



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

**(21) BR 112020026563-2 A2**



**(22) Data do Depósito: 28/06/2019**

**(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021**

---

**(54) Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE UMA DOENÇA, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

**(51) Int. Cl.:** C07D 403/10; C07D 405/10; C07D 251/30; A61P 25/28; A61K 31/53.

**(30) Prioridade Unionista:** 28/06/2018 GB 1810669.0.

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

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

**(86) Pedido PCT:** PCT GB2019051852 de 28/06/2019

**(87) Publicação PCT:** WO 2020/002949 de 02/01/2020

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

**(57) Resumo:** Trata-se de um composto da fórmula I, em que R1, R2, R3, Q1, Q2 e Q3 são conforme definido no presente documento, sendo que esses compostos são úteis no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tais como doença de Alzheimer e semelhantes.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE UMA DOENÇA, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

#### CAMPO DA INVENÇÃO

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

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A listagem ou discussão de um documento aparentemente publicado anteriormente neste relatório descritivo não deve ser necessariamente levada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou é de conhecimento geral.

[003] Fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4/5 pertencem, todos, à família da proteína neurotrofina. Esses hormônios atuam através de uma classe de tirosina quinases receptoras denominada tropomiosina quinase receptora (Trk). Ligante que se liga às Trks inicia a dimerização de receptor e autofosforilação do domínio quinase, que ativa a atividade de quinase do receptor. Isso resulta em fosforilação de receptor adicional em Tyr490, Tyr751 e Tyr785 de TrkA (ou seus resíduos equivalentes em outros receptores Trk). Essa fosforilação resulta em sítios de ligação de adaptador que acoplam o receptor à proteína adaptadora SHC 1 (SHC-1), fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) e fosfolipase C $\gamma$ 1 (PLC $\gamma$ 1). O acoplamento de proteínas adaptadoras ao receptor inicia diversos eventos celulares diferentes que resultam, por exemplo, em formação de neurite e alongamento axonal. Esses

receptores, e suas vias de sinalização, têm um papel central em diversos processos importantes no cérebro, por exemplo, neurogênese hipocampal, plasticidade sináptica e potenciação a longo prazo, uma formação de memória subjacente ao mecanismo proposto no nível da sinapse. Sinalização estimulada tanto por NGF/TrkA quanto por BDNF/TrkB também é necessária para a sobrevivência e morfogênese de neurônios.

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

[005] O equilíbrio entre a atividade da tirosina quinase receptora e a atividade de tirosina fosfatases regula intrinsecamente os níveis de receptor fosforilado. Assim, as tirosina fosfatases de proteína, tais como PTP-1B ou outras fosfatases podem aumentar a sinalização de neurotrofina e regular atividade temporal e espacial do receptor Trk assim como tirosina quinases receptoras.

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

[007] Perda de sinapse e uma diminuição no volume hipocampal são sinais patológicos de mal de Alzheimer no cérebro e diversos estudos sugerem que a perda de sinapse é o melhor indicador neuroanatômico de declínio cognitivo na doença. Neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (BFCN) são uma subpopulação de neurônios que parecem ser particularmente vulneráveis à patologia de AD. Atrofia disfuncional desses neurônios, que, por sua vez, resulta em perda grave de inervação cortical e hipocampal, pode ser a fonte para o mau funcionamento do sistema colinérgico em AD (Bartus RT Exp Neurol 2000;163:495 a 529). Os défices colinérgicos corticais graves na doença

também incluem uma perda de atividade de colina acetiltransferase (ChAT) e acetilcolinesterase (AChE). O sistema colinérgico do prosencéfalo basal é dependente de NGF e neurônios do prosencéfalo basal colinérgicos são o principal grupo celular que expressa o receptor para NGF, isto é, TrkA. Embora o papel de NGF em sobrevivência e funcionamento neuronal colinérgico seja bem estabelecido, estudos também mostraram efeitos neuroprotetores/neurorrestauradores mediados por esse sistema, por exemplo, essas projeções colinérgicas axotomizadas em animais podem ser recuperadas através de ativação de TrkA (Lucidi-Phillipi CA, Neuron., 1996, 16(3):653 a 663).

[008] Uma alteração morfológica anterior no cérebro de pacientes com AD é um volume hipocampal diminuído. Sinalização estimulada por BDNF/TrkB se mostrou anteriormente necessário para a sobrevivência e morfogênese de neurônios especialmente hipocampais. Ademais, é amplamente aceito que BDNF tenha um papel crucial na plasticidade neuronal e potenciação a longo prazo (LTP). De fato, um corpo crescente de evidência experimental sugere que a sinalização de BDNF aumentada poderia melhorar potencialmente cognição em AD. O transplante de células tronco no cérebro de um modelo de camundongo triplo transgênico de AD, que expressa patologia amiloide e tau, isto é, as marcas neuropatológicas principais de AD, resulta em cognição melhorada (Blurton-Jones M, PNAS, 2009. 106(32): p. 13.594 a 13.599). Esse efeito é mediado por BDNF na medida em que estudos de ganho de função mostram que BDNF recombinante imita os efeitos benéficos de transplante de célula tronco neural (NSC). Adicionalmente, estudos de perda de função mostram que a redução de BDNF derivado de NSC falha em melhorar cognição ou recuperar a densidade sináptica hipocampal.

[009] Dados os efeitos potentes neuroprotetores e neurorrestauradores dos sistemas TrkA/NGF e TrkB/BDNF, moduladores positivos de molécula pequena de sinalização de neurotrofina podem ser benéficos no tratamento de

diversas doenças com neurodegeneração que incluem, porém, sem limitação, mal de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência frontotemporal, demência associada a HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças neuronais motoras, síndrome de Rett, epilepsia, mal de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos. Os moduladores também podem ser usados no tratamento de doenças quando aprimoramento de regeneração nervosa é benéfico, tal como doenças desmielinizantes que incluem, porém, sem limitação, esclerose múltipla. Os moduladores também poderiam ser usados para neuroproteção antes ou após uma injúria, tal como lesão de medula espinhal, derrame, hipoxia, isquemia, lesão cerebral que inclui lesão cerebral traumática. Ademais, acredita-se que o papel importante desses sistemas de neurotrofina em plasticidade sináptica seja mediar os processos de aprendizagem e memória, e indicar que os moduladores também possam ser usados em distúrbios em que a função cognitiva é prejudicada, que inclui, porém, sem limitação, prejuízo cognitivo leve, distúrbios de demência (que incluem demência de origem vascular e degenerativa misturada, demência pré-senil, demência senil e demência associada ao mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva em esquizofrenia.

[0010] Dados recentes também indicaram que sistemas NGF/TrkA e BDNF/TrkB podem operar como metabotrofinas, isto é, estar envolvidas na manutenção de homeostase cardiometabólica (metabolismo de glicose e lipídeo assim como equilíbrio energético, proteção cardíaca e cicatrização de ferida) (Chaldakov G, Arch. Ital. Biol. junho de 2011. 149(2):257 a 263). De fato, mutações nos genes que codificam BDNF e seu receptor TrkB demonstraram resultar em obesidade grave em seres humanos (Yeo, GS. et al. Nat. Neurosci. 2004, 7, 1.187 a 1.189). Portanto, indicações, tal como aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica também poderiam se beneficiar das terapias direcionadas a NGF/TrkA e BDNF/TrkB.

[0011] Outra área de interesse no que se refere à sinalização de neurotrofina são os distúrbios neuropsiquiátricos (Castrén E et al., *Neurobiol Dis.* 15 de julho de 2016, 30.169 a 30.163). Estudos demonstraram, por exemplo, claramente que pacientes depressivos têm níveis de BDNF séricos reduzidos, que são restaurados após recuperação bem-sucedida (Shimizu et al., 2003, Sen et al., 2008). Ademais, diversos estudos demonstraram que o tratamento crônico com vários fármacos antidepressivos aumenta níveis de proteína e mRNA de BDNF no córtex cerebral e hipocampo (Calabrese et al., *Psychopharmacology*, 2011, 215, páginas 267 a 275). Além disso, a administração local de BDNF no cérebro demonstrou reduzir comportamento semelhante a depressão e imitar os efeitos de antidepressivos (Hoshaw et al., *Brain Res.*, 2005, 1.037, páginas 204 a 208). Notavelmente, o papel para BDNF não parece ser restrito à depressão; o mesmo também esteve implicado em outros distúrbios, tais como ansiedade e esquizofrenia (Castrén E., *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2014, 220, páginas 461 a 479). Esses dados sugerem que terapias que alvejam sistemas de neurotrofina, por exemplo, NGF/TrkA e BDNF/TrkB poderiam ter um efeito terapêutico em diversos distúrbios neuropsiquiátricos que incluem, porém, sem limitação, depressão, esquizofrenia e ansiedade.

[0012] Também foi demonstrado que tanto BDNF quanto NT3 estimulam motilidade gastrointestinal, aceleram tempo de trânsito do cólon e aliviam constipação em seres humanos (Coulie B., et al., *Gastroenterology*, 2000, 119(1), 41 a 50). Também foi constatado que os níveis de BDNF em biópsias do cólon de pacientes com constipação de trânsito lento são reduzidos em comparação com controles saudáveis (Chen et al., *Acta. Physiol.*, 2014, 212(3), 226 a 238). Adicionalmente, um dos eventos adversos observados em um ensaio clínico de fase 3 grande com >1.000 pacientes com o distúrbio neurológico esclerose lateral amiotrófica que passam por tratamento com BDNF recombinante foi motilidade intestinal aumentada, diarreia e alívio de constipação (*Neurology*, 1999, 52(7), 1.427). Uma observação similar também

foi feita em um ensaio clínico menor de BDNF em pacientes com neuropatia diabética (Wellmer A. et al., *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2001, 6(4), 204 a 210). Modelos pré-clínicos também sugeriram que BDNF e NT3 podem ter um papel na regulação de motilidade gastrointestinal. Camundongos heterozigóticos BDNF +/- exibem frequência de fezes diminuída e tempo de trânsito gastrointestinal total aumentado, o que demonstra que níveis de BDNF inferiores reduzem motilidade gastrointestinal. BDNF também aliviou constipação induzida por loperamida em camundongos (Chen et al., *Acta. Physiol.*, 2014, 212(3), 226 a 238). Consequentemente, acredita-se que neurotrofinas e seus receptores podem ter um papel importante na manutenção de motilidade normal e, portanto, que a modulação de sinalização de neurotrofina poderia representar uma estratégia promissora para melhorar motilidade intestinal em pacientes que sofrem de constipação.

[0013] A constatação de que NGF e BDNF têm papéis importantes na homeostase neuronal em combinação com seu efeito neuroprotetor e neurorestaurador torna essas vias altamente adequadas como candidatos para intervenção de fármaco para o tratamento de doenças do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. No entanto, BDNF e NGF não são propriamente candidatos a fármaco ideal devido a suas propriedades farmacocinéticas, às dificuldades em administração e sua habilidade limitada em cruzar a barreira hematoencefálica. Isso tem resultado em diversas tentativas em identificar peptídeos, peptídeos ciclizados, imitações de peptídeo, agonista de molécula pequena ou moduladores seletivos de NGF ou BDNF. Diversos produtos naturais, tais como amida gambógica (e análogos da mesma), desoxigedunina e 7,8-di-hidroxi-flavona demonstraram atuar como agonistas de TrkA ou TrkB. Ademais, o sedativo tricíclico amitriptilina também demonstrou ser um agonista de TrkA e TrkB. No entanto, atualmente não há agonista de TrkA ou TrkB específico que tenha alcançado o mercado. Portanto, há uma necessidade não correspondida na técnica para compostos de molécula

pequena que têm a habilidade de estimular ou modular receptores TrkA e/ou TrkB, em combinação com TrkC, FGFR1 e/ou IGF1R e opcionalmente outras tirosina quinases receptoras para o tratamento de distúrbios tanto neurológicos quanto não neurológicos. Ainda há uma necessidade por compostos que têm uma potência melhorada e seletividade melhorada para receptor TrkA e/ou TrkB.

[0014] Produção de BDNF pode ser afetada por um polimorfismo dentro do gene de BDNF (rs6265) que provoca uma substituição de valina (Val) por metionina (Met) no códon 66 (Val66Met). Esse polimorfismo é encontrado em aproximadamente 30% dos caucasianos e até 70% em populações asiáticas. A presença de um ou dois alelos de Met está associada à produção de BDNF inferior em um indivíduo. Essa produção de BDNF inferior pode resultar em declínio cognitivo aumentado e volume hipocampal diminuído.

[0015] Um estudo de Boots et al (Neurology, 2017, 88, 1 a 9) demonstrou que indivíduos que sofrem de mal de Alzheimer esporádico que carregam o alelo de Met de BDNF sentem um declínio mais acentuado em função executiva e de memória episódica do que aqueles que não carregam. Declínio de memória maior e função hipocampal diminuída também foram observados em pacientes Val66Met com mal de Alzheimer familiar (Lim et al., Brain, 2016, 139(10), 2.766 a 2.777). O mesmo estudo também mostrou proteína tau aumentada e proteína tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano nesse grupo de pacientes. O declínio em memória em sujeitos com mal de Alzheimer pré-clínico ou clínico foi exacerbado pela carga de placa amiloide maior, assim, sugere-se que é possível tratar mal de Alzheimer em vários estágios da doença potencializando-se os efeitos de BDNF em pacientes com o polimorfismo de Val66Met. Tal tratamento pode resultar na função de neuroproteção e cognitiva aumentada.

[0016] Em geral, portanto, ainda permanece uma necessidade por compostos alternativos e/ou mais eficazes que sejam úteis no tratamento e/ou

prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos e, em particular, doenças neurodegenerativas, tal como mal de Alzheimer.

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

[0018] Um estudo recente de Suzuki et al. (FEBS Open Bio 2016, 6, 461 a 468), relatou que toltrazurila inibe a ligação de oligômeros  $\beta$ -amiloides com receptor de tipo-B de efrina 2 (EphB2; um receptor entendido por ter um papel em funções de memória e aprendizagem) em 30%. No entanto, devido a uma falta de seletividade para esse receptor, o mesmo não foi selecionado para estudos adicionais como um potencial candidato a composto para o tratamento de mal de Alzheimer.

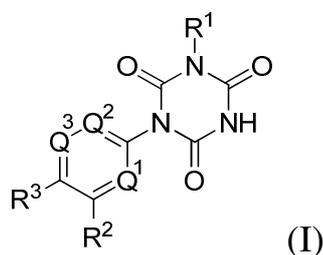
[0019] Outros derivados de fenil-1,3,5-triazina são revelados para uso similar em medicina veterinária em diversos documentos de patente antigos, tais como os documentos nº U.S. 3.933.814, SE 402 103, DE 3 408 768 A1, EP 0 081 142 A2 e 279 219 A1. Não há sugestão de que nenhum dos compostos que são revelados em qualquer um desses documentos possa ser usado para tratar pacientes humanos per se e certamente não há de que os compostos possam ser úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tal como mal de Alzheimer.

