agitada por 24 horas em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o resíduo foi acidificado com HCl a 1 N. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco ao ar para gerar 16,4 g do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,70 (s, 1H), 9,67 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,13 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,08 (tdq, J = 14,4, 10,8, 5,8, 5,0 Hz, 8H).

Exemplo 13B: 1-amino-4-(benzilamino)biciclo[2.2.2]octan-2-ona, ácido trifluoroacético

[369] A uma mistura do Exemplo 13A (5,0 g, 16,14 mmol) e dicloreto de oxalil (24,21 mL, 48,4 mmol) em diclorometano (100 mL) foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (0,250 mL, 3,23 mmol) e a suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 14 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi triturado com éter/heptano. O precipitado foi recolhido por filtração e seco para gerar 4,99 g de cloreto de 4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carbonil que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. A uma mistura de azida de sódio (0,832 g, 12,80 mmol) em dioxano (10 mL) e água (10 mL) a 0 °C foi adicionada uma suspensão de cloreto de 4- (benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]cloreto de octano-1-carbonil bruto (0,934 g, 3,2 mmol) em dioxano (30 mL), e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Os voláteis foram removidos para gerar a azida de acil bruta correspondente que foi suspensa com 50 mL de tolueno e aquecida a 65 °C por 2 horas para converter em isocianato, 4-(benzilamino)-1-isocianatobiciclo[2.2.2]octan-2-ona. Em seguida, foi adicionado HCl a 3 N (40 mL) com cuidado, e a mistura foi agitada a 100 °C por 3 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo, e o resíduo foi agitado com metanol, e os sais inorgânicos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por HPLC (0~60% de acetonitrila em 0,1% de ácido trifluoroacético/água na coluna Phenomenex® C18 10 µm (250 mm × 50 mm) a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 550 mg do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,47 (s, 2H), 8,59 (s, 3H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,28 – 2,09 (m, 6H), 1,96 (td, J = 12,6, 12,0, 7,0 Hz, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 245,1 (M+H^+).

Exemplo 13C: N-[4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il]-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida

[370] Uma mistura do Exemplo 13B (0,66 g, 0,699 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (0,179 g, 0,873 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,610 mL, 3,49 mmol) em *N, N*-dimetilformamida (10 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (0,398 g, 1,048 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura da reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi concentrada, e o resíduo foi purificado por

HPLC (15~100% de acetonitrila em 0,1% de ácido trifluoroacético/água em uma coluna Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm \times 50 mm) a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 0,34 g do composto do título como um sal de trifluoroacetato. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 6H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 4H); MS (ESI $^+$) m/z 431,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 13D: N-(4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida, ácido trifluoroacético

[371] A uma mistura de Pd(OH) $_2$ (2,7 g, 3,85 mmol) em tetra-hidrofuran (500 mL) foi adicionado o Exemplo 13C (10 g, 22,05 mmol) sob argônio em temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por 7,5 horas sob H $_2$ a 50 psi. Foi adicionado metanol (1000 mL), e a mistura foi filtrada através de uma camada de diatomito. O resíduo de filtro foi lavado com metanol (1000 mL), e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (10-80% de acetonitrila em ácido trifluoroacético a 0,075%/água durante 30 minutos em uma coluna Phenomenex® Luna®-C18 10 μ m de 250 mm \times 80 mm a uma vazão de 80 mL/minuto) para gerar o composto do título como um sal de trifluoroacetato. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,38 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 8,3 Hz, 6H).

Exemplo 13E: Cloridrato de N-(4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida

[372] Uma mistura do Exemplo 13D (7g, 15,39 mmol) e NaBH $_4$ (0,582 g, 15,39 mmol) em uma mistura de metanol (200 mL) e cloreto de metíleno (200 mL) foi agitada a 20 °C por 12 horas. A solução foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila a 5~100% em água com HCl a 0,05% em uma coluna SNAP C18 (20-35 μ m, 800 g) a uma vazão de 200 mL/minuto) para fornecer o composto do título como um sal de cloridrato (5,0 g, 83%). MS (ESI $^+$) m/z 343,1 (M+H) $^+$.

Exemplo 13F: Cloridrato de N-[(2S)-4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il]-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida

[373] O composto do título foi isolado por SFC preparativa quiral do Exemplo

13E como o primeiro pico eluído da coluna. A SFC (Cromatografia de Fluido Supercrítico) preparativa foi realizada em um sistema de SFC preparativa Thar 200 (SFC-5) utilizando uma coluna Chiraldak® IC-H, 250×30 mm I. D., 5 µm. A coluna foi aquecida a 38 °C, e o regulador de contrapressão foi ajustado para manter 100 bar. A fase móvel A é CO₂ e B é isopropanol (hidróxido de amônio a 0,1%). O eluente foi mantido isocraticamente a 40% da fase móvel B a uma taxa de fluxo de 75 mL/minuto. A coleta de frações foi acionada pelo tempo com o comprimento de onda do monitor UV definido como 220 nm. MS (ESI⁺) *m/z* 343,1 (M+H)⁺. A quiralidade do seu enantiômero (o 2º pico eluído da coluna) foi confirmada por cristalografia de raios-X.

Exemplo 13G: 2-(4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)hidrazinacarbamilato de (S)-terc-butil

[374] A uma mistura do Exemplo 13F (200 mg, 0,583 mmol) em clorofórmio (2,5 mL), 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato de *terc*-butil (287 mg, 1,167 mmol) em clorofórmio foi adicionado a 0 °C gota a gota, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 30-100% de acetonitrila (A) e 0,1% de ácido trifluoroacético em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para produzir 125 mg do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 9,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (dt, *J* = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 2,18 – 1,49 (m, 10H), 1,48 (s, 9H); MS (+ESI) *m/z* 456,1(M+H)⁺.

Exemplo 13H: (E)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

[375] A uma mistura de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (1,0 g, 5,79 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1,93 mL, 0,00 mmol) e trietilamina (0,808 mL, 5,79 mmol) foi aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e triturada com acetato de etil/heptano para gerar 0,83 g do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,94 (s, 3H); MS (+ESI) *m/z* 228,2 (M+H)⁺.

Exemplo 13I: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-[(2S)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-

1*H*-pirazol-1-*il*]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*}acetamida

[376] A uma mistura do Exemplo 13G (50 mg, 0,109 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL), Exemplo 13H (26,1 mg, 0,115 mmol) e cloreto de hidrogênio (0,109 mL, 0,437 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 150 °C durante uma hora. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 30-100% de acetonitrila (A) e 0,1% de ácido trifluoroacético em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para produzir 7,0 mg do composto do título. ¹HNMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,2, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 10,9, 2,8 Hz, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14 (ddd, *J* = 9,4, 3,1, 1,7 Hz, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 12,6, 9,3, 2,7 Hz, 1H), 2,02 – 1,75 (m, 9H); MS (+ESI) *m/z* 522,2 (M+H)⁺.

Exemplo 14: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(2*S*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-*il*]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*}acetamida (Composto 113)

*Exemplo 14A: (4-(benzilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de (S)-terc-butil, ácido clorídrico*

[377] Foram misturados sulfato de magnésio (0,196 g) e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH, 0,200 g) em 360 mL de tampão de fosfato de potássio (125 mM, pH = 7,0) e 0,04 L de isopropanol. Uma porção desta solução (60 mL) foram reservados e utilizados para dissolver a enzima Codexis KRED P02C2 (400 mg). O Exemplo 13B (20,0 g) foi adicionado aos 340 mL da solução tamponada restante e o pH foi ajustado para 7,5 com NaOH a 50% (p/p). A reação foi iniciada pela adição da enzima nos 60 mL de solução tamponada. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 40 °C. A solução aquosa turva foi ajustada para pH >11 com 50% peso/peso de hidróxido de sódio aquoso. Diatomito (20 g) foi adicionado à mistura de reação e, em seguida, agitado durante 10 minutos. A reação foi filtrada para remover todo o material insolúvel. A camada aquosa foi carregada de volta ao recipiente de reação e dicarbonato de di-terc-butil (16 g, 1,2 equivalentes) em 400 mL de acetato de etil foi carregado no mesmo recipiente. A solução bifásica foi agitada durante duas horas. A camada aquosa foi

verificada rotineiramente para manter o pH > 10. Após 2 horas, as duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi carregada de volta ao recipiente de reação. A quantidade de intermediário de aminoálcool restante na camada aquosa foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), e 1,2 equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butil foram adicionados ao recipiente de reação dissolvidos em 200 mL de acetato de etil. O pH foi mantido > 10. Esta reação prosseguiu durante 2 horas, e as duas camadas foram separadas. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura contendo hidróxido de sódio a 2,5% (60 mL), filtradas através de sulfato de magnésio e concentradas in vacuo. O material residual foi coletado em 200 mL de éter de *terc*-butil de metil, arrefecido até 5 °C e HCl a 4 N em dioxano (14,0 mL) foi lentamente adicionado à solução. O material precipitado foi coletado por filtração e seco in vacuo para fornecer o composto do título. (18,1 g, 75%). MS (APCI⁺) *m/z* 347,4 (M+H)⁺.