[0020] Agora foi surpreendentemente constatado que determinados derivados de fenil-1,3,5-triazina 4-substituída são moduladores positivos de receptores Trk (que incluem TrkA, TrkB e TrkC) e tirosina quinases receptoras, tais como IGF1R e/ou FGFR1, e assim têm propriedades que tornam as mesmas úteis para o tratamento de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada

de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tal como mal de Alzheimer. Como resultado de seu modo de ação, acredita-se que os compostos sejam particularmente adequados como agentes terapêuticos para uso em distúrbios, tal como mal de Alzheimer, por exemplo, em pacientes que têm a mutação de Val66Met no gene de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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



em que

R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionado a partir de halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, um grupo heteroarila com 5 membros, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou fenila, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro;

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

R<sup>4</sup> representa H, halogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro;

R<sup>2</sup> representa halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila ou C<sub>1-6</sub> alcóxi, sendo que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos

fluoro, =O, hidróxi,  $-NR^{a5}R^{a6}$  ou  $C_{1-2}$  alcóxi;

$R^3$  representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 10 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^2$ ; dentre os quais cada dois grupos (isto é, os grupos arila opcionalmente substituída ou heteroarila com 5 a 10 membros) são opcionalmente ligados ao anel que contém  $Q^1$  a  $Q^3$  por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 10 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^3$ ;  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alquenila,  $C_{1-6}$  alquinila,  $C_{1-6}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-6} \text{ alquil})(C_{1-6} \text{ alquila})$ , sendo que os últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^4$ ;

$G^1$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-NR^{a7}R^{a8}$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro;

$G^2$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-NR^{a9}R^{a10}$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, dentre os quais cada dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, -CN,  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $C_{1-2}$  alcóxi- $C_{1-2}$  alquila;

$G^3$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, em que cada um dos dois últimos grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, dentre os quais cada dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halo, -CN,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi;

$G^4$  representa halogênio, =O, hidróxi ou  $C_{1-2}$  alcóxi;

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

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

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, esses compostos (que incluem sais farmacologicamente aceitáveis) podem ser denominados no presente documento os “compostos da invenção”.

[0022] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que referências no presente documento aos compostos de aspectos particulares da invenção (tal como o primeiro aspecto da invenção, isto é, com referência aos compostos da fórmula I, conforme definido no primeiro aspecto da invenção) incluirão referências a todas as modalidades e recursos particulares da mesma, essas modalidades e recursos particulares podem ser tomados em combinação para formar modalidades e recursos adicionais da invenção.

[0023] A menos que seja indicado de outra forma, todos os termos da técnica e científicos usados no presente documento terão seu significado comum conforme entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica à qual esta invenção pertence.

[0024] Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo, através da reação de uma de ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriada, opcionalmente em um solvente, ou em um meio no qual o sal é insolúvel, seguido pela remoção do dito solvente, ou dito meio, com o uso de técnicas padrão (por exemplo, em vácuo, através de liofilização ou através de filtração). Sais também podem ser preparados com o uso de técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica, tal como trocando-

se um contraíon de um composto da invenção na forma de um sal com outro contraíon, por exemplo, com o uso de uma resina de troca iônica adequada.

[0025] Sais de adição de ácido particulares que podem ser mencionados incluem aqueles formados através da reação com ácidos correspondentes, assim, se protona o composto da invenção, para formar sais de carboxilato (por exemplo, formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxi-benzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato ou sais de tereftalato), sais de haleto (por exemplo, sais de cloreto, brometo ou iodeto), sais de sulfonato (por exemplo, benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzenossulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou sais de 1,5-naftaleno-dissulfonato) ou sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou sais de nitrato, e semelhantes.

[0026] Sais de adição de base particulares que podem ser mencionados incluem sais formados através da reação com bases correspondentes, assim, se remove um próton dos compostos da invenção, para formar sais com metais alcalinos (tais como sais de Na e K), metais alcalinos terrosos (tais como sais de Mg e Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (tais como amônia e hidróxido de alumínio). Mais particularmente, sais de adição de base que podem ser mencionados incluem Mg, Ca e com máxima particularidade, sais de K e Na.

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

[0028] Para evitar dúvidas, compostos da invenção podem existir como sólidos e, assim, o escopo da invenção inclui todas as formas amorfas, cristalinas e parcialmente cristalinas dos mesmos, e também podem existir como óleos. Quando compostos da invenção existem em formas cristalina e parcialmente cristalina, tais formas podem incluir solvatos, que estão incluídos no escopo da invenção.

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

[0030] Compostos da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e misturas das mesmas estão incluídas no escopo da invenção (particularmente aquelas de estabilidade suficiente para permitir isolamento das mesmas).

[0031] Compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir óptica e/ou diastereoisomerismo (isto é, existir em formas enantioméricas ou diastereoméricas). Diastereoisômeros podem ser separados com o uso de técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionária. Os vários estereoisômeros (isto é, enantiômeros) podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra mistura dos compostos com o uso de técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionária ou HPLC. Alternativamente, o enantiômero ou diastereoisômero desejado pode ser obtido a partir de materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização (isto é, um método de ‘agrupamento quiral’), através da reação do material de partida apropriado com um ‘auxiliar quiral’ que pode ser subsequentemente removido

em um estágio adequado, através de derivatização (isto é, a resolução, que inclui uma resolução dinâmica; por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais, tal como cromatografia), ou através da reação com um reagente quiral ou catalisador quiral apropriado, em que todos esses métodos e processos podem ser realizados sob condições conhecidas pela pessoa versada na técnica. A menos que seja especificado de outra forma, todos os estereoisômeros e misturas dos mesmos estão incluídos no escopo da invenção.

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

[0033] A menos que seja especificado de outra forma, grupos  $C_{1-z}$  alquila (em que  $z$  é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de dois ou três, conforme apropriado) de átomos de carbono, pode ser de cadeia ramificada, e/ou cíclicos (assim se forma um grupo  $C_{3-z}$  cicloalquila). Quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser cíclicos parciais (assim se forma um grupo  $C_{4-z}$  cicloalquila parcial). Por exemplo, grupos cicloalquila que podem ser mencionados incluem ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila. De maneira similar, grupos alquila cíclicos parciais (que também podem ser denominados grupos “cicloalquila parciais”) que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) e/ou espirocíclicos. Para evitar dúvidas, grupos alquila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquila de cadeia linear (isto é, não

ramificados e/ou cíclicos).

[0034] A menos que seja especificado de outra forma, grupos  $C_{1-z}$  alcóxi (isto é, grupos  $-OC_{1-z}$  alquila) (em que  $z$  é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de dois ou três, conforme apropriado) de átomos de carbono, pode ser de cadeia ramificada, e/ou cíclicos (assim se forma um grupo  $-OC_{3-z}$  cicloalcóxi). Quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser cíclicos parciais (assim se forma um grupo  $-OC_{4-z}$  cicloalcóxi parcial). Por exemplo, grupos cicloalquilóxi que podem ser mencionados incluem ciclopropóxi, ciclopentóxi e ciclo-hexóxi. De maneira similar, grupos alcóxi cíclicos parciais (que também podem ser denominados grupos “cicloalcóxi parciais”) que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetóxi. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) e/ou espirocíclicos. Para evitar dúvidas, grupos alcóxi particulares que podem ser mencionados incluem grupos alcóxi de cadeia linear (isto é, não ramificados e/ou cíclicos).

[0035] Para evitar dúvidas, referências aos grupos  $C_{1-z}$  alcóxi- $C_{1-z}$  alquila indicam um grupo alcoxialquila (isto é, grupos  $-C_{1-z}$  alquila-O- $C_{1-z}$  alquila) tal como grupos metoximetila. Quando para grupos alquila e alcóxi, a menos que seja especificado de outra forma tais grupos podem ser de cadeia linear, ou quando há um número suficiente de átomos de carbono, podem ser cadeia ramificada, cíclica e/ou cíclica parcial.

[0036] A menos que seja especificado de outra forma, grupos  $C_{2-z}$  alquenila (em que  $z$  é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de três) de átomos de carbono, pode ser de cadeia ramificada, e/ou cíclicos (assim se forma um grupo  $C_{4-z}$  cicloalquenila). Quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de cinco) de átomos de

carbono, tais grupos também podem ser cíclicos parciais. Por exemplo, grupos alquenila cíclicos parciais (que também podem ser denominados grupos “cicloalquenila parciais”) que podem ser mencionados incluem ciclopentenilmetila e ciclo-hexenilmetila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, tais grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) ou espirocíclicos. Para evitar dúvidas, grupos alquenila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquenila de cadeia linear (isto é, não ramificados e/ou cíclicos). Grupos  $C_{2-z}$  alquenila podem conter uma ou mais ligações duplas. Grupos  $C_{2-z}$  alquenila particulares que podem ser mencionados incluem aqueles que contêm uma ligação dupla.

[0037] A menos que seja especificado de outra forma, grupos  $C_{2-z}$  alquinila (em que  $z$  é o limite superior da faixa) definidos no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando há um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, pode ser de cadeia ramificada. Para evitar dúvidas, grupos alquinila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquinila de cadeia linear (isto é, não ramificados e/ou cíclicos). Grupos  $C_{2-z}$  alquinila podem conter uma ou mais ligações duplas. Grupos  $C_{2-z}$  alquinila particulares que podem ser mencionados incluem aqueles que contêm uma ligação dupla.

[0038] Para evitar dúvidas, a menos que seja especificado de outra forma, grupos denominados no presente documento “alquila”, “alquenila” e/ou “alquinila” serão obtidas em referência ao maior grau de insaturação em uma ligação presente em tais grupos. Por exemplo, tal grupo que tem uma ligação dupla carbono-carbono e, no mesmo grupo, uma ligação tripla carbono-carbono será denominada “alquinila”. Alternativamente, pode ser particularmente especificado que tais grupos compreenderão apenas o grau de insaturação especificado (isto é, em uma ou mais ligações nos mesmos, conforme apropriado; por exemplo, em uma ligação nos mesmos).

[0039] Para evitar dúvidas, grupos alquila, alquenila e alquinila,

conforme descrito no presente documento, também podem atuar como grupos ligantes (isto é, grupos que unem duas ou mais partes do composto, conforme descrito), nesse caso tais grupos podem ser denominados grupos “alquilenos”, “alquenileno” e/ou “alquinileno”, respectivamente.

[0040] Conforme usado no presente documento, o termo heterociclila pode se referir aos grupos heterocíclicos monocíclicos e policíclicos (por exemplo, bicíclicos) não aromáticos (esses grupos também podem, quando contêm um número suficiente de átomos, ser interligados) em que pelo menos um (por exemplo, um a quatro) dos átomos no sistema de anéis é diferente de carbono (isto é, um heteroátomo), e em que o número total de átomos no sistema de anéis está entre três e doze (por exemplo, entre cinco e dez, tal como entre três e oito; por exemplo, que forma um grupo heterociclila com 5 ou 6 membros). Adicionalmente, tais grupos heterociclila podem ser saturados, que formam uma heterocicloalquila, ou insaturados que contêm uma ou mais ligações duplas e/ou triplas carbono-carbono ou, quando possível, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo, que forma, por exemplo, um  $C_{2-z}$  (por exemplo,  $C_{4-z}$ ) heterocicloalquenila (em que  $z$  é o limite superior da faixa) ou um grupo  $C_{7-z}$  heterocicloalquinila.

[0041] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que grupos heterociclila que podem fazer parte de compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obteníveis, conforme conhecido por aqueles versados na técnica. Vários grupos heterociclila serão bem conhecidos por aqueles versados na técnica, tais como 7-azabicyclo-[2.2.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.2.1]-octanila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, aziridinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisotiazolila, di-hidropiranila, di-hidropiridinila, di-hidropirrolila (que inclui 2,5-di-hidropirrolila), dioxolanila (que inclui 1,3-dioxolanila), dioxanila (que inclui 1,3-dioxanila e 1,4-dioxanila), ditianila (que inclui 1,4-ditianila), ditiolanila (que inclui 1,3-ditiolanila), imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolidinila,

morfolinila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila, 6-oxabicyclo[3.2.1]-octanila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, sulfolanila, 3-sulfofenila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiridinila (tais como 1,2,3,4-tetra-hidropiridinila e 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila), tietanila, tiiranila, tiolanila, tetra-hidrotiopiranila, tiomorfolinila, tritianila (que inclui 1,3,5-tritianila), tropanila e semelhantes.

[0042] Substituintes em grupos heterociclila podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo no sistema de anéis que inclui um heteroátomo. Adicionalmente, no caso em que o substituinte é outro composto cíclico, então, o composto cíclico pode ser fixado através de um átomo único no grupo heterociclila, que forma um composto espirocíclico. O ponto de fixação de grupos heterociclila pode ser por meio de qualquer átomo adequado no sistema de anéis, que inclui (quando apropriado) um heteroátomo adicional (tal como um átomo de nitrogênio), ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fundido que pode estar presente como parte do sistema de anéis. Grupos heterociclila também podem estar nas formas oxidadas N ou S, conforme conhecido por aqueles versados na técnica.

[0043] Em cada ocorrência quando mencionados no presente documento, grupos heterociclila particulares que podem ser mencionados incluem grupos heterociclila com 4 a 8 membros (por exemplo, um grupo heterociclila com 4 a 6 membros, tal como um grupo heterociclila com 5 ou 6 membros).

[0044] Para evitar dúvidas, referências aos grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos heterociclila ou cicloalquila (por exemplo, heterociclila)) se referirão aos sistemas de anéis, em que pelo menos duas cisões seriam necessárias para converter tais anéis em uma cadeia não cíclica (isto é, linear ou ramificada), com o número mínimo de tais cisões que correspondem ao

número de anéis definidos (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas cisões seriam necessárias para converter os anéis em uma cadeia linear). Para evitar dúvidas, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos alquila) pode se referir aos grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel, aos grupos nos quais dois átomos não adjacentes são ligados por um grupo alquila (que, ao ligar duas porções químicas, pode ser denominado alquilenos) (que contém, opcionalmente, um ou mais heteroátomos), esses grupos posteriores podem ser denominados interligados, ou aos grupos nos quais o segundo anel é fixado a um átomo único, esses grupos posteriores podem ser denominados compostos espiro.

[0045] Grupos heterociclila particulares que podem ser mencionados incluem piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila), octa-hidro-1H-isoindolila (por exemplo, octa-hidro-1H-isoindol-2-ila), azetidina (por exemplo, azetidina-1-ila), oxetanila (por exemplo, oxetan-3-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), piperazinila (por exemplo, piperazin-1-ila ou piperazin-4-ila), azepanila (por exemplo, azepan-1-ila), imidazolidinila (por exemplo, imidazolidina-2-ila), pirrolidinila (por exemplo, pirrolidina-1-ila) e diazepanila (por exemplo, 1,4-diazepan-1-ila).

[0046] Como pode ser usado no presente documento, o termo arila pode se referir aos grupos  $C_{6-14}$  aromáticos (por exemplo,  $C_{6-10}$ ). Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e, quando bicíclicos, podem ser completa ou parcialmente aromáticos. Grupos  $C_{6-10}$  arila que podem ser mencionados incluem fenila, naftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, indanila e semelhantes (por exemplo, fenila, naftila e semelhantes). Para evitar dúvidas, o ponto de fixação de substituintes em grupos arila podem ser por meio de qualquer átomo de carbono adequado do sistema de anéis.

[0047] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que grupos arila que podem fazer parte de compostos da invenção são aqueles que

são quimicamente obteníveis, conforme conhecido por aqueles versados na técnica. Grupos arila particulares que podem ser mencionados incluem fenila e naftila, tal como fenila.

[0048] Como pode ser usado no presente documento, as referências aos grupos heteroarila (também podem ser denominados heteroaromáticos) podem se referir aos grupos heteroaromáticos com 5 a 14 (por exemplo, 5 a 10) membros que contêm um ou mais heteroátomos (tais como um ou mais heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre). Tais grupos heteroarila podem compreender um, dois ou três anéis, dos quais pelo menos um é aromático. Substituintes em grupos heteroarila/heteroaromáticos podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo adequado no sistema de anéis, que inclui um heteroátomo (por exemplo, em um átomo de N adequado).

[0049] O ponto de fixação de grupos heteroarila/heteroaromáticos pode ser por meio de qualquer átomo no sistema de anéis que inclui (quando apropriado) um heteroátomo. Grupos heteroarila/heteroaromáticos bicíclicos podem compreender um anel de benzeno fundido a um ou mais anéis heterocíclicos aromáticos ou não aromáticos adicionais, nesses casos, o ponto de fixação do grupo heteroarila/heteroaromático policíclico pode ser por meio de qualquer anel que inclui o anel de benzeno ou o anel heteroarila/heteroaromático ou heterociclila.

[0050] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que grupos heteroarila que podem fazer parte de compostos da invenção são aqueles que são quimicamente obteníveis, conforme conhecido por aqueles versados na técnica. Vários grupos heteroarila serão bem conhecidos por aqueles versados na técnica, tais como piridinila, pirrolila, furanila, tiofenila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, imidazopirimidinila, imidazotiazolila, tienotiofenila, pirimidinila, furopiridinila, indolila, azaindolila, pirazinila,

pirazolopirimidinila, indazolila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila e purinila.

[0051] Para evitar dúvidas, os óxidos de grupos heteroarila/heteroaromáticos também são incorporados no escopo da invenção (por exemplo, o N-óxido).

[0052] Conforme afirmado acima, heteroarila inclui grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) nos quais um anel é aromático (e o outro pode ou não ser aromático). Portanto, outros grupos heteroarila que podem ser mencionados incluem grupos, tais como benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, di-hidrobenzo[d]isotiazol, 3,4-dihidrobenz[1,4]oxazinila, di-hidrobenzotiofenila, indolinila, 5H,6H,7H-pirrolo[1,2-b]pirimidinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, tiocromanila e semelhantes.

[0053] Para evitar dúvidas, quando um anel é representado com círculo no mesmo, sua presença deve indicar que o anel relevante é aromático. Alternativamente, grupos aromáticos podem ser representados como grupos cíclicos que compreendem nos mesmos um número adequado de ligações duplas para permitir aromaticidade.

[0054] A presente invenção também abrange compostos isotopicamente marcados da presente invenção que são idênticos àqueles citados no presente documento, porém, pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza (ou aquele mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular, conforme especificado no presente documento, são contemplados no escopo dos compostos da invenção. Portanto, os compostos da invenção também incluem compostos deuterados, isto é, compostos da invenção nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são

substituídos pelo isótopo de hidrogênio deutério.

[0055] Para evitar dúvidas, em casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da invenção pode ser igual, as identidades reais dos respectivos substituintes não são de nenhuma maneira interdependentes. Por exemplo, na situação em que dois ou mais  $G^1$  estão presentes, esses grupos  $G^1$  podem ser iguais ou diferentes. De maneira similar, quando dois ou mais grupos  $G^1$  estão presentes e cada um representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro, esses grupos também podem ser iguais ou diferentes.

[0056] Adicionalmente, para evitar dúvidas, quando é especificado que um substituinte é propriamente substituído opcionalmente por um ou mais substituintes (por exemplo, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ), esses substituintes quando possíveis podem estar posicionados em átomos iguais ou diferentes. Tais substituintes opcionais podem estar presentes em qualquer número adequado dos mesmos (por exemplo, o grupo relevante pode ser substituído por um ou mais tais substituintes, tal como um tal substituinte).

[0057] Para evitar dúvidas, quando grupos são denominados no presente documento como opcionalmente substituídos, contempla-se especificamente que tais substituintes opcionais podem não estar presentes (isto é, referências a tais substituintes opcionais podem ser removidas), nesse caso o grupo opcionalmente substituído pode ser denominado como não substituído.

[0058] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica verificará que compostos da invenção que são a matéria desta invenção incluem aqueles que são obteníveis, isto é, aqueles que podem ser preparados em uma forma estável. Isto é, compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, de uma mistura de reação, a um grau de pureza útil.

[0059] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles nos quais  $R^1$  representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila ou pirazolila), C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou metilenodioxo, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou fenila, esses quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro, em que R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> e R<sup>a4</sup> são conforme definido no presente documento,

[0060] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, um grupo heteroarila com 5 membros (por exemplo, pirrolila ou pirazolila), C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou fenila, cujos três últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro, em que R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> e R<sup>a4</sup> são conforme definido no presente documento.

[0061] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou

metilenodioxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou fenila, cujos três últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro, em que R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> e R<sup>a4</sup> são conforme definido no presente documento.

[0062] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou metilenodioxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, tiofenila, pirazolila, tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou fenila, cujos três últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro, em que R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> e R<sup>a4</sup> são conforme definido no presente documento.

[0063] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, C<sub>1-4</sub> alquila (por exemplo, C<sub>1-2</sub> alquila), C<sub>1-4</sub> alcóxi (por exemplo, (C<sub>1-2</sub> alcóxi), C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila (por exemplo, C<sub>1-2</sub> alcóxi-C<sub>1-2</sub> alquila) ou metilenodioxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[0064] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por

um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre halogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou metilenodioxi, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi e fenila, em que cada um desses grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro. Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e metilenodioxi, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro, tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, em que cada um desses é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados dentre C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e fenila, em que cada um desses pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[0065] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e metilenodióxi, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro; tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, dentre os que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[0066] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de fluoro, cloro,

bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro; tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, dentre os que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[0067] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro; tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, dentre os que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados a partir de C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[0068] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; tiofenila, tiazolila, pirazolila ou piridinila, em que cada um desses é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados dentre C<sub>1-2</sub> alquila (por exemplo, metila), C<sub>1-2</sub> alcóxi (por exemplo, metóxi) e fenila; benzofuranila ou indolila, em que cada um desses é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados dentre C<sub>1-2</sub> alquila (por exemplo, metila) e C<sub>1-2</sub> alcóxi (por exemplo, metóxi).

[0069] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por

um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais F (por exemplo, não substituído), tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila; pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila; tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila.

[0070] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, bromo, C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais F (por exemplo, não substituído), tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila; pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila; tiazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila.

[0071] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou metilenodioxi; tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridina-2-ila, piridina-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila (por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila).

[0072] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, metila,

etila, metóxi, etóxi,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou metilenodioxí; tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridina-2-ila, piridina-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila (por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila).

[0073] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa metila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo seleccionado dentre metila, metóxi, cloro, fluoro,  $-OCF_3$  e metilenodioxí.

[0074] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa fenila opcionalmente substituída por um grupo seleccionado dentre metila, metóxi, cloro, fluoro,  $-OCF_3$  e metilenodioxí.

[0075] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa metila, fenila ou tolila (o-tolila, p-tolila ou, preferencialmente, m-tolila).

[0076] Para evitar dúvidas, os termos o-tolila, m-tolila e p-tolila podem ser entendidos para se referir aos grupos 2-metilfenila, 3-metilfenila e 4-metilfenila, respectivamente.

[0077] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa fenila ou tolila (o-tolila, p-tolila ou, preferencialmente, m-tolila).

[0078] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa metila, fenila, m-tolila ou p-tolila.

[0079] Compostos adicionais que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa fenila ou tolila (por exemplo, m-tolila).

[0080] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^1$  representa metila ou fenila (particularmente fenila).

[0081] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila (por exemplo,  $C_{1-2}$  alquila) ou  $C_{1-6}$  alcóxi (por exemplo,  $C_{1-2}$  alcóxi), esses últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro, =O, hidróxi,  $-N(C_{1-2} \text{ alquila})_2$  ou  $C_{1-2}$  alcóxi.

[0082] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa cloro, bromo,  $C_{1-4}$  alquila (por exemplo,  $C_{1-2}$  alquila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (por exemplo,  $C_{1-2}$  alcóxi), esses últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro, =O, hidróxi,  $-NMe_2$  ou metóxi.

[0083] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro ou metóxi.

[0084] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro.

[0085] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa metila, etila ou  $-CF_3$ .

[0086] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^2$  representa metila.

[0087] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 6 membros, um grupo heteroarila com 9 membros ou, particularmente, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; em

que cada um desses dois grupos é opcionalmente ligado ao anel que contém  $Q^1$  a  $Q^3$  por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 7 membros (por exemplo, um grupo heterociclila com 4 membros ou um grupo heterociclila com 5 membros ou, particularmente, um grupo heterociclila com 6 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ;  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alquenila,  $C_{1-4}$  alquinila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4}$  alquila)( $C_{1-4}$  alquila), esses últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são conforme definidos no presente documento.

[0088] Para evitar dúvidas, o termo grupo etinileno se refere a um grupo  $C_2$  alquinila dissustituído (isto é,  $\xi \text{---} \text{=} \text{---} \xi$ ), em que  $\sim$  representa um ponto de fixação ao resto da molécula.

[0089] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 6 membros, um grupo heteroarila com 9 membros ou, particularmente, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila com 4 a 7 membros (por exemplo, um grupo heterociclila com 4 membros ou um grupo heterociclila com 5 membros ou, particularmente, um grupo heterociclila com 6 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ;  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alquenila,  $C_{1-4}$  alquinila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4}$  alquila)( $C_{1-4}$  alquila), esses últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são conforme definidos no presente documento.

[0090] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 6 membros, um grupo heteroarila com

9 membros ou, particularmente, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$ , são conforme definidos no presente documento.

[0091] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiofenila, furanila (por exemplo, furan-2-ila), piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila (por exemplo, indol-1-ila), benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila, azaindolila e azabenzofuranila (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; em que cada um desses grupos fenila e heteroarila é opcionalmente ligado ao anel que contém  $Q^1$  a  $Q^3$  por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 6 membros selecionado dentre azetidinila (por exemplo, azetidin-1-ila), piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila), piperizinila (por exemplo, piperizin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), pirrolidinila (por exemplo, pirollidin-1-ila), pirazolidinila (por exemplo, pirazolidin-1-ila), imidazolidinila (por exemplo, imidazolidin-1-ila), imidazolinila (por exemplo, imidazolin-1-ila) (particularmente piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila)), em que cada um desses grupos heterociclila com 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ;  $C_{1-4}$  alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, 2-butila, terc-butila ou, particularmente, iso-propila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (por exemplo, -O-metila, -O-etila, -O-propila, -O-butila, -O2-butila, -O-terc-butila ou, particularmente, -O-iso-propila) ou -N( $C_{1-4}$  alquila)( $C_{1-4}$

alquila) (por exemplo, -N(metila)<sub>2</sub>, -N(etila)<sub>2</sub>, -N(metila)(etila), -N(propila)<sub>2</sub>, -N(butila)<sub>2</sub> (particularmente -N(metila)<sub>2</sub>)) esses últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos G<sup>4</sup>, em que os grupos G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> e G<sup>4</sup> são conforme definidos no presente documento.

[0092] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>3</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos G<sup>1</sup>; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiofenila, furanila (por exemplo, furan-2-ila), piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila (por exemplo, indol-1-ila), benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila, azaindolila e azabenzofuranila (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos G<sup>2</sup>; em que cada um desses grupos fenila e heteroarila é opcionalmente ligado ao anel que contém Q<sup>1</sup> a Q<sup>3</sup> por meio de um grupo etinileno, em que G<sup>1</sup> e G<sup>2</sup> são conforme definidos no presente documento.

[0093] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais R<sup>3</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos G<sup>1</sup>; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiofenila, furanila (por exemplo, furan-2-ila), piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila (por exemplo, indol-1-ila), benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila,

azaindolila e azabenzofuranila (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[0094] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), tiofenila, furanila (por exemplo, furan-2-ila) oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, indolila, benzimidazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, benzofuranila, benzotiofenila, azaindolila e azabenzofuranila (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)) em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; em que cada um desses grupos fenila e heteroarila é opcionalmente ligado ao anel que contém  $Q^1$  a  $Q^3$  por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 6 membros selecionado dentre azetidínila (por exemplo, azetidín-1-ila) piperidínila (por exemplo, piperidín-1-ila), piperizinila (por exemplo, piperizin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), pirrolidínila (por exemplo, pirollidín-1-ila), pirazolidínila (por exemplo, pirazolidín-1-ila), imidazolidínila (por exemplo, imidazolidín-1-ila), imidazolinila (por exemplo, imidazolin-1-ila ou imidazolin-2-ila) (particularmente piperidínila (por exemplo, piperidín-1-ila)), em que cada um desses grupos heterociclila com 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ; ou  $C_{1-4}$  alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, 2-butila, terc-butila ou, particularmente, iso-propila)

opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são conforme definidos no presente documento.

[0095] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila), tiofenila, furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ ; em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[0096] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)) em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila com 4 a 6 membros selecionado dentre azetidinila (por exemplo, azetidin-1-ila), piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila), piperizinila (por exemplo, piperizin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), pirrolidinila (por exemplo, pirolidin-1-ila), pirazolidinila (por exemplo, pirazolidin-1-ila), imidazolidinila (por exemplo, imidazolidin-1-ila), imidazolinila (por exemplo, imidazolin-1-ila ou imidazolin-2-ila) (particularmente piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila)), em que cada um desses grupos heterociclila com 4 a 6 membros é

opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ;  $C_{1-4}$  alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, 2-butila, terc-butila ou, particularmente, iso-propila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (por exemplo, -O-metila, -O-etila, -O-propila, -O-butila, -O2-butila, -O-terc-butila ou, particularmente, -O-iso-propila), ou -N( $C_{1-4}$  alquila)( $C_{1-4}$  alquila) (por exemplo, -N(metila)<sub>2</sub>, -N(etila)<sub>2</sub>, -N(metila)(etila), -N(propila)<sub>2</sub>, -N(butila)<sub>2</sub> (particularmente -N(metila)<sub>2</sub>)) esses últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são conforme definidos no presente documento.

[0097] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)) em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila com 4 a 6 membros selecionado dentre azetidinila (por exemplo, azetidin-1-ila), piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila), piperizinila (por exemplo, piperizin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), pirrolidinila (por exemplo, pirollidin-1-ila), pirazolidinila (por exemplo, pirazolidin-1-ila), imidazolidinila (por exemplo, imidazolidin-1-ila), imidazolinila (por exemplo, imidazolin-1-ila ou imidazolin-2-ila) (particularmente piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila)), em que cada um desses grupos heterociclila com 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ ; ou  $C_{1-4}$  alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, 2-butila, terc-butila ou, particularmente, iso-propila) opcionalmente substituída por um ou mais (por

exemplo, um) grupos  $G^4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são conforme definidos no presente documento.

[0098] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), triazolila (por exemplo, triazol-1-ila), tetrazolila (por exemplo, tetrazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) (particularmente pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila)) em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[0099] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00100] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00101] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00102] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00103] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00104] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila) e pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00105]  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por

exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila) (preferencialmente pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila) pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila)) ou indolila (por exemplo, indol-1-ila), mais preferencialmente pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila)), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ .

[00106] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa indolila (por exemplo, indol-1-ila) ou, preferencialmente pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila)

[00107] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^1$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4} \text{ alquila})(C_{1-4} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro.