*Exemplo 14B: Cloridrato de (4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato de (S)-*terc*-butil*

[378] Exemplo 14A (10,01 g, 26,1 mmol) em metanol (84 ml) foi adicionado a Pd(OH)₂/C a 20% (úmido, 0,979 g, 3,56 mmol) em um reator de aço inoxidável de 300 mL. O reator foi purgado com argônio e agitado a 1200 RPM a 40 °C sob 50 psi de hidrogênio por 21 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (7,3 g, 95% de rendimento). MS (APCI⁺) *m/z* 257,3 (M+H)⁺.

*Exemplo 14C: (2-hidroxi-4- (1*H*-pirrol-1-*il*) biciclo [2.2.2] octan-1-*il*)carbamato de (S)-*terc*-butil*

[379] Uma suspensão de (4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*)carbamato (S)-*terc*-butil (400 mg, 1,560 mmol, Exemplo 14B), 2,5-dimetoxitetra-hidrofuran (217 mg, 1,638 mmol) e acetato de sódio (256 mg, 3,12 mmol) em ácido acético (2 mL) foi agitado a 65 °C por 1 hora. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-80% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,79 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,15 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,24 (dq, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J* = 13,5, 8,9, 3,2 Hz, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H),

2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,74 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); MS (APCI) m/z 307,4 ($M+H$)⁺.

Exemplo 14D: (4-(3-bromo-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de (S)-terc-butil

[380] A uma mistura de (2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de (S)-terc-butil (Exemplo 14C, 94 mg, 0,307 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada *N*-bromossuccinimida (54,6 mg, 0,307 mmol) a -78 °C, e a mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora. O banho frio foi então removido, e a mistura de reação foi mantida em aquecimento gradualmente até a temperatura ambiente e depois foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi então diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com acetato de etil a 0-100% em heptano para gerar o composto do título (106 mg, 90% de rendimento). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,76 (dd, J = 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 3,0, 1,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,24 (dq, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 13,6, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 4H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); MS (APCI) m/z 485,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 14E: (4-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de (S)-terc-butil

[381] A uma mistura de ácido 4-cloro-3-fluorofenilborônico (67,2 mg, 0,385 mmol) e (4-(3-bromo-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de (S)-terc-butil (106 mg, 0,275 mmol, Exemplo 14D) em dioxano (1 mL) foi adicionado carbonato de sódio a 2 M (0,550 mL, 1,100 mmol), e a mistura foi aspersa com N_2 por 5 minutos antes. Foi adicionado complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (22,47 mg, 0,028 mmol). A mistura foi então aquecida a 125 °C durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com acetato de etil a 0-100% em heptano para gerar o composto do título (70 mg, 0,161 mmol, 58,5% de rendimento). MS (APCI) m/z 435,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 14F: (S)-1-amino-4-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-2-ol, ácido trifluoroacético

[382] A uma solução de (4-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-il)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butil (65 mg, 0,149 mmol, Exemplo 14E) em diclorometano (2 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 g, 8,77 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo para gerar o composto do título bruto (50 mg, 0,111 mmol, 74,5% de rendimento) que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (APCI) *m/z* 521,2 (M+H)⁺.

Exemplo 14G: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(2*S*)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[383] Uma mistura de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acético (11,40 mg, 0,056 mmol), (*S*)-1-amino-4-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-2-ol, ácido trifluoroacético (25 mg, 0,056 mmol, Exemplo 14F) e *N*-etyl-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,029 mL, 0,167 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (25,4 mg, 0,067 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com metanol (1 mL), filtrada e purificada por HPLC (5-95% de acetonitrila-água com ácido trifluoroacético a 0,1% a 50 mL/minuto em Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm) para gerar o composto do título (16 mg, 0,031 mmol, 55,1% de rendimento). ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 3,0, 1,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (ddd, *J* = 13,4, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H); MS (APCI) *m/z* 521,2 (M+H)⁺.

Exemplo 15: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-(3*R*)-4-[5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (**Composto 114**)

Exemplo 15A: (2*R*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido]-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

[384] Uma mistura de cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona (100 mg, 0,484 mmol), ácido (*R*)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-2-

hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (Exemplo 5A, 150 mg, 0,403 mmol), e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,211 mL, 1,210 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (230 mg, 0,605 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com acetato de etil a 0-100% em heptano para gerar o composto do título (120 mg, 0,229 mmol, 56,8% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 - 7,79 (m, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,66 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,70 (qd, J = 19,7, 4,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (dq, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 13,3, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,38 (ddt, J = 13,2, 10,8, 3,8 Hz, 1H), 2,17 - 1,89 (m, 5H), 1,90 - 1,67 (m, 3H); MS (APCI) *m/z* 523,2 (M+H)⁺.

Exemplo 15B: 4-bromobenzoato de (R,Z)-1-((2-((4-bromobenzoil)oxi)-2-(4-clorofenil)vinil)carbamoi)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)biciclo[2.2.2]octan-2-il

[385] A uma solução de (2*R*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido]-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (100 mg, 0,191 mmol, Exemplo 15A) em diclorometano (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionada trietilamina (38,7 mg, 0,382 mmol) seguida por cloreto de 4-bromobenzoil (50,3 mg, 0,229 mmol) e *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (2,334 mg, 0,019 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil, lavada com HCl a 0,5 N, NaHCO₃ saturado e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 - 7,92 (m, 2H), 7,82 - 7,64 (m, 5H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 4H), 6,72 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,64 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,64 - 5,40 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,65 (ddd, J = 14,4, 9,3, 2,8 Hz, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 1,87 (m, 7H); MS (APCI) *m/z* 889,0 (M+H)⁺.

Exemplo 15C: 4-bromobenzoato de (R)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-1-(5-(4-chlorofenil)oxazol-2-il)biciclo[2.2.2]octan-2-il

[386] A uma solução de 4-bromobenzoato de (R,Z)-1-((2-((4-bromobenzoil)oxi)-2-(4-clorofenil)vinil)carbamoil)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)biciclo[2.2.2]octan-2-il (80 mg, 0,090 mmol, Exemplo 15B) em tolueno (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado oxicloreto de fósforo (80 mg, 0,522 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120 °C por 8 horas. A mistura de reação foi então vertida sobre gelo e extraída com acetato de etil. A fração orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 0-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,66 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,68 - 5,55 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,94 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,18 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 4H); MS (APCI) *m/z* 688,9 (M+H)⁺.

Exemplo 15D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N{^(3R)-4-[5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[387] A uma solução de 4-bromobenzoato de (R)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)biciclo [2.2.2]octan-2-il (13 mg, 0,019 mmol, Exemplo 15C) em metanol foi adicionado carbonato de potássio (5,22 mg, 0,038 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi então diluída com diclorometano, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 10-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 10,3, 2,9 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,33 (ddt, J = 9,8, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J = 12,9, 9,6, 2,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,84 - 1,68 (m, 2H); MS (APCI) *m/z* 505,2 (M+H)⁺.

Exemplo 16: *N*-(^(2S)-4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxy)acetamida (Composto 115)

[388] O composto do título foi preparado utilizando a metodologia descrita no Exemplo 14E substituindo ácido 2-(3,4-diclorofenoxy)acético por ácido 2-(4-

cloro-3-fluorofenoxy)acético. ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,3, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,0, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (ddd, J = 13,3, 8,7, 3,1 Hz, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,95 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H); MS (APCI) m/z 537,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 17: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{3-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetamida (Composto 116)

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

[389] Foi adicionado (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio) (HATU, 4,71 g, 12,4 mmol) a uma mistura da base de Hunig (4,92 mL, 0,57 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acético (2,53 g, 12,4 mmol, Aldlab) e cloridrato de metil 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (4,71 g, 12,4 mmol, ArkPharm) em *N,N*-dimetilformamida (30 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi particionado entre água (100 mL) e acetato de etil (2×100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e filtradas através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia flash (SiO_2 , 0-5% de metanol em diclorometano) para gerar o composto do título (3,546 g, 10,82 mmol, 96%). MS (APCI $^+$) m/z 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 17B: Ácido 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[390] Foi adicionado LiOH aquoso (1,0 M, 23,3 mL) a uma solução do produto do Exemplo 17A (2,546 g, 7,77 mmol) em tetra-hidrofuran (18 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O tetra-hidrofuran volátil foi removido sob pressão reduzida. O pH da solução aquosa resultante foi ajustado para menos de 7 com HCl aquoso (3,0 M). O precipitado foi coletado por filtração e seco em uma estufa a vácuo para gerar o composto do título (2,39 g, 7,62 mmol, 98%). MS (APCI $^+$) m/z 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 17C: 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida:

[391] Ácido 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (Exemplo 17B, 500 mg, 1,594 mmol), trietilamina (0,666 mL, 4,78 mmol) e 2- cloridrato de amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (429 mg, 1,913 mmol) foram combinados em N, N-dimetilformamida (5 mL) e hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio (HATU, 848 mg, 2,231 mmol) é adicionado em uma porção. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil, lavada com água e salmoura e seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi triturado com acetonitrila (5 mL) para gerar o composto do título (390 mg, 0,807 mmol, 50,6% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,18 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 483,1 (M+H)⁺.

*Exemplo 17D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{3-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-*il*]biciclo[1.1.1]pentan-1-*il*}acetamida*

[392] A uma solução de 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (60 mg, 0,124 mmol, Exemplo 17C) em *p*-xileno (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado acetato de amônio (96 mg, 1,241 mmol). A mistura de reação foi agitada a 160 °C por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® C8(2) Luna® 5µm AXIA™ 150×30 mm, 5-95% de acetonitrila-água com 0,1% de ácido trifluoroacético a 50 mL/minuto) para gerar o composto do título (25 mg, 43% de rendimento) que foi triturado com acetonitrila (1 mL) para gerar o composto do título puro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,51 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 464,2 (M+H)⁺.

Exemplo 18: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{3-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-*il*]biciclo[1.1.1]pentan-1-*il*}acetamida (Composto 117)

[393] O composto do título foi preparado usando a metodologia descrita no Exemplo 17C substituindo metanamina (2 M em tetra-hidrofuran) por acetato de amônio. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,30 (ddd, J = 8,4, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,47 (s, 6H); MS (APCI) m/z 478,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 19: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((3R)-4-[5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 118)

[394] O composto do título foi preparado usando a metodologia descrita para o Exemplo 20. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,74 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,39 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 1,59 (m, 8H); MS (APCI) m/z 504,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 20: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((3S)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (Composto 119)

Exemplo 20A: (S)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

[395] O composto do título foi preparado utilizando o procedimento conforme descrito para o Exemplo 11A substituindo o cloridrato de 2-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ona por cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona em 45% de rendimento. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 5H), 1,65 - 1,48 (m, 2H); MS (APCI) m/z 541,2 ($M+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 20B: (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

[396] A uma solução de (S)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-N-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Exemplo 20A, 115 mg, 0,212 mmol) em diclorometano (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionada 2,6-dimetilpiridina (45,5 mg, 0,425 mmol) seguida por

trifluorometanossulfonato de *terc*-butildimetilsilil (73,0 mg, 0,276 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas. A mistura foi então diluída com acetato de etil, lavada com HCl a 0,5 N, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com acetato de etil a 30-100% em heptano para gerar o composto do título (115 mg, 83% de rendimento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,94 (dd, *J* = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 4H), 4,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (ddd, *J* = 13,1, 8,8, 2,9 Hz, 1H), 2,12 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,86 (td, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), -0,00 (s, 3H), -0,09 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 655,1 (M+H)⁺.

Exemplo 20C: (S)-*N*-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-*i*l)biciclo[2.2.2]octan-1-*i*l)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida

[397] A uma solução de (S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido)-*N*-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Exemplo 20B, 110 mg, 0,168 mmol) em xileno (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado acetato de amônio (259 mg, 3,36 mmol). A mistura de reação foi agitada a 160 °C por 5 horas. A mistura foi diluída com acetato de etil, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluída com 20-100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título. MS (APCI) *m/z* 636,1 (M+H)⁺.

Exemplo 20D: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-*N*-{(3*S*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-*i*l]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*i*l}acetamida

[398] A uma solução de (S)-*N*-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-*i*l)biciclo[2.2.2]octan-1-*i*l)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida (Exemplo 20C, 40 mg, 0,063 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,075 ml, 0,075 mmol), e a mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi então concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 30~100% de acetato de etil em heptano para gerar o composto do título como um sólido castanho. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,79 (s, 1H),

7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 2H), 2,04 - 1,62 (m, 8H); MS (APCI) m/z 522,2 (M+H)⁺.

Exemplo 21: 3-(difluorometil)-N-{4-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}-1,2-oxazol-5-carboxamida (composto 120)

Exemplo 21A: (E)-4-cloro-3-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida

[399] Uma mistura de 4-cloro-3-fluorobenzonitrila (2,5 g, 16,07 mmol), cloridrato de hidroxilamina (2,61 mL, 20,09 mmol) em etanol (50 mL) foi submetida a refluxo durante 16 horas. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo para gerar 2,5 g do composto do título. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 11,0, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 5,94 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 189,1 (M+H)⁺.

Exemplo 21B: 4-(benzilamino)-1-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-2-ona

[400] A uma mistura do Exemplo 13A (1,0 g, 3,66 mmol), Exemplo 21A (0,862 g, 4,57 mmol) e *N*-etyl-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,917 mL, 10,98 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (25 mL), foi adicionado hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (2,087 g, 5,49 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Foi adicionada água à mistura que foi então extraída com diclorometano. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofuran (1,0 mL) e tratado com fluoreto de tetrabutilâmônio (9,15 mL, solução a 1 N em tetra-hidrofuran, 9,15 mmol) em temperatura ambiente por uma hora. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi triturado com água e filtrado para gerar 180 mg do composto do título. MS (ESI+) m/z 425,9 (M+H)⁺.

Exemplo 21C: 4-(benzilamino)-1-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-2-ol

[401] A uma mistura do Exemplo 21B (0,18 g, 0,423 mmol) em metanol (2,5 mL), foi adicionado tetra-hidroborato de sódio (0,032 g, 0,845 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo para gerar 130 mg do composto do título, o qual foi utilizado sem purificação adicional. MS (ESI+) m/z 427,9 (M+H)⁺.

Exemplo 21D: 4-amino-1-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-

ii) biciclo[2.2.2]octan-2-ol e *4-amino-1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-*il*)biciclo[2.2.2]octan-2-ol*

[402] A uma solução do Exemplo 21C em tetra-hidrofuran (4 mL) foi adicionado 20% de Pd(OH)₂/C, úmido (10,6 mg, 0,038 mmol) em um reator Barnstead Hast C de 20 mL. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 1,36 horas sob hidrogênio (50 psi). A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para gerar uma mistura dos dois compostos do título que eram inseparáveis nesta etapa e, portanto, utilizados sem purificação adicional.

*Exemplo 21E: 3-(difluorometil)-N-{4-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-*il*]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*}-1,2-oxazol-5-carboxamida*

[403] A uma mistura do Exemplo 21D (0,11 g, 0,163 mmol), ácido 3-(difluorometil)isoxazol-5-carboxílico (0,031 g, 0,187 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,142 mL, 0,814 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL) foi adicionado com hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-*il*)-1,1,3,3-tetrametilsourônio(V) (0,093 g, 0,244 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo, e o resíduo foi dissolvido em 1 mL de tetra-hidrofuran e tratado com 1 mL de solução de LiOH a 1 N aquoso por 1 hora. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100 Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 20-95% de acetonitrila (A) e ácido trifluoroacético a 0,1% em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 15 mg do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,90 – 7,61 (m, 4H), 7,58 – 7,41 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 3,3 Hz, 1H), 2,46 (dq, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 2H), 2,15 – 1,81 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 449,3 (M+H)⁺.

Exemplo 22: *N*-{4-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-*il*]-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-*il*}-3-(difluorometil)-1,2-oxazol-5-carboxamida (composto 121)

[404] O composto do título foi isolado como o outro produto da reação descrita no Exemplo 21E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 4H), 1,96 – 1,84 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 483,1 (M+H)⁺.

Exemplo 23: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((2*R*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 122)

[405] O composto do título foi isolado por SFC (Cromatografia de Fluido Supercrítico) preparativa quiral do Exemplo 9 como o segundo pico eluído da coluna, e a estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída. A SFC preparativa foi executada em um sistema THAR/Waters SFC 80 executado sob controle do software SuperChrom™. O sistema de SFC preparativa foi equipado com um comutador de coluna preparativo de 8 vias, bomba de CO₂, bomba modificadora, regulador automático de contrapressão (ABPR), detector de UV e coletor de frações de 6 posições. A fase móvel foi composta por CO₂ supercrítico fornecido por um Frasco de Dewar de CO₂ totalmente seco não certificado pressurizado a 350 psi com um modificador de metanol a uma vazão de 70 g/minuto. A coluna estava em temperatura ambiente e o regulador de contrapressão estava regulado para manter 100 bar. A amostra foi dissolvida numa mistura de metanol/diclorometano (1:1) a uma concentração de 10 mg/mL. A amostra foi carregada na corrente modificadora em injeções de 1 mL (10 mg). A fase móvel foi realizada isocraticamente a 30% de metanol: CO₂. A coleta de frações foi acionada por tempo. O instrumento foi equipado com uma coluna Chiraldpak® AD-H com dimensões de 21 mm i.d. × 250 mm de comprimento com partículas de 5 µm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 13,4, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 12,7, 10,8, 4,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,78 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 524,2 (M+H)⁺.

Exemplo 24: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((2*S*)-4-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 123)

[406] O composto do título foi isolado usando a SFC preparativa quiral descrita no Exemplo 23 como o primeiro pico eluído da coluna, e a estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 4,3 Hz, 1H),

4,51 (s, 2H), 4,18 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 13,5, 9,3, 2,4 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J = 12,8, 10,8, 4,3 Hz, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 6H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,83 (dt, J = 13,6, 2,9 Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 524,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 25: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{2-hidroxi-4-[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida (Composto 124)

Exemplo 25A: 2-metoxipirimidina-5-carbo-hidrazida

[407] A uma mistura de 2-metoxipirimidina-5-carboxilato de metil (0,45 g, 2,68 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada hidrazina (1,260 mL, 40,1 mmol). A mistura foi submetida a refluxo durante uma hora e depois arrefecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A suspensão foi filtrada, e o sólido coletado foi seco ao ar para gerar 0,37 g do composto do título que foi utilizado sem purificação adicional. MS (ESI $^+$) m/z 168,8 (M+H) $^+$.