[00108] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^1$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-2} \text{ alquila})(C_{1-2} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[00109] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^1$  representa fluoro, cloro, metila, etila,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCF_3$ .

[00110] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^1$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro (por exemplo metila, etila,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , por exemplo, metila).

[00111] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^2$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4} \text{ alquila})(C_{1-4} \text{ alquila})$ , em que cada um desses últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, em que cada um desses grupos é

opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados dentre halo, -CN, C<sub>1-2</sub> alquila ou C<sub>1-2</sub> alcóxi.

[00112] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais G<sup>2</sup> representa fluoro; cloro; bromo; C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi ou -N(C<sub>1-2</sub> alquila)(C<sub>1-2</sub> alquila), em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, em que cada um desses dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre grupos fluoro, cloro, metila ou metóxi (por exemplo, não substituído).

[00113] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais G<sup>2</sup> representa fluoro; cloro; bromo; C<sub>1-2</sub> alquila, C<sub>1-2</sub> alcóxi ou -N(C<sub>1-2</sub> alquila)(C<sub>1-2</sub> alquila), em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

[00114] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais G<sup>2</sup> representa fluoro, cloro, metila, etila, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OMe, -OEt, -OCF<sub>3</sub> ou -NMe<sub>2</sub>.

[00115] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais G<sup>2</sup> representa C<sub>1-2</sub> alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro (por exemplo metila, etila, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, por exemplo, metila).

[00116] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais G<sup>3</sup> representa fluoro; cloro; bromo; C<sub>1-2</sub> alquila ou C<sub>1-2</sub> alcóxi, em que cada um desses últimos dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, em que cada um desses dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre grupos fluoro, cloro, metila ou metóxi (por exemplo, não substituído).

[00117] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem

aqueles nos quais  $G^3$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, em que cada um desses dois últimos grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

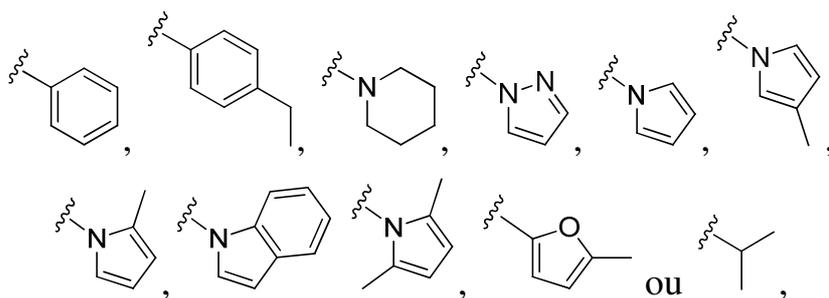
[00118] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^3$  representa fluoro, cloro, metila, etila,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$  ou  $-OCF_3$ .

[00119] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^3$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro (por exemplo metila, etila,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , por exemplo, metila).

[00120] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^4$  representa fluoro, cloro, bromo ou um grupo  $C_{1-2}$  alcóxi, em que o grupo  $C_{1-2}$  alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro (por exemplo,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ).

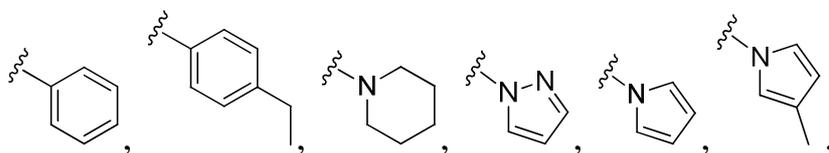
[00121] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $G^4$  representa fluoro, cloro,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ .

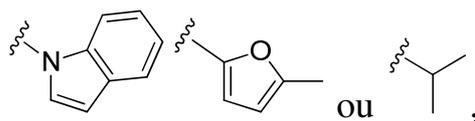
[00122] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa:



em que  $\sim$  indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

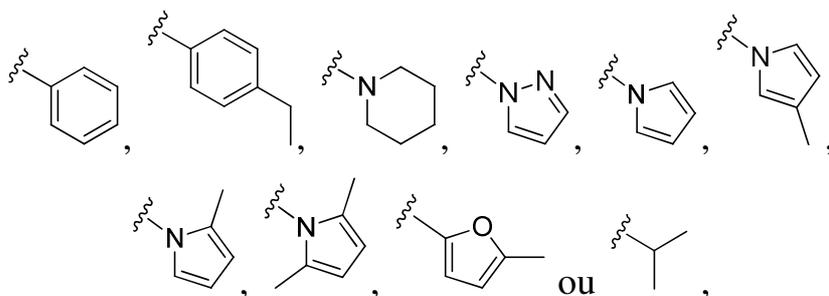
[00123] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa





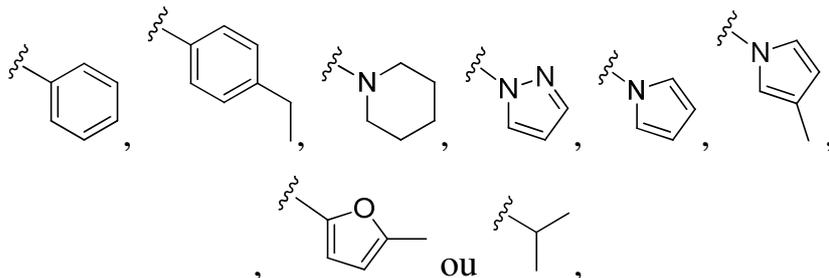
em que indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

[00124] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa:



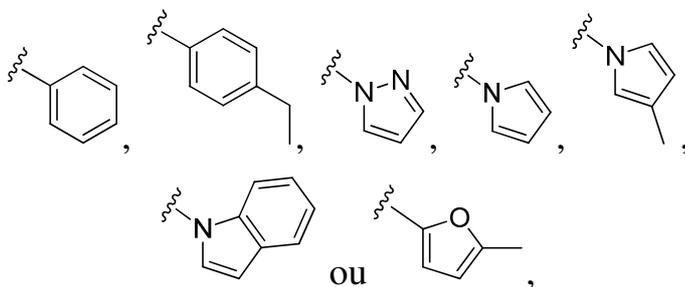
em que indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

[00125] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa:



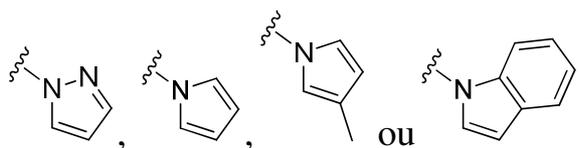
em que indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

[00126] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa:



em que indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

[00127] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa



em que  indica o ponto de fixação ao anel de fenila.

[00128] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila com 4 a 7 membros (por exemplo, um grupo heterociclila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heterociclila com 6 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$  e  $G^3$  são conforme definidos no presente documento.

[00129] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são conforme definidos no presente documento.

[00130] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um grupo metila ou etila (por exemplo, 4-metilfenila ou 4-etilfenila); pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila) opcionalmente substituída por um a quatro grupos metila (por exemplo, um ou dois); pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) opcionalmente substituída por um a três grupos metila (por exemplo, um ou dois); ou furanila opcionalmente substituída por um a três grupos metila (por exemplo, um ou dois).

[00131] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados

incluem aqueles nos quais  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um grupo metila ou etila (por exemplo, 4-metilfenila ou 4-etilfenila); pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila) opcionalmente substituída por um a quatro grupos metila (por exemplo, um ou dois); ou piperidinila (por exemplo, piperidin-1-ila).

[00132] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais um dentre  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representa -N- e os outros representam  $-C(R^4)-$ .

[00133] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um,  $-C(R^4)-$ .

[00134] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^4$  representa H, halogênio,  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, esses dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro.

[00135] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais cada grupo  $R^4$  independentemente representa H, cloro, bromo,  $C_{1-2}$  alquila (por exemplo, metila) ou  $C_{1-2}$  alcóxi (por exemplo, metóxi), esses dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro (por exemplo, metila, etila,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$  -Ometila, -Oetila,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$  ou  $-OCH_2CF_3$  (particularmente metila ou -Ometila)).

[00136] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais um grupo  $R^4$  representa cloro, bromo,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, esses dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro (por exemplo, metila, etila,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$  -Ometila, -Oetila,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$  ou  $-OCH_2CF_3$  (particularmente metila ou -Ometila)), e os grupos  $R^4$  restantes representam H.

[00137] Compostos adicionais da invenção incluem aqueles nos quais cada grupo  $R^4$  representa H (isto é,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam independentemente

-N- ou -CH-, em que um máximo de dois (por exemplo, um) dentre  $Q^1$  a  $Q^3$  podem representar -N-).

[00138] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um, -CH-.

[00139] Compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$ ,  $R^{a7}$ ,  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$  e  $R^{a10}$  representa, independentemente, cada um, H ou  $C_{1-2}$  alquila, esses grupos  $C_{1-2}$  alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro; ou

[00140]  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  e  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$  e  $R^{a6}$ ,  $R^{a7}$  e  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$  e  $R^{a10}$  podem ser unidos independentemente entre si para formar, junto do átomo ao qual são fixados, um anel de heterociclila com 4 a 7 membros, em que o anel de heterociclila contém um heteroátomo adicional selecionado a partir de N, O e S (por exemplo, N ou O).

[00141] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$ ,  $R^{a7}$ ,  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$  e  $R^{a10}$  representa, independentemente, cada um, H ou  $C_{1-2}$  alquila, esses grupos  $C_{1-2}$  alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro.

[00142] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

[00143]  $R^1$  representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados dentre fluoro, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou metilenodioxi; tiofenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila (por exemplo, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila ou 5-metiltiofen-2-ila); pirazolila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos metila ou fenila (por exemplo, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila ou, particularmente, 1-fenilpirazol-4-ila); tiazolila (por exemplo, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila); piridinila (por exemplo, piridina-2-ila, piridina-3-ila ou piridin-4-ila); benzofuranila (por exemplo, benzofuran-5-ila; benzofuran-4-ila); ou indolila

(por exemplo, indol-5-ila ou indol-4-ila);

[00144]  $R^2$  representa cloro, bromo,  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, sendo que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais fluoro, =O, hidróxi, -NMe<sub>2</sub> ou grupos metóxi;

[00145]  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por exemplo, um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila com 4 a 7 membros (por exemplo, um grupo heterociclila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heterociclila com 6 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^3$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$  e  $G^3$  são conforme definidos no presente documento.

[00146]  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um, -C( $R^4$ )-;

um grupo  $R^4$  representa cloro, bromo,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, esses dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro (por exemplo, metila, etila, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> - Ometila, -Oetila, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F ou -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (particularmente metila ou -Ometila)), e os grupos  $R^4$  restantes representam H; ou

todos os grupos  $R^4$  representam H (isto é,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um, -CH-).

[00147] Compostos particulares adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

$R^1$  representa metila; ou fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre metila, metóxi, cloro, fluoro, -OCF<sub>3</sub> e metilenodioxi;

$R^2$  representa metila, etila ou -CF<sub>3</sub>;

$R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros (por

exemplo, um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, por exemplo, um grupo heteroarila com 5 membros) opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$ ;

$G^1$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-2} \text{ alquila})(C_{1-2} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro;

$G^2$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-2} \text{ alquil})(C_{1-2} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos fluoro.

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

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

todos os grupos  $R^4$  representam H (isto é,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um,  $-CH-$ ).

[00148] Compostos particulares adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais

$R^1$  representa metila; ou, preferencialmente, fenila opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre metila, metóxi, cloro, fluoro,  $-OCF_3$  e metilenodioxi, preferencialmente  $R^1$  representa fenila ou tolila (o-tolila, p-tolila ou, preferencialmente, m-tolila);

$R^2$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro;

$R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionado dentre pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila), pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila) e furanila (por exemplo, furan-2-ila) e indolila (por exemplo, indol-1-ila) (preferencialmente pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila)

pirazolila (por exemplo, pirazol-1-ila)) ou indolila (por exemplo, indol-1-ila), mais preferencialmente pirrolila (por exemplo, pirrol-1-ila)), em que cada um desses grupos heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) grupos  $G^2$

$G^2$  representa fluoro, cloro, metila, etila,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCF_3$  ou  $-NMe_2$ ; preferencialmente  $G^2$  representa fluoro, etila ou metila (por exemplo, metila);

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

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

todos os grupos  $R^4$  representam H (isto é,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um,  $-CH-$ ).

[00149] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles compostos descritos nos exemplos fornecidos no presente documento, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Para evitar dúvidas, quando tais compostos da invenção incluem compostos, em forma de sal particular, compostos da invenção incluem aqueles compostos em forma de não sal e na forma de qualquer sal farmacologicamente aceitável dos mesmos (que podem incluir a forma de sal presente em tais exemplos).

### USOS MEDICINAIS

[00150] Conforme indicado no presente documento, os compostos da invenção e, portanto, composições e kits que compreendem as mesmas, são úteis como produtos farmacêuticos.

[00151] Embora compostos da invenção possam ter atividade farmacológica dessa forma, determinados derivados farmacologicamente

aceitáveis (por exemplo, “protegidos”) de compostos da invenção podem existir ou ser preparados, os mesmos podem não ter tal atividade, porém, podem ser administrados por via parenteral ou oral e, depois disso, podem ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem ter alguma atividade farmacológica, desde que tal atividade seja consideravelmente inferior àquela dos compostos ativos nos quais são metabolizados) podem, portanto, ser descritos como “profármacos” de compostos da invenção.

[00152] Conforme usado no presente documento, referências aos profármacos incluirão compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade experimentalmente detectável, dentro de um tempo predeterminado, depois da administração enteral (por exemplo, oral) ou parenteral. Todos os profármacos dos compostos da invenção estão incluídos no escopo da invenção.

[00153] Adicionalmente, determinados compostos da invenção podem não ter ou ter atividade farmacológica mínima dessa forma, porém, podem ser administrados por via parenteral ou oral, e depois disso ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que têm atividade farmacológica dessa forma. Tais compostos (que também incluem compostos que podem ter alguma atividade farmacológica, porém, essa atividade é consideravelmente inferior àquela dos compostos ativos da invenção nos quais são metabolizados), também podem ser descritos como “profármacos”.

[00154] Para evitar dúvidas, compostos da invenção são, portanto, úteis, uma vez têm atividade farmacológica, e/ou são metabolizados no corpo depois da administração oral ou parenteral para formar compostos que têm atividade farmacológica.

[00155] Conforme descrito no presente documento, compostos da invenção podem ser particularmente úteis no tratamento de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores

tróficos. Devido a seu modo de ação, compostos da invenção podem ter utilidade particular no tratamento de tais doenças em pacientes com a mutação de Val66Met no gene de BDNF.

[00156] Os compostos da invenção também podem ter utilidade particular no tratamento de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos em pacientes que têm outras variações genéticas, que incluem deleções, que afetam direta ou indiretamente o gene de BDNF. Por exemplo, os compostos da invenção podem ter utilidade particular no tratamento de doenças em pacientes que têm o alelo C menor rs12291063, que é conhecido por estar associado à expressão de BDNF inferior, e/ou em pacientes que têm as deleções associadas à síndrome de WAGR, tal como as deleções no cromossomo 11.

[00157] Conseqüentemente, em modalidades particulares da invenção, são fornecidos os compostos da invenção para uso no tratamento das doenças descritas no presente documento em um paciente que tem a mutação de Val66Met no gene de BDNF, e/ou em um paciente que tem o alelo C menor rs12291063, e/ou em um paciente que tem as deleções genéticas associadas à síndrome de WAGR.