Exemplo 25B: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-(4-(2-(2-metoxipirimidina-5-carbonil)hidrazinacarbonil)-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

[408] A uma mistura do Exemplo 9H (150 mg, 0,406 mmol), Exemplo 25A (102 mg, 0,426 mmol) e *N*-etyl-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,213 mL, 1,217 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V) (193 mg, 0,507 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μ m 100Å AXIA™ (250 mm \times 50 mm). Um gradiente de 20-95% de acetonitrila (A) e ácido trifluoroacético a 0,1% em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 63 mg do composto do título. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,67 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,91 (dd, J = 13,7, 9,5 Hz, 4H).

Exemplo 25C: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-{2-hidroxi-4-[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]octan-1-il}acetamida

[409] A uma suspensão do Exemplo 25B (0,03 g, 0,058 mmol) em acetonitrila (1,0 mL) foi adicionado tricloreto de fosforil (10,62 mg, 0,069 mmol), e a

mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e interrompida com metanol (1 mL). Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de metanol/diclorometano (1:1, 5 mL), tratado com excesso de tetra-hidroborato de sódio e agitado em temperatura ambiente por 30 minutos. Os voláteis foram removidos, e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Um gradiente de 20-95% de acetonitrila (A) e ácido trifluoroacético a 0,1% em água (B) foi usado ao longo de 25 minutos a uma vazão de 50 mL/minuto) para gerar 7,5 do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,22 (ddd, *J* = 13,6, 9,4, 2,3 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 12,2, 10,7, 4,5 Hz, 1H), 1,98 – 1,63 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 506,0 (M+H)⁺.

Exemplo 26: Atividade de compostos exemplificativos em um modelo *in vitro* da doença da substância branca evanescente (VWMD)

[410] Para testar os compostos exemplificativos da invenção em um contexto celular, foi construída primeiramente uma linhagem celular de VWMD estável. O repórter ATF4 foi preparado pela fusão do ATF4 5'-UTR humano completo (Nº de acesso NCBI BC022088.2) em frente da sequência de codificação da luciferase de vagalume (FLuc) sem a metionina iniciadora, conforme descrito em Sidrauski et al (eLife 2013). O construto foi usado para produzir retrovírus recombinantes usando métodos padrão, e o sobrenadante viral resultante foi usado para transduzir células HEK293T, que foram então subsequentemente selecionadas com puromicina para gerar uma linhagem celular estável.

[411] As células HEK293T portadoras do repórter de luciferase ATF4 foram plaqueadas em placas de 384 poços revestidas com polilisina (Greiner Bio-one) a 30.000 células por poço. As células foram tratadas no dia seguinte com 1 µg/mL de tunicamicina e 200 nM de um composto de Fórmula (I) durante 7 horas. A luminescência foi medida usando One Glo (Promega) conforme especificado pelo fabricante. As células foram mantidas em DMEM com L-glutamina suplementada com 10% de FBS inativado por calor (Gibco) e solução antibiótica-antimicótica (Gibco).

[412] A Tabela 2 abaixo resume os dados EC₅₀ obtidos usando o ensaio ATF4-Luc para compostos exemplificativos da invenção. Nesta tabela, “A” representa uma EC₅₀ menor que 10 nM; “B” uma EC₅₀ entre 10 nM e 50 nM; “C” uma EC₅₀ entre 50 nM e 250 nM; “D” uma EC₅₀ entre 250 nM e 500 nM; “E” uma EC₅₀ entre 500 nM e 2 μM; “F” uma EC₅₀ maior que 2 μM; e “G” indica que não há dados disponíveis.

[413] Tabela 2: Valores EC₅₀ de compostos exemplificativos da invenção no ensaio ATF4-Luc.

| | ATF4-Luc EC ₅₀ |
|-----|---------------------------|
| 100 | A |
| 101 | A |
| 102 | A |
| 103 | B |
| 104 | A |
| 105 | A |
| 106 | A |
| 107 | A |
| 108 | A |
| 109 | B |
| 110 | A |
| 111 | F |
| 112 | E |
| 113 | A |
| 114 | A |

| | ATF4-Luc EC₅₀ |
|------------|---------------------------------|
| 115 | A |
| 116 | A |
| 117 | B |
| 118 | A |
| 119 | A |
| 120 | F |
| 121 | E |
| 122 | A |
| 123 | A |
| 124 | F |

EQUIVALENTES E ESCOPO

[414] Nas reivindicações, artigos como "um", "uma", "o" e "a" podem significar um ou mais do que um a menos que indicado em contrário, ou de outro modo evidente do contexto. Reivindicações ou descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeita se um, mais do que um, ou todos os membros do grupo estiverem presentes em, empregados em, ou de outra forma, forem relevantes para um determinado produto ou processo, salvo indicação em contrário ou de outra maneira evidente a partir do contexto. A invenção inclui modalidades em que exatamente um membro do grupo está presente em, empregado em, ou de outro modo, é relevante para um determinado produto ou processo. A invenção inclui modalidades em que mais do que um, ou todos os membros do grupo se encontram presentes na, empregues em, ou de outra forma relevantes para um determinado produto ou processo.

[415] Além disso, a invenção engloba todas as variações, combinações e permutações em que uma ou mais limitações, elementos, cláusulas e termos descritivos de uma ou mais das reivindicações listadas são introduzidos em outra

reivindicação. Por exemplo, qualquer reivindicação dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que seja dependente da mesma reivindicação de base. Onde os elementos são apresentados como listas, *por exemplo*, no formato do grupo Markush, cada subgrupo dos elementos também é divulgado, e qualquer/quaisquer elemento(s) pode(m) ser removido(s) do grupo. Deve ser entendido que, em geral, quando a invenção, ou aspectos da invenção, é/são referidos como compreendendo elementos e/ou características particulares, certas modalidades da invenção ou aspectos da invenção consistem ou consistem essencialmente de tais elementos e/ou características. Para fins de simplicidade, essas modalidades não foram especificamente estabelecidas *in haec verba* neste documento. Deve-se notar também que os termos "compreendendo" e "contendo" são destinados a serem abertos e permitem a inclusão de elementos ou etapas suplementares. Sempre que intervalos forem dados, os valores extremos estarão incluídos. Além disso, a menos que indicado de outra forma ou de outra maneira evidente a partir do contexto e da compreensão de um versado na técnica, valores que são expressos em intervalos podem assumir qualquer valor ou sub-intervalo específico dentro dos intervalos indicados em diferentes modalidades da invenção, ao décimo da unidade do limite inferior do intervalo, a menos que o contexto dite claramente o contrário.

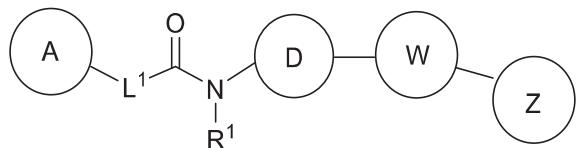
[416] Este pedido refere-se a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigos de revistas e outras publicações, todas elas incorporadas neste documento por referência. Se houver um conflito entre qualquer uma das referências incorporadas e o presente relatório descritivo, o relatório deve vigorar. Além disso, qualquer modalidade particular da presente invenção que caia no estado da técnica pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Já que tais modalidades são consideradas como sendo conhecidas por um versado na técnica, podem ser excluídas, mesmo que a exclusão não seja estabelecida explicitamente neste documento. Qualquer modalidade particular da invenção pode ser excluída de qualquer reivindicação, por qualquer motivo, relacionado ou não à existência do estado da técnica.

[417] Todos aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de averiguar vários equivalentes às modalidades específicas descritas neste

documento usando apenas experimentação rotineira. O escopo da presente modalidade descrita neste documento não está destinado a se limitar à descrição acima, mas sim estabelecido nas reivindicações anexas. Aqueles versados na técnica perceberão que podem ser feitas várias alterações e modificações a esta descrição sem fugir do espírito ou escopo da presente invenção, conforme definido nas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



Fórmula (I)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, **caracterizado** pelo fato de que:

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

L¹ é uma ligação, C₁-C₆ alquíleno, heteroalquíleno de 2-7 membros, ou -O-, em que C₁-C₆ alquíleno ou heteroalquíleno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L1};

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

W é um heteroaril monocíclico de 5-6 membros, em que o heteroaril monocíclico de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis com 1-3 R^W; e em que se o heteroaril monocíclico de 5-6 membros contiver uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N2};

A e Z são, cada um independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros, em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 R^Y; e em que, caso o heteroaril de 5-6 membros contenha uma fração de nitrogênio substituível, o nitrogênio substituível pode ser opcionalmente substituído por R^{N3};

cada R^{L1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

R^{N1} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-

C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N2} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^{N3} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₂-C₆ alquil, halo-C₂-C₆ alquil, amino-C₂-C₆ alquil, ciano-C₂-C₆ alquil, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D e -S(O)₂R^D;

R^W é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcóxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

cada R^X é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D e -S(O)₂R^D;

cada R^Y é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxi-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alcóxi, amino-C₁-C₆ alquil, ciano-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_m, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D e G¹; ou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

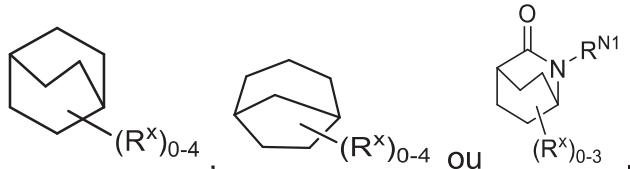
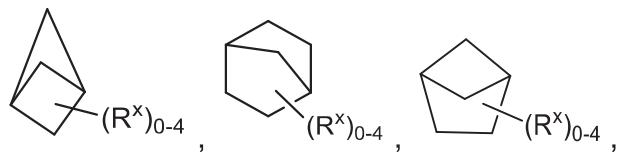
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que D é um cicloalquil ou heterociclico bicíclico em ponte, cada um opcionalmente substituído por 1-4 R^X .

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, **caracterizado** pelo fato de que D é um cicloalquil bicíclico em ponte de 5-8 membros, um heterociclico bicíclico em ponte de 5-8 membros, cada um opcionalmente substituído por 1-4 R^X .

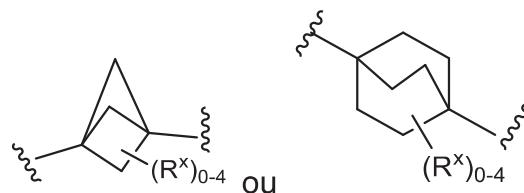
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **caracterizado** pelo fato de que D é biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano ou 2-azabiciclo[2.2.2]octano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^X .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4,

caracterizado pelo fato de que D é



6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5,



caracterizado pelo fato de que D é

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6,
caracterizado pelo fato de que D é substituído por 0 R^X.

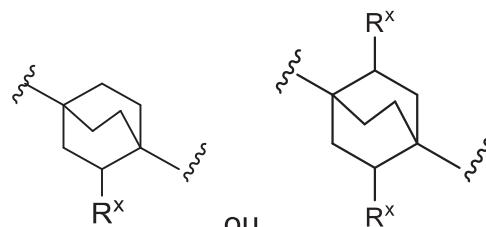
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7,



caracterizado pelo fato de que D é

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6,
caracterizado pelo fato de que D é substituído por 1 ou 2 R^X.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 e 9,



caracterizado pelo fato de que D é

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9-10,
caracterizado pelo fato de que cada R^X é independentemente selecionado do grupo consistindo em oxo, -OH, -C(O)OH, -C(O)OR^D, halo e hidroxi-C₁-C₆ alquil.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11,
caracterizado pelo fato de que L¹ é uma ligação, um heteroalquileno de 2-7 membros, ou -O-, em que o heteroalquileno de 2-7 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^{L1}.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12,
caracterizado pelo fato de que L¹ é uma ligação, um heteroalquileno de 2-7 membros ou -O-, em que heteroalquileno de 2-7 membros é substituído por 0 R^{L1}.

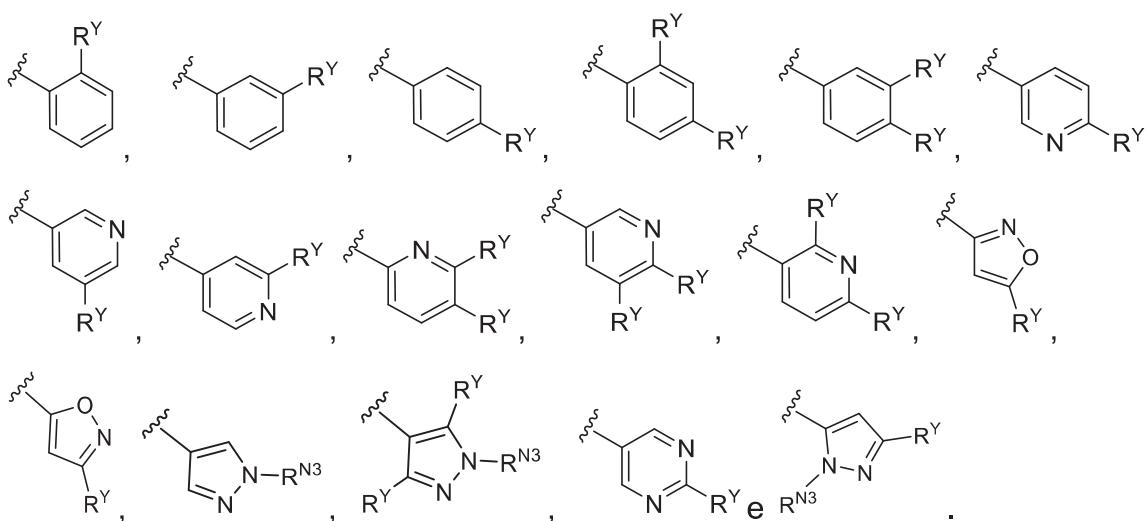
14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13,
caracterizado pelo fato de que L¹ é selecionado dentre uma ligação, -CH₂O-*-, -CH₂OCH₂*- ou -O-, em que “-*” indica um ponto de ligação a A.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14,
caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio ou CH₃.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, **caracterizado** pelo fato de que cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil ou heteroaril de 5-6 membros; em que cada fenil ou heteroaril de 5-6 membros é opcionalmente substituído por 1-5 R^Y, e cada R^Y é, independentemente, C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano, -OR^A ou G¹.

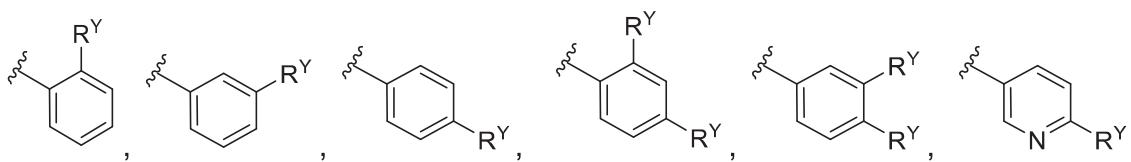
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, **caracterizado** pelo fato de que cada um dentre A e Z é, independentemente, fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y.

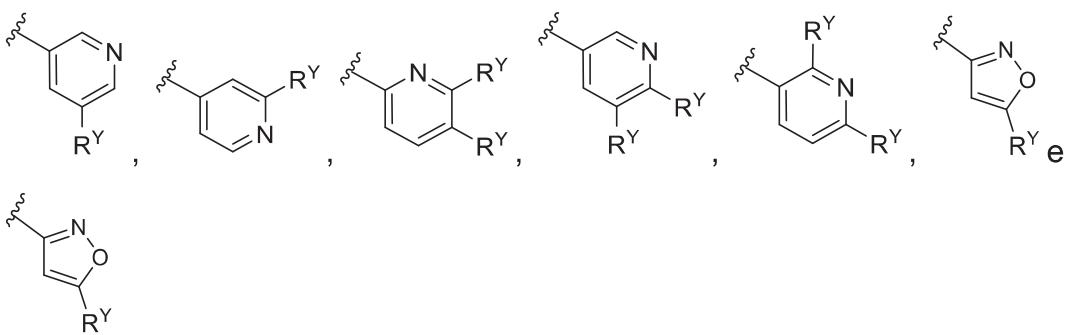
18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **caracterizado** pelo fato de que cada um dentre A e Z é selecionado do grupo consistindo em:



19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, **caracterizado** pelo fato de que A é fenil, piridil, pirimidinil ou isoxazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-2 grupos R^Y.

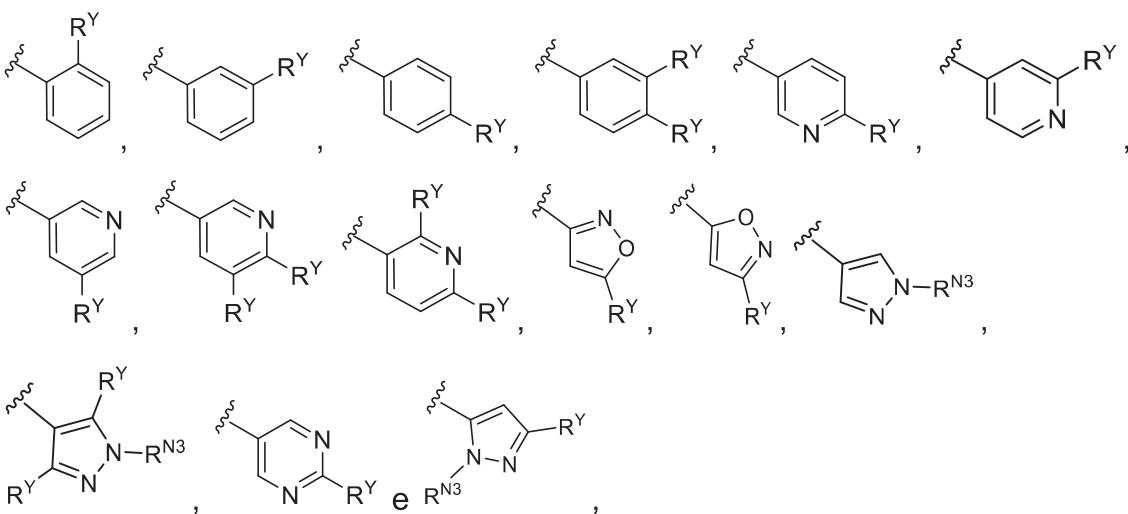
20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, **caracterizado** pelo fato de que A é selecionado do grupo consistindo em:





21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **caracterizado** pelo fato de que Z é fenil, piridil, isoxazolil, pirimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-3 grupos R^Y.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, **caracterizado** pelo fato de que Z é selecionado do grupo consistindo em:



em que R^{N3} é hidrogênio ou CH₃.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, **caracterizado** pelo fato de que cada R^Y é independentemente hidrogênio, cloro, fluoro, CF₃, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ ou CN.