[00158] A pessoa versada na técnica entenderá que fatores tróficos se referem a uma classe de moléculas que promovem o crescimento e manutenção de tecidos celulares. Pode-se entender que neurotrofinas se referem a uma classe de moléculas associadas à promoção do crescimento e sobrevivência de neurônios, que também são denominados fatores neurotróficos. Exemplos de neurotrofinas incluem NGF, BDNF, NT3 e NT4/5. Outros fatores tróficos incluem fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1), fatores de crescimento de fibroblasto (FGFs), fator de crescimento de hepatócito (HGF) e fatores neurotróficos derivados de linha de célula glial, tal como fator neurotrófico derivado de célula glial (GDNF), Neurturina (NRTN), artemina (ARTN) e persefina (PSPN).

[00159] Conforme usado no presente documento, a frase doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e outros fatores tróficos pode ser entendida por indicar doenças e distúrbios que envolvem a sinalização reduzida de fatores tróficos, tais como aqueles listados acima. Tais distúrbios podem ser tratados através da modulação positiva de receptores de neurotrofina, tais como TrKA, TrKB e TrkC e/ou sua sinalização, e tirosina quinases receptoras, tais como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização e/ou a modulação positiva de outros receptores de fator trófico.

[00160] A mutação de Val66Met no gene de BDNF se refere a um polimorfismo de nucleotídeo único comum no gene de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que resulta em uma substituição de metionina (Met) por valina (Val) no códon 66 (Val66Met).

[00161] A pessoa versada na técnica entenderá que as referências ao tratamento de uma afecção particular (ou, de maneira similar, para tratar essa afecção) levará seus significados normais no campo da medicina. Em particular, os termos podem se referir ao alcance de uma redução na gravidade e/ou frequência de ocorrência de um ou mais sintomas clínicos associados à afecção, conforme proposto por um médico que atende um paciente que tem ou é suscetível a tais sintomas. Por exemplo, no caso de mal de Alzheimer, o termo pode se referir ao alcance de um melhoramento em cognição no paciente que é tratado.

[00162] Conforme usado no presente documento, o termo prevenção (e, de maneira similar, prevenir) incluirá referências à profilaxia da doença ou distúrbio (e vice-versa). Dessa forma, referências à prevenção também podem ser referências à profilaxia, e vice-versa. Em particular, tais termos podem se referir ao alcance de uma redução (por exemplo, pelo menos uma redução de 10%, tal como pelo menos uma redução de 20%, 30% ou 40%, por exemplo, pelo menos uma redução de 50%) na probabilidade de o paciente (ou indivíduo saudável) desenvolver a afecção (que pode ser entendido por significar que a

afecção do paciente se altera de modo que paciente seja diagnosticado por um médico tendo, por exemplo, exigindo tratamento para, a doença ou distúrbio relevante).

[00163] Conforme usado no presente documento, referências a um paciente (ou aos pacientes) vão se referir a um indivíduo vivo que é tratado, que inclui pacientes mamíferos (por exemplo, ser humano).

[00164] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica entenderá que tal tratamento ou prevenção será realizado em um paciente (ou indivíduo) que necessita do mesmo. A necessidade de um paciente (ou indivíduo) para tal tratamento ou prevenção pode ser avaliada por aqueles versados na técnica com o uso de técnicas de rotina.

[00165] Conforme usado no presente documento, os termos doença e distúrbio (e, de maneira similar, os termos afecção, enfermidade, problema médico e semelhantes) podem ser usados intercambiavelmente.

[00166] Compostos da invenção são moduladores de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC e/ou sua sinalização e tirosina quinases receptoras, tais como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização. Acredita-se que os compostos tenham uma potência melhorada para a modulação de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC e/ou sua sinalização e tirosina quinases receptoras, tais como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização. Acredita-se que os compostos da invenção teriam um potencial reduzido para efeitos colaterais associados aos agonistas convencionais para TrkA e TrkB.

[00167] Outra indicação inclui a definição na qual há um objetivo de aprimorar plasticidade do sistema nervoso, tal como durante reabilitação ou aquisição de uma nova habilidade física ou intelectual aprendida. Ademais, a mesma também inclui a facilitação de sobrevivência de célula tronco ou neuronal ou não neuronal ou promoção de função neural tratando-se uma célula tronco ou neural ou não neuronal com um composto da invenção que tem a habilidade de ter um efeito modulador positivo, seja direta ou indiretamente, na

sinalização mediada pelos receptores TrkA, TrkB e TrkC, opcionalmente em combinação com um efeito modulador, seja direta ou indiretamente, na sinalização mediada pelas tirosina quinases receptoras, tal como receptor IGF1R e/ou FGFR1.

[00168] A invenção se refere aos compostos da invenção e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, conforme definido acima, para uso na medicina (por exemplo, medicina humana). Sem estar ligado à teoria com relação ao modo de ação dos compostos definidos acima, acredita-se que os compostos possam ser usados para tratamento e/ou prevenção das doenças mencionadas no presente documento.

[00169] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser tratadas pelos compostos da invenção incluem mal de Alzheimer, depressão, mal de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência de corpo de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, prejuízo cognitivo leve, lesões cerebrais (que incluem lesões cerebrais traumáticas), derrame, outros distúrbios de demência, doenças motorneurais, doença de Pick, lesão de medula espinhal, lesão de isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença de artéria coronária, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (que inclui complicações da mesma, tal como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo doloroso e rompimentos de tendão), regeneração de tecido, função motora, lesão de nervo, perda de audição, cegueira, doenças oculares posteriores, doença do olho seco, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular alta (IOP), retinite pigmentosa, distúrbios de estresse pós-traumático, síndrome de WAGR, doenças do trato olfativo, declínio olfativo, disfunção olfativa, ansiedade, síndrome do cromossomo X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbios alimentares, distúrbio bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich,

apnea-hipopnea obstrutiva do sono síndrome e constipação (que inclui, particularmente, constipação em mal de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioide).

[00170] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser tratadas pelos compostos da invenção incluem mal de Alzheimer, depressão, mal de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência de corpo de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, prejuízo cognitivo leve, lesões cerebrais (que incluem lesões cerebrais traumáticas), derrame, outros distúrbios de demência, doenças motorneurais, doença de Pick, lesão de medula espinhal, lesão de isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença de artéria coronária, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (que inclui complicações da mesma, tal como osteoporose (osteoporose induzida por diabetes), distúrbios de tecido conjuntivo doloroso e rompimentos de tendão), regeneração de tecido, função motora, lesão de nervo, perda de audição (que inclui perda de audição genética ou adquirida), cegueira, doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores, doença do olho seco, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular alta (IOP), retinite pigmentosa, distúrbios de estresse pós-traumático, síndrome de WAGR, síndrome de Prader-Willi, doenças do trato olfativo, declínio olfativo, disfunção olfativa, ansiedade, síndrome do cromossomo X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbios alimentares, distúrbio bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, apnea-hipopnea obstrutiva do sono síndrome e constipação (que inclui, particularmente, constipação em mal de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioide).

[00171] Em modalidades particulares, as doenças que podem ser tratadas pelos compostos da invenção incluem mal de Alzheimer, depressão,

mal de Parkinson, outros distúrbios parkinsonianos e/ou outras tauopatias, demência de corpo de Lewy, esclerose múltipla, doença de Huntington, prejuízo cognitivo leve, lesões cerebrais (que incluem lesões cerebrais traumáticas), derrame, outros distúrbios de demência, doenças motorneuronais, doença de Pick, lesão de medula espinhal, lesão de isquemia hipóxica, disfunção cognitiva, doença de artéria coronária, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética (que inclui complicações da mesma, tal como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo doloroso e rompimentos de tendão), regeneração de tecido, função motora, lesão de nervo, perda de audição, cegueira, doenças oculares posteriores, doença do olho seco, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular alta (IOP), retinite pigmentosa, distúrbios de estresse pós-traumático, síndrome de WAGR, doenças do trato olfativo, declínio olfativo, disfunção olfativa, ansiedade, síndrome do cromossomo X frágil, síndrome de hipoventilação central congênita, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbios alimentares, distúrbio bipolar, síndrome de fadiga crônica, neuromielite óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich e síndrome de apnea-hipopneia obstrutiva do sono.

[00172] Conforme usado no presente documento, a frase “outros distúrbios parkinsonianos” pode ser entendida por se referir aos distúrbios que têm sintomas similares ao mal de Parkinson, tal como bradicinesia, tremores e instabilidade postural. Exemplos de tais distúrbios incluem paralisia supranuclear progressiva (PSP), atrofia de múltiplos sistemas (MSA) e degeneração corticobasal (CBD).

[00173] O sintagma “outra tauopatias” pode ser entendido por se referir às doenças neurodegenerativas diferentes de mal de Alzheimer que estão associadas ao mal dobramento patológico de proteína tau no cérebro. Exemplos de tais distúrbios incluem tauopatia primária relacionada à idade, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, degeneração corticobasal e

parkinsonismo pós-encefálico. A pessoa versada na técnica entenderá que determinados distúrbios, tal como paralisia supranuclear progressiva, podem ser descritos tanto como um distúrbio parkinsoniano quanto como uma tauopatia.

[00174] O sintagma “outros distúrbios de demência” pode ser entendido por incluir demência vascular, demência vascular misturada, demência incidente, demência pós-operatória, demência pré-senil, demência associada ao mal de Parkinson e demência devido à infecção por HIV. Paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal também podem ser classificadas como distúrbios de demência.

[00175] Doenças motoneuronais incluem esclerose lateral amiotrófica (ALS), paraplegia espástica hereditária (HSP), esclerose lateral primária (PLS), atrofia muscular progressiva (PMA), paralisia bulbar progressiva (PBP) e paralisia pseudobulbar.

[00176] Disfunção cognitiva pode ser entendida por se referir às habilidades cognitivas reduzidas em um paciente que inclui habilidade reduzida em aprendizagem, perda de memória, percepção e solução de problemas. Disfunção cognitiva é associada a uma faixa de afecções, tais como mal de Alzheimer, mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e esquizofrenia. Conseqüentemente, em particular modalidades, os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de disfunção cognitiva em mal de Alzheimer, mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal ou esquizofrenia. Disfunção cognitiva também inclui disfunção cognitiva pós-operatória e cognição prejudicada associada ao parto prematuro.

[00177] De maneira similar, em outras modalidades particulares, os compostos da invenção podem ser usados no melhoramento da cognição em um paciente com mal de Alzheimer, mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal ou esquizofrenia. Conforme usado no

presente documento, a frase “melhorar a cognição” pode ser entendida por indicar aprimorar uma habilidade de aprendizagem, memória, percepção e/ou solução de problema do paciente. Melhorar a cognição também pode se referir ao retardamento ou detenção da taxa de declínio em cognição em um paciente que sofre de disfunção cognitiva (por exemplo, associada aos distúrbios listados acima).

[00178] A função cognitiva pode ser avaliada com o uso de testes padrão conhecidos pela pessoa versada na técnica. Exemplos de tais testes incluem o teste em subescala de Escala Cognitiva de Avaliação de Mal de Alzheimer (ADAS-COG), o Exame de Estado Mini-Mental (MMSE), a Classificação de Demência Clínica (CDR), a Soma de Caixas de Classificação de Demência Clínica (CDR-SB), o Compósito Cognitivo de Alzheimer Pré-Clínico do Estudo Cooperativo de Mal de Alzheimer (ADCS-PACC) e a Bateria Repetível para o teste de Avaliação de Situação Neuropsicológica (RBANS).

[00179] Conforme usado no presente documento, “distúrbios alimentares” podem ser entendidos por incluir hiperfagia, anorexia nervosa, anorexia nervosa restritiva e bulimia nervosa.

[00180] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas dentre o grupo que compreende ou contém mal de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios em que o aumento da regeneração do nervo é benéfico, tais como doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão cerebral incluindo lesão cerebral traumática, comprometimento cognitivo leve, distúrbios demenciais (incluindo demência de origem vascular e degenerativa

mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva na esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética, incluindo doenças associadas, como osteoporose, doenças dolorosas do tecido conjuntivo e rupturas de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e complicações do mesmo, doença do neurônio motor, lesão de nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioides.

[00181] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas dentre o grupo que compreende ou contém mal de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios em que o aumento da regeneração do nervo é benéfico, tais como doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão cerebral incluindo lesão cerebral traumática, comprometimento cognitivo leve, distúrbios demenciais (incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva na esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética, incluindo doenças associadas, como osteoporose (osteoporose induzida por diabetes), doenças dolorosas do tecido

conjuntivo e rupturas de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e complicações do mesmo, doença do neurônio motor, lesão de nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira, doenças oculares posteriores e doenças oculares anteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, particularmente, constipação na doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioides.

[00182] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos os compostos da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma ou mais doenças selecionadas dentre o grupo que compreende ou contém mal de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios em que o aumento da regeneração do nervo é benéfico, tais como doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão cerebral incluindo lesão cerebral traumática, comprometimento cognitivo leve, distúrbios demenciais (incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e disfunção cognitiva na esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética, incluindo doenças associadas, como osteoporose, doenças dolorosas do tecido conjuntivo e rupturas de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e complicações do mesmo, doença do neurônio motor, lesão de nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia e ansiedade.

[00183] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças parkinsonianas, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença de motoneurona, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

[00184] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças parkinsonianas, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença de motoneurona, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, neuropatia diabética e síndrome de Rett.

[00185] Em modalidades mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças parkinsonianas, outras tauopatias, demência de corpos de Lewy, doença de motoneurona, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes e síndrome de Rett. O tratamento desse grupo de distúrbios pode ser particularmente eficaz em pacientes que têm a mutação de Val66Met no gene de BDNF.

[00186] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é um distúrbio ocular.

[00187] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é um distúrbio ocular selecionado dentre o grupo que consiste em cegueira, doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores, doença do olho seco, ceratite neurotrófica, glaucoma, pressão intraocular alta e retinite pigmentosa. Mais particularmente, o distúrbio ocular é selecionado dentre o grupo que consiste

em doença do olho seco, ceratite neurotrófica e glaucoma.

[00188] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada dentre o grupo que consiste em mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

[00189] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada dentre o grupo que consiste em mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética e síndrome de Rett.

[00190] Em modalidades ainda mais particulares, a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada dentre o grupo que consiste em mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão e síndrome de Rett.

[00191] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de mal de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência frontotemporal, demência associada a HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças neuronais motoras, síndrome de Rett, epilepsia, mal de Parkinson e/ou outros distúrbios parkinsonianos.

[00192] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva em esquizofrenia, síndrome de Rett e/ou depressão.

[00193] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de mal de Alzheimer.

[00194] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto

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

[00195] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença, quando o aprimoramento de regeneração nervosa é benéfico, tais como doenças desmielinizantes.

[00196] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de esclerose múltipla.

[00197] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de síndrome de Rett.

[00198] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de lesão de medula espinhal, derrame, hipoxia, isquemia e/ou lesão cerebral que inclui lesão cerebral traumática.

[00199] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de prejuízo cognitivo leve, distúrbios de demência (que incluem demência de origem vascular e degenerativa misturada, demência pré-senil, demência senil e demência associada ao mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, demência pós-operatória) e/ou disfunção cognitiva em esquizofrenia.