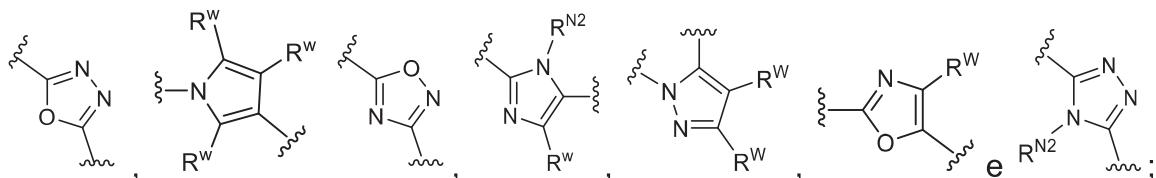
24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, **caracterizado** pelo fato de que W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1-3 grupos R^W e cada R^W é independentemente C₁-C₆ alquil, halo-C₁-C₆ alquil, halo, ciano ou -OR^A.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que W é um 1,3,4-oxadiazol ou 1,2,4-oxadiazol.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato

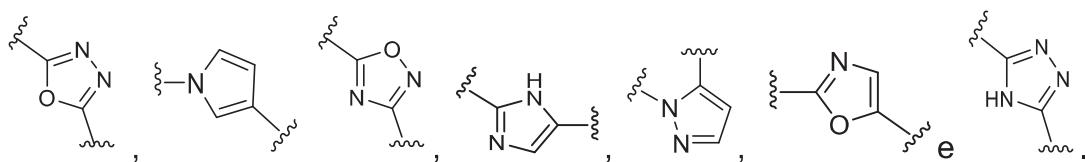
de que W é um 1,2,4-triazol.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-26, **caracterizado** pelo fato de que W é selecionado do grupo consistindo em:

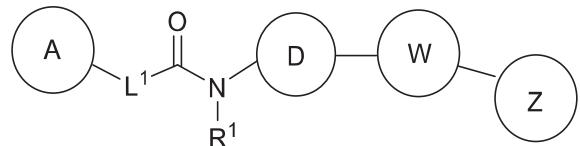


em que cada R^W é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, cloro, fluoro, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ e CN , e em que R^{N2} é hidrogênio ou CH_3 .

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27, **caracterizado** pelo fato de que W é selecionado do grupo consistindo em:



29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-28, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitáveis deste, em que:

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

L^1 é CH_2O-* , CH_2OCH_2-* ou $-O-$, em que “-*” indica o ponto de ligação a A;

W é uma fração de oxadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol ou oxazol, cada um dos quais é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-3 grupos R^W ; e em que o imidazol e o triazol podem ser opcionalmente substituídos em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH_3 ;

A é fenil, isoxazolil ou piridil, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1-5 grupos R^Y ;

Z é fenil, piridil, isoxazolil, pimidinil ou pirazolil, cada um dos quais é opcionalmente substituído em um ou mais carbonos disponíveis por 1-5 grupos R^Y; e em que o pirazolil pode ser opcionalmente substituído em um nitrogênio disponível por hidrogênio ou CH₃;

cada R^W é independentemente cloro, fluoro, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ou CN;

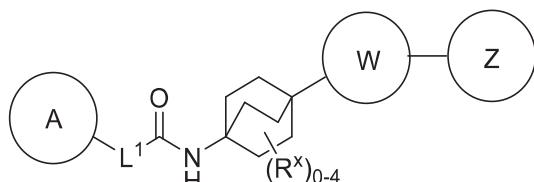
cada R^X é, independentemente, fluoro, oxo, OH, OCH₃, C(O)OH ou C(O)OCH₃;

cada R^Y é independentemente cloro, fluoro, CF₃, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ ou CN; ou

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

R¹ é hidrogênio.

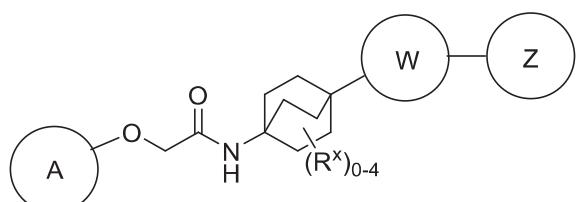
30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

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

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-c):

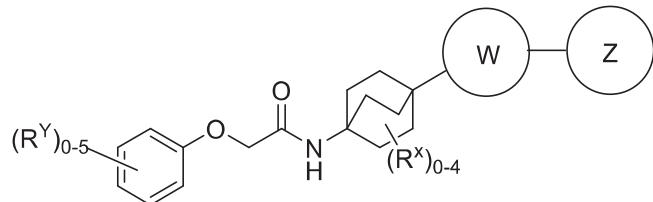


Fórmula (I-c)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou estereoisômero

farmaceuticamente aceitável do mesmo.

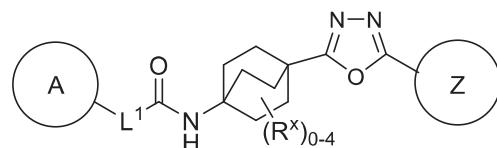
32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-31, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-d):



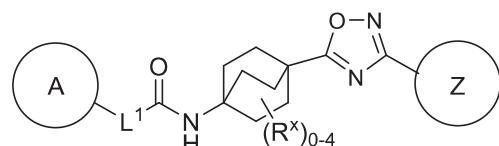
Fórmula (I-d)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

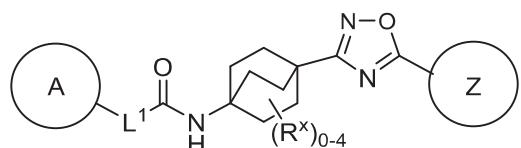
33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-e-1), Fórmula (I-e-2), Fórmula (I-e-3), Fórmula (I-e-4), Fórmula (I-e-5), Fórmula (I-e-6), Fórmula (I-e-7), Fórmula (I-e-8) ou Fórmula (I-e-9):



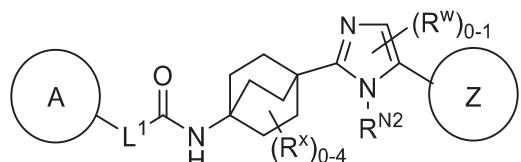
Fórmula (I-e-1)



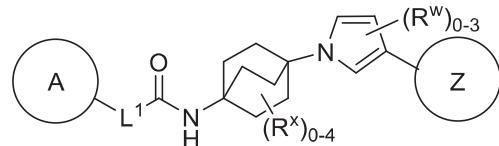
Fórmula (I-e-2)



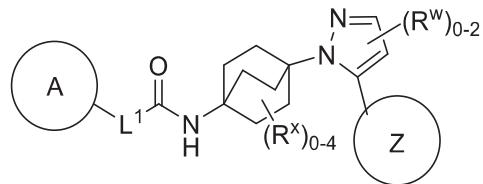
Fórmula (I-e-3)



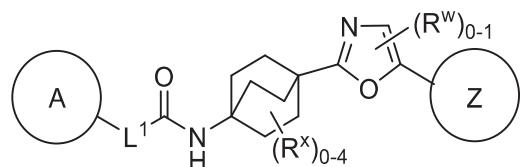
Fórmula (I-e-4)



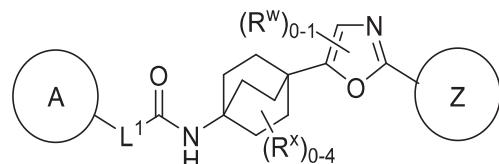
Fórmula (I-e-5)



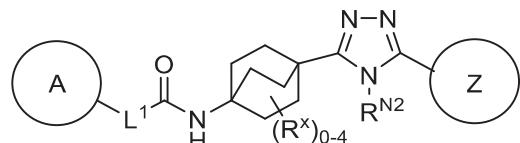
Fórmula (I-e-6)



Fórmula (I-e-7)



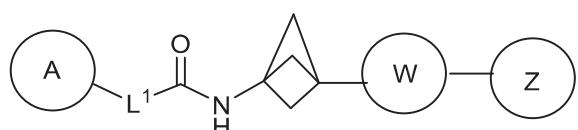
Fórmula (I-e-8)



Fórmula (I-e-9)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

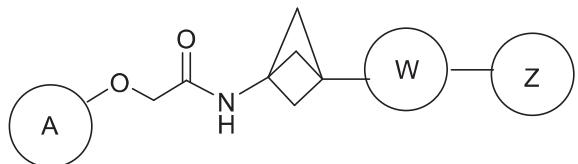
34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

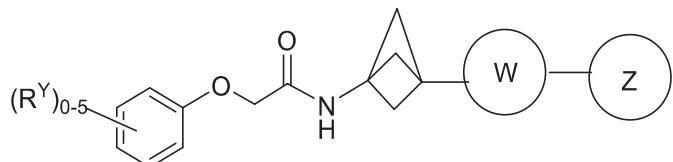
35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29 e 34, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-g):



Fórmula (I-g)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

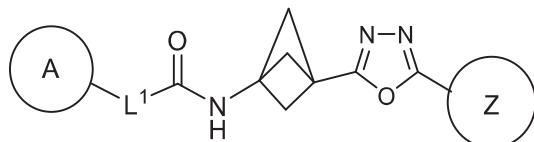
36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29 e 34-35, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-h):



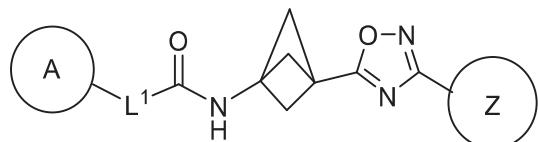
Fórmula (I-h)

ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada um dentre W, Z e R^Y é definido como para a Fórmula (I).

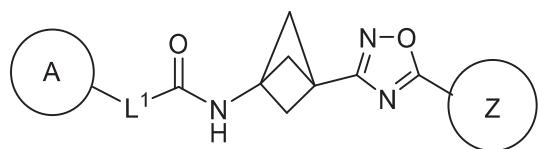
37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29 e 34-36, **caracterizado** pelo fato de que o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (I-i-1), Fórmula (I-i-2), Fórmula (I-i-3), Fórmula (I-i-4), Fórmula (I-i-5), Fórmula (I-i-6), Fórmula (I-i-7), Fórmula (I-i-8) ou Fórmula (I-i-9):



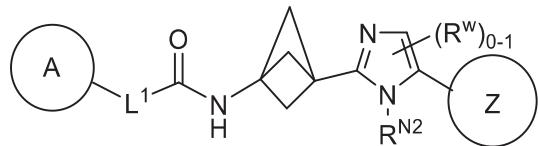
Fórmula (I-i-1)



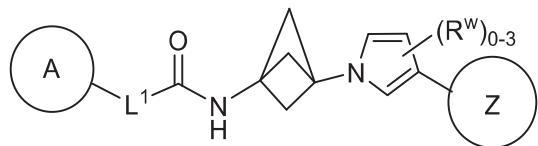
Fórmula (I-i-2)



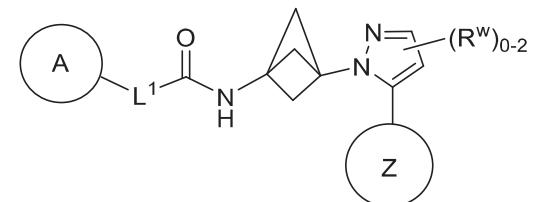
Fórmula (I-i-3)



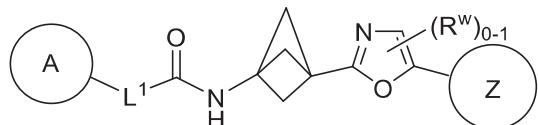
Fórmula (I-i-4)



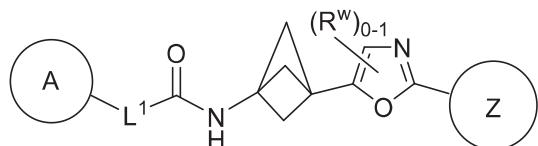
Fórmula (I-i-5)



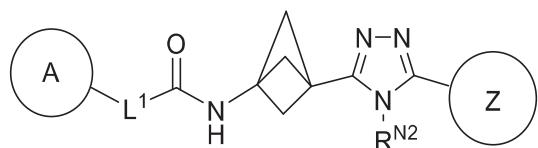
Fórmula (I-i-6)



Fórmula (I-i-7)



Fórmula (I-i-8)



Fórmula (I-i-9)

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

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-37,

caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dentre qualquer composto apresentado na Tabela 1 ou um sal, solvato, hidrato, *N*-óxido, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

39. Composição farmaceuticamente aceitável, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

40. Composição para uso no tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma infecção viral, uma doença de pele, uma doença fibrótica, uma doença relacionada à hemoglobina, uma doença renal, uma condição de perda de audição, uma doença ocular, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica ou uma doença mitocondrial em um sujeito, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal, solvato, hidrato, tautômero ou *N*-óxido, estereoisômero farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38.

41. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende uma leucodistrofia, uma leucoencefalopatia, uma doença hipomielinizante ou desmielinizante, uma síndrome de deficiência intelectual, um comprometimento cognitivo, uma disfunção das células da glia ou uma lesão cerebral.

42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 ou 41, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende doença da substância branca evanescente, ataxia infantil com hipomielinização do SNC, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeldt-Jakob, demência frontotemporal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, doença de Huntington, demência, kuru, esclerose múltipla, doença de Parkinson ou uma doença por príon.

43. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-42, **caracterizada** pelo fato de que a doença neurodegenerativa compreende a doença da substância branca evanescente.

44. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que o câncer compreende câncer pancreático, câncer de mama, mieloma múltiplo ou um câncer das células secretoras.

45. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença inflamatória compreende disfunção cognitiva pós-operatória, artrite (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriásica, ou artrite idiopática juvenil), lúpus eritematoso sistêmico (LES), miastenia gravis, diabetes, síndrome de Guillain-Barre, encefalite de Hashimoto, tiroidite de Hashimoto, espondilite anquilosante, psoríase, síndrome de Sjogren, vasculite, glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet, doença de Crohn, colite ulcerativa, penfigoide bolhoso, sarcoidose, ictiose, oftalmopatia de Graves, doença inflamatória intestinal, doença de Addison, vitiligo, asma, acne vulgar, doença celíaca, prostatite crônica, doença inflamatória pélvica, lesão por reperfusão, sarcoidose, rejeição de transplante, cistite intersticial, aterosclerose ou dermatite atópica.

46. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença musculoesquelética compreende distrofia muscular, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrópica, esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva, paralisia pseudobulbar, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular bulbo espinhal progressiva, espasticidade da medula espinhal, atrofia muscular espinhal, miastenia gravis, neuralgia, fibromialgia, doença de Machado-Joseph, síndrome de fasciculação benigna, ataxia de Freidrich, um distúrbio de desgaste muscular, uma miopatia por corpos de inclusão, doença do neurônio motor ou paralisia.

47. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença metabólica compreende esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose hepática, obesidade, doença cardíaca, aterosclerose, artrite, cistinose, diabetes, fenilcetonúria, retinopatia proliferativa ou doença de Kearns-Sayre.

48. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial está associada ou é resultado de disfunção mitocondrial, de uma ou mais mutações de proteínas mitocondriais ou de uma ou mais mutações do DNA mitocondrial.

49. Composição, de acordo com a reivindicação 40 ou 48, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial é uma miopatia mitocondrial.

50. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 e 48-49, **caracterizada** pelo fato de que a doença mitocondrial é selecionada do grupo

consistindo em síndrome de Barth, oftalmoplegia externa crônica progressiva (cPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por exemplo, MILS, ou síndrome de Leigh herdada maternalmente), síndromes de depleção do DNA mitocondrial (MDDS, por exemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatia mitocondrial (por exemplo, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)), encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF), neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa (NARP), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) e síndrome de Pearson.

51. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença autoimune é selecionada do grupo que consiste em acalasia, doença de Addison, doença de Still do adulto, agamaglobulinemia, alopecia areata, amiloidose, espondilite anquilosante, nefrite anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípide, angioedema autoimune, disautonomia autoimune, encefalomielite autoimune, hepatite autoimune, doença do ouvido interno autoimune (AIED), miocardite autoimune, ooforite autoimune, orquite autoimune, pancreatite autoimune, retinopatia autoimune, urticária autoimune, neuropatia axonal & neuronal (AMAN), doença de Baló, doença de Behcet, penfigoide benigno de mucosas, penfigoide bolhoso, doença de Castleman (CD), doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), osteomielite crônica multifocal recorrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss (CSS) ou granulomatose eosinofílica (EGPA), penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, doença por aglutininas a frio, bloqueio cardíaco congênito, miocardite por Coxsackie, síndrome CREST, doença de Crohn, dermatite herpetiforme, dermatomiosite, doença de Devic (neuromielite óptica), lúpus discoide, síndrome de Dressler, endometriose, esofagite eosinofílica (EoE), fasciite eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolite fibrosante, arterite de células gigantes (arterite temporal), miocardite de células gigantes, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, granulomatose com poliangeíte, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tireoidite de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), herpes gestacional ou penfigoide gestacional (PG), hidradenite supurativa (HS) (acne inversa), hipogamaglobulinemia, nefropatia por IgA, doença esclerosante relacionada à