[00200] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética que inclui complicações dos mesmos, tais como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo dolorosos e rompimentos de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e

suas complicações, osteoporose induzida por diabetes, doença neuromotoras, lesão nervosa periférica, perda de audição genética ou adquirida ou traumática, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, síndrome de WAGR, síndrome de Prader Willi e/ou dor.

[00201] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de aterosclerose, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética que inclui complicações dos mesmos, tais como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo dolorosos e rompimentos de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença neuromotoras, lesão nervosa periférica, perda de audição genética ou adquirida ou traumática, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00202] Uma modalidade adicional da invenção se refere a um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de depressão, esquizofrenia e/ou ansiedade.

[00203] Outra modalidade se refere a um uso de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o tratamento e/ou prevenção de uma doença na qual moduladores de receptores de neurotrofina, tais como TrkA, TrkB, TrkC e/ou sua sinalização e tirosina quinases receptoras, tais como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização são benéficos, tal como para o tratamento e/ou prevenção tanto de doenças neurológicas quanto não neurológicas, que incluem uma ou mais dentre as condições mencionadas antes no presente documento.

[00204] A invenção se refere, adicionalmente, ao uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma doença na qual moduladores de receptores de neurotrofina, tal como TrkA, TrkB, TrkC e/ou sua sinalização e tirosina quinases receptoras, tal como FGFR1 e IGF1R e/ou sua sinalização, são benéficos, tal como no tratamento

e/ou prevenção tanto de doenças neurológicas quanto não neurológicas.

[00205] Uma modalidade se refere ao uso de um composto da invenção (por exemplo na fabricação de um medicamento farmacêutico) para uso em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma ou mais doença mencionadas antes no presente documento, que compreende administrar a um mamífero, tal como um ser humano, que necessita do mesmo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00206] Outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mal de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência frontotemporal, demência associada a HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças neuronais motoras, síndrome de Rett, epilepsia, mal de Parkinson e/ou outros distúrbios parkinsonianos.

[00207] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva em esquizofrenia, síndrome de Rett e/ou depressão.

[00208] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de uma doença, quando o aprimoramento de regeneração nervosa é benéfico, tais como doenças desmielinizantes, tal como esclerose múltipla.

[00209] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de lesão de medula espinhal, derrame, hipoxia, isquemia e/ou lesão cerebral que inclui lesão cerebral traumática.

[00210] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar ou prevenir constipação, particularmente constipação em mal de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação

induzida por opioide.

[00211] Outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de prejuízo cognitivo leve, distúrbios de demência (que incluem demência de origem vascular e degenerativa misturada, demência pré-senil, demência senil e demência associada ao mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal) e/ou disfunção cognitiva em esquizofrenia.

[00212] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética que inclui complicações da mesma, tal como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo dolorosos e rompimentos de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, osteoporose induzida por diabetes, doença neuromotora, lesão de nervo periférico, perda de audição genética ou adquirida ou traumática, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00213] Uma modalidade adicional se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética que inclui complicações da mesma, tal como osteoporose, distúrbios de tecido conjuntivo dolorosos e rompimentos de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e suas complicações, doença neuromotora, lesão de nervo periférico, perda de audição genética ou adquirida ou traumática, cegueira e doenças oculares posteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica e/ou dor.

[00214] Ainda outra modalidade se refere a tal uso de um composto da invenção em um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de depressão, esquizofrenia e/ou ansiedade.

[00215] Conforme descrito acima, o tratamento dos distúrbios descritos no presente documento com os compostos da invenção pode ser

particularmente eficaz em pacientes com a mutação de Val66Met no gene de BDNF. Consequentemente, em particular modalidades, o tratamento dos distúrbios caracterizados pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, conforme definido no presente documento (que inclui as várias modalidades descritas no presente documento), ocorre em um paciente com a mutação de Val66Met no gene de BDNF.

### COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00216] Conforme descrito no presente documento, compostos da invenção são úteis como produtos farmacêuticos. Tais compostos podem ser administrados sozinhos ou podem ser administrados através de composições/formulações farmacêuticas conhecidas.

[00217] Em um aspecto adicional da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos (que incluem as várias doenças e distúrbios listados no presente documento), opcionalmente em um paciente com a mutação de Val66Met no BDNF gene.

[00218] Conforme usado no presente documento, o termo excipientes farmacêuticamente aceitáveis inclui referências aos veículos, adjuvantes, carreadores, diluentes, agentes de ajuste de pH e tamponantes, agentes de ajuste de tonicidade, estabilizadores, agentes umectantes e semelhantes. Em particular, tais excipientes podem incluir adjuvantes, diluentes ou carreadores.

[00219] A pessoa versada na técnica entenderá que compostos da invenção podem atuar sistematicamente e/ou localmente (isto é, em um sítio particular), e podem, portanto, ser administrados consequentemente com o uso de técnicas adequadas conhecidas por aqueles versados na técnica.

[00220] A pessoa versada na técnica entenderá que compostos e

composições, conforme descritos no presente documento, serão normalmente administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, intranasal, tópica (que inclui administração tópica nos olhos), através de qualquer outra rota parenteral ou por meio de inalação, em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

[00221] Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritas, por exemplo, em "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. Para preparar composições farmacêuticas a partir dos compostos da invenção, carreadores farmacologicamente aceitáveis inertes podem ser sólidos ou líquidos. Preparações de forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersíveis, cápsulas, sachês e supositórios.

[00222] Composições farmacêuticas, conforme descritas no presente documento, incluirão formulações na forma de tabletes, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios para administração retal, soluções ou suspensões estéreis para administração parenteral ou intramuscular, e semelhantes. Alternativamente, quando, particularmente, tais compostos da invenção atuam localmente, composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração tópica. Em particular, compostos podem ser formulados para entrega local ao CNS, por exemplo, na forma de fluido cefalorraquidiano artificial (CSF).

[00223] Assim, em modalidades particulares, a composição farmacêutica é fornecida em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável, que inclui tabletes ou cápsulas, formas líquidas a serem ingeridas por via oral ou através de injeção, supositórios, cremes, géis, espumas, inalantes (por exemplo, a serem aplicados por via intranasal), ou formas adequadas para administração tópica. Para evitar dúvidas, em tais modalidades, compostos da invenção podem estar presentes como um sólido (por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, tal como na

forma de micelas.

[00224] Assim, compostos da presente invenção e composições que compreendem os mesmos, podem ser administrados por via oral, parenteral, bucal, vaginal, retal, através de inalação, através de insuflação, por via sublingual, intramuscular, subcutânea, tópica (que inclui administração tópica nos olhos), intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular e através de injeção nas articulações.

[00225] Dependendo do modo de administração, composições farmacêuticas compreenderão preferencialmente de 0,05 a 99% em peso (por cento em peso), mais preferencialmente de 0,05 a 80% em peso, ainda mais preferencialmente de 0,10 a 70% em peso, e ainda mais preferencialmente de 0,10 a 50% em peso de compostos da invenção (calculado como uma forma de não sal), em que todas as porcentagens em peso são com base na composição total.

[00226] Dependendo, por exemplo, das características físicas e de potência do composto da invenção (isto é, ingrediente ativo), formulações farmacêuticas que podem ser mencionadas incluem aquelas nas quais o ingrediente ativo está presente em uma quantidade que é pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Isto é, a razão de ingrediente ativo para os outros componentes (isto é, a adição de adjuvante, diluente e carreador) da composição farmacêutica é de pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) em peso.

[00227] A quantidade do composto a ser administrada variará para o paciente que é tratado e variará de cerca de 100 ng/kg de peso corporal para 100 mg/kg de peso corporal por dia. Por exemplo, dosagens podem ser prontamente apuradas por aqueles versados na técnica a partir dessa revelação e do conhecimento na técnica. Assim, a pessoa versada na técnica pode prontamente determinar a quantidade de composto e aditivos opcionais, veículos e/ou carreador em composições e a quantidade a ser administrada em

usos ou métodos da invenção.

[00228] Mais particularmente, a pessoa versada na técnica entenderá que compostos da invenção podem ser administrados (por exemplo, como formulações conforme descrito antes no presente documento) em doses variadas, em que doses adequadas são prontamente determinadas por uma pessoa versada na técnica. Dosagens oral, pulmonar e tópica (e dosagens subcutâneas, embora essas dosagens possam ser relativamente inferiores) podem estar na faixa entre cerca de 0,01 µg/kg de peso corporal por dia (µg/kg/dia) e cerca de 14 mg/kg/dia, preferencialmente cerca de 0,01 µg/kg/dia e cerca de 10 mg/kg/dia, e mais preferencialmente cerca de 0,1 µg/kg/dia e cerca de 5,0 mg/kg/dia. Por exemplo, quando administrados por via oral, o tratamento com tais compostos pode compreender administração de uma formulação que contém tipicamente entre cerca de 0,01 µg e cerca de 1.000 mg, por exemplo, entre cerca de 0,1 µg e cerca de 500 mg, ou entre 1 µg e cerca de 100 mg (por exemplo, cerca de 20 µg e cerca de 80 mg), do ingrediente ativo (ou ingredientes ativos). Quando administradas por via intravenosa, as doses de máxima preferência estarão na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 10 µg/kg/hora durante a infusão de taxa constante. Vantajosamente, o tratamento pode compreender administração de tais compostos e composições em uma dose única diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia (por exemplo, duas vezes ao dia com referência às doses descritas no presente documento, tal como uma dose de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia).

[00229] Para evitar dúvidas, a pessoa versada na técnica (por exemplo, o médico) terá capacidade para determinar a dosagem real que será a mais adequada para um paciente individual, que é propensa a variar com a rota de administração, o tipo de formulação, o tipo e a gravidade da afecção que deve ser tratada, outra medicação que o paciente possa estar tomando, assim como a espécie, idade, peso, tamanho, sexo, alimentação, função renal, função

hepática, condição física geral, fatores genéticos e resposta do paciente particular a ser tratado. Embora as dosagens mencionadas acima sejam exemplificativas do caso médio, pode haver, obviamente, casos individuais em que faixas de dosagem superiores ou inferiores são merecidas, e tais doses estão dentro do escopo da invenção.

[00230] Assim, em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um uso de uma composição farmacêutica, conforme definido acima, em terapia, ou para o tratamento e/ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

### COMBINAÇÕES E KITS DE PEÇAS

[00231] O tratamento e/ou prevenção de doenças do sistema nervoso e patologias relacionadas definidas no presente documento pode compreender administração de um composto da invenção como uma terapia única ou pode envolver, adicionalmente ao composto da invenção, tratamento conjunto com terapia convencional de valor no tratamento de uma ou mais afecções de doença citadas no presente documento. Tal terapia convencional pode incluir um ou mais agentes, tais como inibidores de acetil colinesterase, agentes anti-inflamatórios, agentes de intensificação cognitivos e/ou de memória, agentes antipsicóticos atípicos, agonistas de dopamina e/ou L-DOPA.

[00232] Tal tratamento conjunto e/ou prevenção pode ser alcançado através da dosagem simultânea, sequencial ou separada dos compostos individuais da invenção ou agentes adicionais do tratamento e/ou prevenção. Tais produtos de combinação empregam os compostos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, da invenção.

[00233] Conseqüentemente, a pessoa versada na técnica entenderá que o tratamento com compostos da invenção pode compreender adicionalmente (isto é, ser combinados com) tratamento (ou tratamentos) adicional ou métodos preventivos para a mesma afecção. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com meios para o tratamento de doenças

caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos (tais como mal de Alzheimer, mal de Parkinson, disfunção cognitiva e depressão, conforme descrito no presente documento, por exemplo, mal de Alzheimer) tal como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento das várias doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos descritos no presente documento, e/ou um ou mais métodos físicos usados no tratamento (tal como tratamento através de cirurgia), conforme conhecido por aqueles versados na técnica.

[00234] Conforme descrito no presente documento, compostos da invenção também podem ser combinados com um ou mais outros (isto é, diferentes) agentes terapêuticos (isto é, agentes que não são compostos da invenção) que são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos. Tais produtos de combinação que fornecem a administração de um composto da invenção em conjunto com um ou mais outros agente terapêutico podem ser apresentados seja como formulações separadas, em que pelo menos uma dessas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos uma compreende o outro agente terapêutico, ou pode ser apresentada (isto é, formulada) como uma preparação combinada (isto é, apresentada como uma formulação única que inclui um composto da invenção e o um ou mais outros agentes terapêuticos).

[00235] Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecido um produto de combinação que compreende:

(I) um composto da invenção conforme definido antes no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

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

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

[00236] De acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção conforme definido antes no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, formulados em conjunto em uma mistura por adição, opcionalmente com um excipiente farmacologicamente aceitável, tal como um adjuvante, diluente ou carreador farmacologicamente aceitável.

[00237] De acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecido um kit de peças que compreende:

(a) uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção conforme definido antes no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, formulada em mistura por adição, opcionalmente com um excipiente farmacologicamente aceitável, tal como um adjuvante, diluente ou carreador farmacologicamente aceitável; e

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

em que os componentes (a) e (b) são fornecidos, cada um, em uma forma que é adequada para a administração combinados entre si.

[00238] Com relação aos kits de peças, conforme descrito no presente

documento, o termo “administração em conjunto com” (e de maneira similar “administrado em conjunto com”) inclui que as respectivas formulações são administradas de maneira sequencial, separada ou simultânea, como parte de uma intervenção médica direcionada ao tratamento da afecção relevante.

[00239] Assim, em relação à presente invenção, o termo “administração em conjunto com” (e de maneira similar “administrado em conjunto com”) inclui que os dois ingredientes ativos são administrados (opcionalmente de maneira repetida) seja em conjunto, ou suficientemente próximos em tempo, para possibilitar um efeito benéfico para o paciente, que seja maior, durante o curso do tratamento e/ou prevenção da afecção relevante, do que se o agente for administrado (opcionalmente de maneira repetida) sozinho, na ausência do outro componente, durante o mesmo curso de tratamento e/ou prevenção. A determinação da possibilidade de uma combinação fornecer um efeito benéfico maior em relação ao, e durante o curso do tratamento ou prevenção de uma afecção particular dependerá da afecção a ser tratada ou prevenida, porém, pode ser alcançada rotineiramente pela pessoa versada na técnica.

[00240] Adicionalmente, no contexto da presente invenção, o termo “em conjunto com” inclui que uma ou outra dentre as duas formulações possa ser administrada (opcionalmente de maneira repetida) antes, após e/ou ao mesmo tempo da administração do outro componente. Quando usados nesse contexto, os termos “administrado simultaneamente” e “administrado ao mesmo tempo que” inclui casos em que as doses individuais do composto da invenção e do composto adicional para o tratamento de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, são administradas dentro de 48 horas (por exemplo, dentro de 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos ou 10 minutos) entre si.

[00241] Outros agentes terapêuticos úteis no tratamento ou prevenção de doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou

outros fatores tróficos serão bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, tais outros agentes terapêuticos podem incluir: inibidores de acetil colinesterase, agentes anti-inflamatórios, agentes de intensificação cognitiva, agentes de intensificação de memória e agentes antipsicóticos atípicos, agentes antidepressivos, agentes anti-Alzheimer, inibidores de beta-secretase, moduladores de gama secretase, agentes que modificam função tau, inibidores de produção de amiloide-beta, anticorpos direcionados em amiloide-beta, anticorpos direcionados em tau, anticorpos direcionados em alfa-sinucleína, agentes anti-Parkinson, agentes anti-diabéticos, agentes anti-esclerose múltipla, agentes anti-obesidade, agentes usados para tratamento de disfunção auditiva, agentes usados para tratamento de doença ocular, agentes usados para o tratamento de disfunção olfativa, agentes usados para o tratamento de disfunção gustativa, agentes anti-Huntington, agentes anti-síndrome de Rett, agentes anti-derrame. Agentes terapêuticos particulares que podem ser mencionados incluem inibidores de acetil colinesterase, agentes anti-Alzheimer, agentes anti-Parkinson, agentes de intensificação cognitivos, anticorpos direcionados em amiloide-beta, anticorpos direcionados em tau, anticorpos direcionados em alfa-sinucleína, inibidores de beta-secretase e moduladores de gama-secretase, agentes anti-constipação (tal como laxantes, agonistas de serotonina e ativadores de canal de cloreto).

#### PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES

[00242] Composições/formulações farmacêuticas, produtos de combinação e kits, conforme descrito no presente documento, podem ser preparados, de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

[00243] Assim, em um aspecto adicional da invenção é fornecido um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, conforme definido antes no presente documento, esse processo compreende interligação em associação com um composto da invenção, conforme definido antes no presente documento, com um ou mais excipientes farmacêuticamente

aceitáveis.

[00244] Em aspectos adicionais da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um produto de combinação ou kit de peças, conforme definido antes no presente documento, esse processo compreende interligação em associação com um composto da invenção, conforme definido antes no presente documento, com o outro agente terapêutico que é útil no tratamento da doença ou distúrbio relevante, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00245] Conforme usado no presente documento, referências à interligação em associação significarão que os dois componentes são oferecidos adequados para administração em conjunto entre si.

[00246] Assim, em relação ao processo para a preparação de um kit de peças, conforme definido antes no presente documento, interligando-se os dois componentes “em associação” entre si, inclui-se que os dois componentes do kit de peças podem ser:

(i) fornecidos como formulações separadas (isto é, independentemente umas das outras), que são subsequentemente colocadas em conjunto para uso em conjunto entre si em terapia de combinação; ou

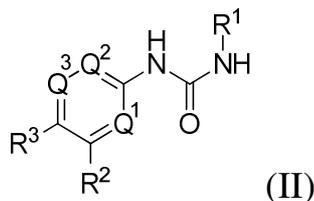
(ii) embalados e apresentados em conjunto como componentes separados de um “pacote de combinação” para uso em conjunto entre si em terapia de combinação.

#### PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[00247] Compostos da invenção, conforme descrito no presente documento, podem ser preparados como uma base livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável, de acordo com técnicas que são bem conhecidas por aqueles versados na técnica, tais como aquelas descritas nos exemplos fornecidos posteriormente no presente documento.

[00248] De acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido um processo para a preparação de um composto da invenção, que compreende

a etapa de reação de um composto da fórmula II,



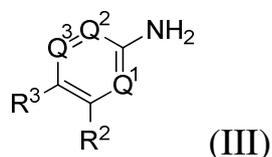
em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> e Q<sup>3</sup> são conforme definidos antes no presente documento, com isocianato de etoxicarbonila.

[00249] Essa reação pode ser realizada, por exemplo:

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

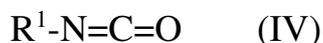
b. primeiro tratando-se o composto da fórmula II com uma base adequada, tal como hidreto de sódio, em uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre 0 °C e temperatura ambiente) durante entre cerca de 1 e cerca de 60 minutos em um solvente adequado, tal como DMF, seguido pela adição do isocianato de etoxicarbonila aproximadamente no mesmo, com agitação, durante um tempo adequado, tal como entre cerca de 1 e cerca de 60 minutos.

[00250] Compostos de fórmula II podem ser obtidos reagindo-se um composto da fórmula III,



em que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> e Q<sup>3</sup> são conforme definidos antes no presente documento, com:

um composto da fórmula IV,



em que R<sup>1</sup> é conforme definido antes no presente documento;

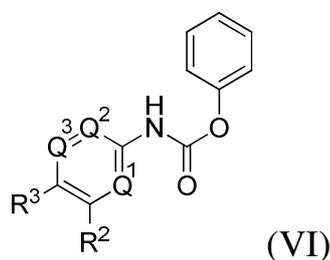
ou

(b) um composto da fórmula V,



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

[00251] Compostos de fórmula II podem ser alternativamente obtidos reagindo-se um composto da fórmula VI,



em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  são conforme definidos antes no presente documento, com uma amina de fórmula VII,

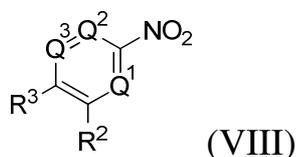


em que  $R^1$  é conforme definido antes no presente documento, por exemplo, na presença de uma base adequada, tal como TEA, em um solvente adequado, tal como THF, e em uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo).

[00252] Compostos de fórmula II podem ser alternativamente preparados reagindo-se um composto da fórmula III conforme definido antes no presente documento com trifosgene ou fosgene na presença de uma base adequada, tal como  $NaHCO_3$  ou TEA, em um solvente adequado, tal como DCM, e em uma temperatura de reação adequada (por exemplo, entre 0 °C e temperatura ambiente). Após um período de tempo adequado, tal como entre cerca de 1 e cerca de 6 horas, um composto da fórmula VII pode ser adicionado, em conjunto com uma quantidade adicional de uma base adequada (por exemplo, a mencionada acima), permite-se, então, que essa mistura de reação

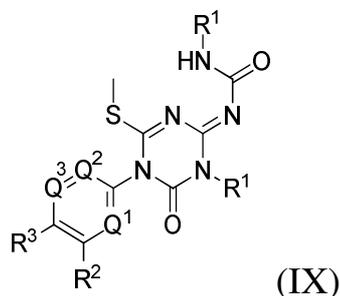
reaja em uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente, durante um período de tempo adequado, tal como entre cerca de 1 e cerca de 24 horas. Alternativamente, a sequência dessa reação pode ser alterada primeiro reagindo-se um composto da fórmula IV com trifosgene ou fosgene, seguido pela adição do composto da fórmula VII, sob substancialmente as mesmas condições de reação, conforme descrito acima.

[00253] Compostos de fórmula III podem ser obtidos reduzindo-se um composto da fórmula VIII,



em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  são conforme definidos antes no presente documento, na presença de um agente de redução adequado, tal como  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , por exemplo, na presença de  $\text{HCl}$ , ou com o uso de  $\text{Pd/C}$  na presença de  $\text{H}_2(\text{g})$ . Essa reação pode ser realizada em um solvente adequado, tal como etanol, e em uma temperatura adequada (por exemplo entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo).

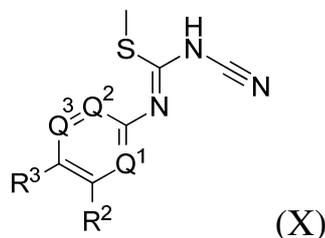
[00254] Em uma modalidade adicional da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um composto da invenção a partir de um composto da fórmula IX,



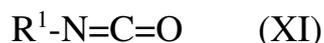
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  são conforme definidos antes no presente documento, particularmente em que  $R^1$  representa um grupo fenila ou heteroarila conforme definido no presente documento (mais particularmente em que  $R^1$  representa fenila ou tolila), na presença de um ácido adequado (tal como  $\text{HCl}$  (por exemplo, 2 M de  $\text{HCl}$ )) e opcionalmente um cossolvente

orgânico (por exemplo, 1,4-dioxano), e em uma temperatura adequada (por exemplo entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo).

[00255] Compostos de fórmula IX podem ser obtidos reagindo-se um composto da fórmula X,



em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  são conforme definidos antes no presente documento, particularmente em que  $R^1$  representa um grupo fenila ou heteroarila conforme definido no presente documento (mais particularmente em que  $R^1$  representa fenila ou tolila), com um excesso (por exemplo, 2 equivalentes) de um composto da fórmula XI,



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

[00256] Compostos de fórmula X podem ser obtidos reagindo-se um composto da fórmula III, conforme definido no presente documento, com N-cianoditioiminocarbonato de dimetila na presença de um solvente adequado (por exemplo, etanol) em uma temperatura adequada (por exemplo, temperatura de refluxo) durante um período de tempo adequado (por exemplo, um período de tempo prolongado, tal como mais de 24 horas (por exemplo, mais de 48 horas).

[00257] Compostos de fórmulas IV, V, VI, VII, VIII e XI estão

comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura, ou podem ser obtidos por analogia com os processos descritos no presente documento, ou através de procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis com o uso de reagentes apropriados e condições de reação. Com relação a isso, a pessoa versada na técnica pode se referir, dentre outros, ao “Comprehensive Organic Synthesis” de B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Referências adicionais que podem ser empregadas incluem “Heterocyclic Chemistry” de J. A. Joule, K. Mills e G. F. Smith, 3ª edição, publicada por Chapman & Hall, “Comprehensive Heterocyclic Chemistry II” de A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 e “Science of Synthesis”, Volumes 9 a 17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.

[00258] A pessoa versada na técnica entenderá que os substituintes conforme definidos no presente documento, e substituintes nos mesmos, podem ser modificados uma ou mais vezes, após ou durante os processos descritos acima para a preparação de compostos da invenção através dos métodos que são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações, alquilações, desalquilações, acilações, hidrólises, esterificações, eterificações, halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados em um tal grupo diferente, ou nos grupos definidos na fórmula I, a qualquer momento durante a sequência de reação. A pessoa versada na técnica também pode se referir ao “Comprehensive Organic Functional Group Transformations” de A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn e C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou “Comprehensive Organic Transformations” de R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

[00259] Compostos da invenção podem ser isolados de suas misturas de reação e, caso necessário, purificados com o uso de técnicas convencionais, conforme conhecido por aqueles versados na técnica. Assim, processos para a

preparação de compostos da invenção, conforme descrito no presente documento, podem incluir, como uma etapa final, isolamento e, opcionalmente, purificação do composto da invenção.

[00260] Será verificado por aqueles versados na técnica que, nos processos descritos acima e posteriormente no presente documento, os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou após uma reação nos esquemas mencionados acima.

[00261] Grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas por aqueles versados na técnica e conforme descrito posteriormente no presente documento. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos descritos no presente documento podem ser convertidos quimicamente em compostos desprotegidos com o uso de técnicas de desproteção padrão. O tipo de química envolvida ditará a necessidade, e o tipo de grupos de proteção, assim como a sequência para realizar a síntese. O uso de grupos de proteção é completamente descrito em “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), cujo conteúdo está incorporado no presente documento a título de referência.

[00262] Quando usado no presente documento em relação a um valor específico (tal como uma quantidade), o termo “cerca de” (ou termos similares, tais como “aproximadamente”) será entendido por indicar que tais valores podem variar em até 10% (particularmente, até 5%, tal como até 1%) do valor definido. Contempla-se que, em cada exemplo, tais termos podem ser substituídos pela notação “ $\pm 10\%$ ”, ou semelhantes (ou indicando-se uma variação de uma quantidade específica calculada com base no valor relevante). Também é contemplado que, em cada caso, tais termos possam ser excluídos.

[00263] Compostos da invenção podem ter a vantagem de que podem ser mais eficazes, ser menos tóxicos, ter atuação mais longa, ser mais potente,

produzir menos efeitos colaterais, ser mais facilmente absorvido e/ou ter um perfil farmacocinético melhor do que (por exemplo, biodisponibilidade oral superior e/ou depuração inferior), e/ou ter outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis em relação aos compostos conhecidos na técnica anterior, seja para uso nas indicações afirmadas acima ou de outra forma. Em particular, compostos da invenção podem ter a vantagem de que são mais eficazes e/ou exibem propriedades vantajosas in vivo.

### EXEMPLOS

[00264] A presente invenção será adicionalmente descrita a título de referência nos seguintes exemplos, que não devem limitar o escopo da invenção.

### PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

[00265] Materiais e intermediários de partida usados na síntese de compostos descritos no presente documento estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através dos métodos descritos no presente documento ou através de métodos conhecidos na técnica.

[00266] Experimentos foram geralmente conduzidos sob atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio), particularmente em casos em que reagentes ou intermediários sensíveis a oxigênio ou umidade foram usados.

[00267] Dados de espectrometria de massa são relatados a partir de cromatografia líquida e espectrometria de massa (LC-MS) com o uso de ionização de eletroaspersão. Comutações químicas para dados de RMN são expressas em partes por milhão (ppm,  $\delta$ ) com referência aos picos residuais do solvente deuterado usado.

[00268] Para sínteses que referenciam procedimentos gerais, as condições de reação (tais como comprimento de reação ou temperatura) podem variar. Em geral, reações foram seguidas por cromatografia de camada fina ou LC-MS, e submetidas a testes adicionais quando apropriado. Purificações podem variar entre experimentos: em geral, solventes e as razões de solvente

usados para eluentes/gradientes foram escolhidos para fornecer um  $R_f$  e/ou tempo de retenção apropriado.

### MÉTODOS GERAIS

[00269] Todos os solventes tiveram grau analítico e solventes anidro comercialmente disponíveis eram rotineiramente usados para reações. Materiais de partida usados estavam disponíveis a partir de fontes comerciais ou foram preparados de acordo com procedimentos da literatura, temperatura ambiente se refere a 20 a 25 °C. Composições de mistura de solvente são dadas como porcentagens de volume ou razões de volume.

[00270] Aquecimento de MW foi realizado em um reator de MW padrão que produz irradiação contínua a 2.450 MHz. Entende-se que MWs podem ser usados para o aquecimento de misturas de reação. Tipicamente, um sintetizador de micro-ondas Anton paar 300 foi usado como um sintetizador de micro-ondas.

[00271] Cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de TLC Merck (gel de sílica 60 F<sub>254</sub>) e pontos foram visualizados por UV. TLC foi geralmente usada para monitorar a progressão de reação e solventes usados foram, por exemplo: acetato de etila ou acetonitrila ou DCM com 1 a 10% de MeOH, acetato de etila com 0 a 95% de hexano. Cromatografia de coluna do tipo flash de fase linear (“cromatografia do tipo flash”/ “cromatografia de coluna”) foi manualmente realizada em gel de sílica Merck 60 (0,040 a 0,063 mm) ou óxido de alumínio básico ou óxido de alumínio neutro, ou automaticamente com o uso de sistema ISCO Combiflash® Companion™ que usa colunas flash de fase normal RediSep™ (“Combiflash”) que usa o sistema de solvente indicado.

[00272] Espectros de RMN foram gravados em um espectrômetro de RMN de 400 MHz (Bruker 400 MHz Avance-III) equipado com uma sonda de configuração adequada. Espectros foram gravados em temperatura de meio ambiente a menos que seja afirmado de outra forma. Campos químicos são

dados em ppm abaixo e acima de TMS (0,00 ppm). Os seguintes sinais de referência foram usados em RMN de  $^1\text{H}$ : TMS  $\delta$  0,00, ou sinal de solvente residual de DMSO- $d_6$   $\delta$  2,49,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7,25 (a menos que seja indicado de outra forma). Multiplicidades de ressonância são denotadas s, d, t, q, m, dd, tt, dt br e app para singleto, dubleto, tripleto, quarteto, dubleto de dubleto, tripleto de tripleto, dubleto de tripleto, multipletto, amplo e aparente, respectivamente. Em alguns casos apenas sinais de diagnóstico são relatados.