IgG4, púrpura trombocitopênica imune (ITP), miosite com corpos de inclusão (IBM), cistite intersticial (IC), artrite juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miosite juvenil (JM), doença de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculite leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivite lenhosa, doença da IgA linear (LAD), lúpus, doença de Lyme crônica, doença de Meniere, poliangeíte microscópica (MPA), doença mista do tecido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, doença de Mucha-Habermann, neuropatia motora multifocal (MMN) ou MMNCB, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite, narcolepsia, lúpus neonatal, neuromielite óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neurite óptica, reumatismo palindrômico (PR), PANDAS, degeneração cerebelar paraneoplásica (PCD), hemoglobulinúria paroxística noturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, Pars planitis (uveíte periférica), síndrome de Parsonnage-Turner, pênfigo, neuropatia periférica, encefalomielite perivenosa, anemia perniciosa (PA), síndrome de POEMS, poliarterite nodosa, síndrome poliglandular tipo I, síndrome poliglandular tipo II, síndrome poliglandular tipo III, polimialgia reumática, polimiosite, síndrome pós-infarto do miocárdio, síndrome pós-pericardiotomia, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, dermatite por progesterona, psoríase, artrite psoriática, aplasia pura de células vermelhas (PRCA), pioderma gangrenoso, fenômeno de Raynaud, artrite reativa, distrofia simpático-reflexa, policondrite recidivante, síndrome das pernas inquietas (RLS), fibrose retroperitoneal, febre reumática, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, esclerite, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoimunidade do esperma & testicular, síndrome da pessoa rígida (SPS), endocardite bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática (SO), arterite de Takayasu, arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt (THS), mielite transversa, diabetes tipo 1, colite ulcerativa (UC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), uveíte, vasculite, vitílico, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangeíte (GPA)).

52. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a infecção viral é selecionada do grupo consistindo em influenza, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e herpes.

53. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença de pele é selecionada do grupo consistindo em acne, alopecia

areata, carcinoma de células basais, doença de Bowen, porfiria eritropoiética congênita, dermatite de contato, doença de Darier, poroceratose actínica superficial disseminada, epidermólise bolhosa distrófica, eczema (eczema atópico), doença de Paget extramamária, epidermólise bolhosa simples, protoporfiria eritropoiética, infecções fúngicas das unhas, doença de Hailey-Hailey, herpes simplex, hidradenite supurativa, hirsutismo, hiperidrose, ictiose, impetigo, queloides, queratose pilar, líquen plano, líquen escleroso, melanoma, melasma, penfigoide da membrana mucosa, penfigoide, pênfigo vulgar, pitiríase liquenoide, pitiríase rubra pilar, verrugas plantares (verrugas nas solas dos pés), erupção polimorfa à luz, psoríase, psoríase em placas, pioderma gangrenoso, rosácea, sarna, esclerodermia, cobreiro, carcinoma de células escamosas, síndrome de Sweet, urticária e angioedema e vitiligo.

54. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença fibrótica é selecionada do grupo consistindo em capsulite adesiva, rigidez arterial, artrofibrose, fibrose atrial, fibrose cardíaca, cirrose, fibrose hepática congênita, doença de Crohn, fibrose cística, contratura de Dupuytren, fibrose endomiocárdica, cicatriz glial, hepatite C, cardiomiopatia hipertrófica, pneumonite por hipersensibilidade, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial idiopática, doença pulmonar intersticial, queloides, fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose sistêmica nefrogênica, doença hepática gordurosa não alcoólica, infarto do miocárdio passado, doença de Peyronie, pneumoconiose, pneumonite, fibrose massiva progressiva, fibrose pulmonar, lesão pulmonar induzida por radiação, fibrose retroperitoneal, esclerodermia/esclerose sistêmica, silicose e remodelagem ventricular.

55. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença relacionada à hemoglobina é selecionada do grupo consistindo em β -talassemia "dominante", metemoglobinemia adquirida (tóxica), carboxihemoglobinemia, anemia hemolítica congênita por corpúsculos de Heinz, doença da HbH, HbS/ β -talassemia, HbE/ β -talassemia, doença da HbSC, α^+ -talassemia homozigótica (fenótipo de α^0 -talassemia), hidropsia fetal com Hb Bart, anemia/doença falciforme, traço falciforme, doença falciforme tipo β -talassemia, α^+ -talassemia, α^0 -talassemia, α -talassemia associada a síndromes mielodisplásicas, α -talassemia com síndrome de atraso mental (ATR), β^0 -talassemia, β^+ -talassemia,

δ -talassemia, γ -talassemia, β -talassemia maior, β -talassemia intermediária, $\delta\beta$ -talassemia e $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talassemia.

56. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença renal é selecionada do grupo que consiste em síndrome de Abderhalden–Kaufmann–Lignac (cistinose nefropática), síndrome compartimental abdominal, nefrotoxicidade induzida por acetaminofeno, insuficiência renal aguda/lesão renal aguda, nefronia lobar aguda, nefropatia aguda por fosfato, necrose tubular aguda, deficiência de adenina fosforibosiltransferase, nefrite por adenovírus, síndrome de Alagille, síndrome de Alport, amiloidose, vasculite relacionada à endocardite associada ao ANCA e outras infecções, angiomiolipoma, nefropatia analgésica, anorexia nervosa e doença renal, anticorpos contra angiotensina e glomerulosclerose segmentar focal, síndrome antifosfolípide, glomerosclerose relacionada à terapia com anti-TNF- α , mutações de APOL1, síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, nefropatia por ácido aristolóquico, nefropatia da erva chinesa, nefropatia endêmica dos Balcãs, malformações arteriovenosas e fístulas do trato urológico, hipocalcemia autossômica dominante, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Bartter, lesão renal aguda por sais de banho, potomania do bebedor de cerveja, beetúria, doença renal com β -talassemia, nefropatia por cilindros biliares, nefropatia por BK poliomavírus no rim nativo, ruptura da bexiga, dissinergia do esfínter da bexiga, bexiga tamponada, nefropatia dos atravessadores (“Border-Crossers’ Nephropathy”), lesão renal aguda pelo vírus Bourbon, disfunção renal aguda e por colheita de cana-de-açúcar queimada, insuficiência renal por Byetta, nefropatia por C1q, glomerulopatia por C3, glomerulopatia por C3 com gamopatia monoclonal, glomerulopatia por C4, nefrotoxicidade por inibidor de calcineurina, envenenamento por Callilepsis laureola, insuficiência renal aguda com hiperêmese por canabinoide, síndrome cardiorrenal, lesão renal induzida por carfilzomibe, nefropatia por CFHR5, doença de Charcot–Marie–Tooth com glomerulopatia, nefrotoxicidade por medicamentos de ervas chinesas, lesão renal aguda por concentrado de cereja, embolia por colesterol, síndrome de Churg–Strauss, chilúria, ciliopatia, lesão renal por cocaína, diurese do frio, nefrotoxicidade por colistina, glomerulopatia colagenofibrótica, glomerulopatia colapsante, glomerulopatia colapsante relacionada ao CMV, nefropatia relacionada à

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

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

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

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

57. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a condição de perda auditiva é selecionada do grupo consistindo em perda auditiva mitocondrial não sindrômica e surdez, morte de células ciliadas, perda auditiva relacionada à idade, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva genética ou herdada, perda auditiva como resultado de exposição ototóxica, perda auditiva resultante de doença e perda auditiva resultante de trauma.

58. Composição, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizada** pelo fato de que a doença ocular é catarata, glaucoma, estresse do retículo endoplasmático (RE), deficiência de autofagia, degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou retinopatia diabética.

59. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-58, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um segundo agente para tratamento de uma doença neurodegenerativa, uma leucodistrofia, um câncer, uma doença inflamatória, uma doença autoimune, uma infecção viral, uma doença de pele, uma doença fibrótica, uma doença relacionada à hemoglobina, uma doença renal, uma condição de perda auditiva, uma doença ocular, uma doença musculoesquelética, uma doença metabólica, uma doença mitocondrial ou uma doença ou distúrbio associado à função comprometida de eIF2B, eIF2α ou de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR.

60. Composição para uso no tratamento de uma doença relacionada a uma modulação da atividade ou dos níveis de eIF2B, atividade ou níveis de eIF2α, ou atividade ou níveis de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende um composto da Fórmula (I), ou um sal, solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido ou estereoisômero do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38.

61. Composição, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizada** pelo fato de que a modulação compreende um aumento da atividade ou níveis de eIF2B, aumento da atividade ou níveis de eIF2α ou aumento da atividade ou níveis de um componente da via de eIF2 ou da via de ISR.

62. Composição, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizada** pelo fato de que a doença pode ser causada por uma mutação em um gene ou sequência de proteínas relacionada a um membro da via eIF2.

63. Método de tratamento de câncer em um sujeito, sendo o método **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração ao sujeito de um composto da fórmula (I) em combinação com um agente imunoterapêutico.

RESUMO

MODULADORES DA VIA DE ESTRESSE INTEGRADA

São fornecidos neste documento compostos, composições e métodos úteis para a modulação da via de sinalização de eIF2B e da resposta integrada ao estresse (ISR) e para o tratamento de doenças, distúrbios e condições relacionados.