[00273] Cromatografia líquida de pressão alta (HPLC) foi realizada em uma coluna de fase reversa (RP). Um gradiente foi aplicado com o uso de, por exemplo, fase móvel A (5 mM de acetato de amônia + 0,1% de ácido fórmico em água) e B (0,1% de ácido fórmico em Acetonitrila) ou A (0,1% de  $\text{NH}_3$  em água) e B (0,1% de  $\text{NH}_3$  em acetonitrila) ou A (10 mM de acetato de amônia em água) e B (Acetonitrila).

[00274] Colunas de fase reversa usadas foram, por exemplo: BEH C18 (50\*2,1 mm), 1,7  $\mu\text{m}$ ; X-Bridge C18 (50\*4,6 mm), 3,5  $\mu\text{m}$ ; X-Bridge/YMCC18 (150\*4,6 mm), 5  $\mu\text{m}$ ; BEH C18 (50\*2,1 mm), 1,7  $\mu\text{m}$ ; X-Bridge C8 (250\*19 mm), 5  $\mu\text{m}$ . A taxa de fluxo usada foi, por exemplo, 0,55 ml/min ou 1,00 ml/min

[00275] Análises de espectrometria de massa (MS) foram realizadas em modo de íon positivo e/ou negativo com o uso de ionização de eletroasperção (ESI+/-).

[00276] A cromatografia de HPLC preparatória foi executada em um módulo de separação Waters e2695 com um detector de PDA ou em um Shimadzu LC-20AP com um detector UV. Coluna; X-BRIDGE C18, 150\*4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$  ou X-Bridge C18 (250\*19 mm) 5  $\mu\text{m}$  ou GEMINI C18 (250\*21,2 mm) 5  $\mu\text{m}$  ou sunfire c18(150\*19 mm), 5  $\mu\text{m}$  ou x-bridge c18(150\*19 mm), 5  $\mu\text{m}$  ou ymc actus triart c18(150\*20 mm), 5  $\mu\text{m}$  ou kromasil eternity c18 (250\*21,2 mm), 5  $\mu\text{m}$ . A taxa de fluxo usada foi, por exemplo, 10 a 15 ml/min. Os espectros UV foram tipicamente gravados a 202 nm e entre

214 e 260 nm de Lambda máxima.

[00277] Um gradiente foi aplicado com o uso de, por exemplo, fase móvel A (0,1% de NH<sub>3</sub> em água) e B (0,1% de NH<sub>3</sub> em acetonitrila); A (0,1% de TFA em água) e B (Acetonitrila); A (5 mM de bicarbonato de amônia + 0,05% de amônia em água) e B (Acetonitrila); A (5 mM de bicarbonato de amônia) e B (acetonitrila) para separação de LC em uma taxa de fluxo 1 ml/min.

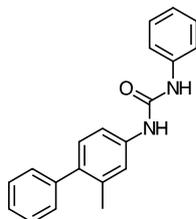
[00278] Cromatografia líquida de pressão alta (HPLC) foi realizada em uma coluna de fase linear. Um gradiente linear ou fluxo isocrático foi aplicado com o uso de, por exemplo, fase A (Hexano) e B (XX)

[00279] Compostos foram nomeados com o uso da caixa forte de CDD da Collaborative Drug Discovery Inc. Burlingame CA, E.U.A. ou ChemDoodle 8.1.0/9.02 da iChemLabs LLC, E.U.A. ou ACD/ChemSketch 2012 (14.01) da Advanced Chemistry Development (ACD/labs) Ontário, Canadá. No caso de inconsistência entre um nome de um composto e a fórmula estrutural do mesmo composto, é a fórmula estrutural que é decisiva para a estrutura molecular do composto.

[00280] No caso de haver uma discrepância entre nomenclatura e quaisquer compostos representados graficamente, então, os últimos que preside (a menos que seja contradito por qualquer detalhe experimental que possa ser dado ou a menos que seja claro a partir do contexto).

### INTERMEDIÁRIO 1

[00281] 1-(2-metilbifenil-4-il)-3-fenilureia

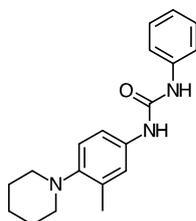


[00282] 2-metilbifenil-4-amina (comercialmente disponível, 0,60 g, 3,2 mmol) foi adicionada a um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético. DCM (12 ml) e TEA (1,38 ml, 9,8 mmol) foram adicionados e a mistura foi resfriado até 0 °C. Isocianato de fenila (0,46 g, 3,9 mmol) foi

adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse 25 °C e fosse agitada por 16 h. O precipitado sólido obtido foi filtrado e lavado com n-pentano (20 ml) para obter 0,55 g (55% de rendimento) do composto titular. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+) m/z 303 [M+H] $^+$

### INTERMEDIÁRIO 2

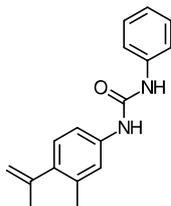
[00283] 1-[3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil]-3-fenilureia



[00284] A um RBF, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, 3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina (comercialmente disponível, 0,33 g, 1,7 mmol) e TEA (0,36 ml, 2,6 mmol) em DCM (3,3 ml) foram adicionados e a mistura foi resfriada até 0 °C. Isocianato de fenila (0,20 g, 1,7 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse lentamente 25 °C e fosse agitada por 2 h. O precipitado sólido obtido foi filtrado e lavado com n-pentano (30 ml) para render 0,390 g (72% de rendimento) do composto titular. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 4H), 6,96 – 6,92 (m, 2H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,63-1,51 (m, 6H). MS (ES+) m/z 310 [M+H] $^+$

### INTERMEDIÁRIO 3

[00285] 1-[3-metil-4-(prop-1-en-2-il)fenil]-3-fenilureia



[00286] Em um frasco de micro-ondas anteriormente equipado com um

agitador magnético e balão de argon foi adicionado 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-fenilureia (comercialmente disponível, 1,00 g, 3,2 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potássio (0,58 g, 3,9 mmol) e TEA (1,38 ml, 9,8 mmol) em álcool isopropílico (10 ml) e H<sub>2</sub>O (10 ml) em RT. A mistura de reação foi purgada com gás de argon por 15 min e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,13 g, 0,1 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 85 °C por 3 h. A mistura de reação foi filtrada através de leito de celite e lavada com acetato de etila (50 ml). Água (10 ml) foi adicionada ao filtrado e o produto foi extraído com acetato de etila (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia combi flash com o uso de 10% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 0,700 g (80% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); MS (ES+) m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>

#### INTERMEDIÁRIO 4

[00287] 1-[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]-3-fenilureia

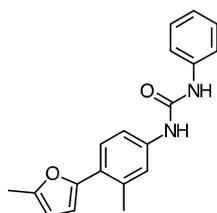


[00288] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 1-[3-metil-4-(prop-1-en-2-il)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 3, 0,66 g, 8 mmol) e Etanol (13,2 ml). Pd/C (10%, 50% úmido, 0,06 g) foi adicionado à solução agitada sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada por 5 h sob atmosfera de H<sub>2</sub> (gás). A mistura de reação foi filtrada através de leito de celite e lavada com acetato de etila. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 0,620 g (93% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,61 (s,

1H), 8,48 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 269 [M+H]<sup>+</sup>

### INTERMEDIÁRIO 5

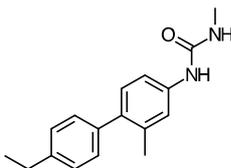
[00289] 1-[3-metil-4-(5-metilfuran-2-il)fenil]-3-fenilureia



[00290] Em um frasco de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de argônio foi adicionado 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-fenilureia (comercialmente disponível, 0,50 g, 1,6 mmol) e éster pinacol de ácido 5-metil-2-furanborônico (1,36 g, 6,5 mmol) em acetato de etila (20 ml) em temperatura ambiente. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aquoso, 2 M, 12,5 ml) foi adicionado gota-a-gota e a mistura de reação foi purgada com gás de argônio por 15 min. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,13 g, 0,1 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 70 °C por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite e lavada com acetato de etila (50 ml) e a água de filtrado (25 ml) foi adicionada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com quantidade adicional de acetato de etila (2 x 25 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (25 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia combi flash com o uso de 20% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 0,450 g (89% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,71 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); MS (ES+) m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>

### INTERMEDIÁRIO 6

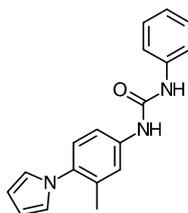
[00291] 1-(4'-etil-2-metilbifenil-4-il)-3-metilureia



[00292] 4'-etil-2-metilbifenil-4-amina (comercialmente disponível, 0,54 g, 2,5 mmol) e TEA (0,71 ml, 5,1 mmol) em DCM (10,8 ml) foram adicionados em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, e resfriado até 0 °C. Cloreto de metilaminoformila (0,28 g, 3 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação alcançasse 25 °C e fosse agitada por 16 h. Os precipitados sólidos obtidos foram filtrados e lavados com n-pentano (20 ml) para render 0,8 g (rendimento quantitativo) do composto titular. MS (ES+) m/z 269 [M+H]<sup>+</sup>

#### INTERMEDIÁRIO 7

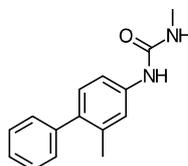
[00293] 1-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-3-fenilureia



[00294] 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)-anilina (comercialmente disponível, 1,00 g, 5,8 mmol) e TEA (1,63 ml, 11,6 mmol) em DCM (10 ml) foram adicionados em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, e a mistura foi resfriada até 0 °C. Isocianato de fenila (0,69 g, 5,8 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação alcançasse 25 °C gradualmente e fosse agitada por 2 h. Os precipitados sólidos obtidos foram filtrados e lavados com n-pentano (30 ml) para render 1,0 g (59% de rendimento) do composto titular. MS (ES+) m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>

#### INTERMEDIÁRIO 8

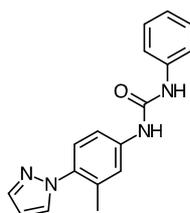
[00295] 1-metil-3-(2-metilbifenil-4-il)ureia



[00296] Em um RBF, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionado 2-metilbifenil-4-amina (comercialmente disponível, 0,50 g, 2,7 mmol) e TEA (0,76 ml, 5,4 mmol) em DCM (10,0 ml) e a mistura foi resfriada até 0 °C. Cloreto de metilaminoformila (0,30 g, 3,2 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse 25 °C e fosse agitada por 16 h. Os precipitados sólidos obtidos foram filtrados e lavados com n-pentano (20 ml) para render 0,75 g do composto titular que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional.

### INTERMEDIÁRIO 9

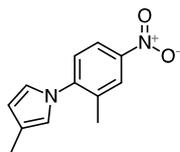
[00297] 3-[3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1-fenilureia



[00298] A um RBF, anteriormente equipado com um agitador magnético e borbulhador de nitrogênio, 3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina (0,8 g, 4,61 mmol, comercialmente disponível) em DCM (8,0 ml) foi adicionada. A mistura foi resfriada até 0 °C e trietilamina (0,64 ml, 4,61 mmol) foi adicionada seguida pela adição de Isocianato de fenila (0,55 g, 4,61 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 45 min. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água com gelo (30 ml) e o produto foi extraído com DCM (3 x 40 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna com o uso de Hexanos: acetato de etila como um eluente com o uso de gel de sílica de 60 a 120 mesh para render 0,6 g (44%) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 4H), 7,27-7,25 (m, 3H), 7,00 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,15 (s, 1H). MS (ES+) m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>

### INTERMEDIÁRIO 10

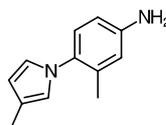
[00299] 3-metil-1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirrol



[00300] Em um RBF, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi obtido 3-metil-1H-pirrol (1,17 g, 14,5 mmol) em DMSO (15 ml) e o mesmo foi resfriado até 0 °C. Para isso, terc-butoxido de potássio (1,62 g, 14,5 mmol) foi adicionado de porção em porção na mistura e a mesma foi agitada por 1 h. 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzeno (1,50 g, 9,7 mmol) foi adicionado gota-a-gota na mistura e a mistura de reação foi agitada e permitiu-se que a mesma chegasse em temperatura ambiente e fosse agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água com gelo (50 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 1,4 g (66%) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,250 (s, 1H), δ 8,099 (d, J=8,4, 1H), δ 7,459 (d, J=8,8, 1H), δ 6,971 (s, 1H), δ 6,843 (s, 1H), δ 6,135 (s, 1H), δ 2,378 (s, 3H), δ 2,081 (s, 3H).

### INTERMEDIÁRIO 11

[00301] 3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)anilina

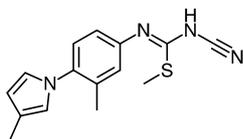


[00302] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foram obtidos 3-metil-1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirrol (Intermediário 10 (1,4 g, 6,47 mmol) e Metanol (21 ml). À solução 10% de Pd/C (50% úmido, 0,34 g) foi adicionado sob nitrogênio e a mistura de reação foi agitada por 6 h sob borbulha de H<sub>2</sub> (gás). A mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite e o leito foi lavado com Metanol e filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1,0 g (82%) do

composto titular. MS (ES+) m/z 187 [M+H]<sup>+</sup>

### INTERMEDIÁRIO 12

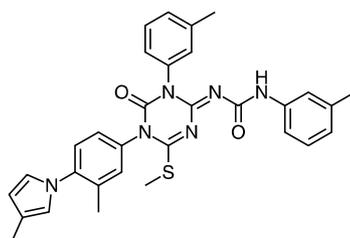
[00303] N-ciano-N'-[3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)fenil]  
(metilsulfanil)metanimidamida



[00304] Em um tubo vedado anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)anilina (Intermediário 11, 0,50 g, 2,68 mmol) em Etanol (7,5 ml). N-cianoditioiminocarbonato de dimetila (0,39 g, 2,68 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até 80 °C por 2 dias. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna flash com o uso de 30% de EtOAc em Hexanos como um eluente para obter 0,35 g (45%) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,181 (s, 1H), 7,401 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0, 1H), 7,228 (d, J = 8,4, 1H), 6,817 (s, 1H), 6,699 (s, 1H), 6,047 (s, 1H), 2,714 (s, 3H), 2,188 (s, 3H), 2,072 (s, 3H). MS (ES+) m/z 285 [M+H]<sup>+</sup>

### INTERMEDIÁRIO 13

[00305] 3-[5-[3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)fenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia

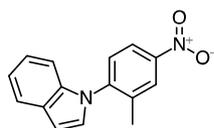


[00306] Em um RBF de 25 ml anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-metil-fenilisocianato (0,327 g, 2,46 mmol) e N-ciano-N'-[3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-

il)fenil](metilsulfanil)metanimidamida (Intermediário 12, 0,350 g, 1,23 mmol) em DCM (3,5 ml). À mistura de reação, trietilamina (1,75 ml) foi adicionada seguida pela adição de CDI (1,1'-carbonildiimidazol, 0,598, 3,69 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml) e extraída com DCM (2 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 0,450 g de composto titular bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ES+) m/z 551 [M+H]<sup>+</sup>

#### INTERMEDIÁRIO 14

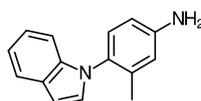
[00307] 1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-indol



[00308] Em um tubo vedado, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 1H-indol (3,7 g, 32,2 mmol) em DMF (30 ml) em temperatura ambiente e a isso K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,3 g, 96,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 min em temperatura ambiente. 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzeno (5,0 g, 32,2 mmol) em DMF (20 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 16 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água com gelo (50 ml) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para 5,2 g (63%) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,19 -7,08 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,2 (s, 3H).

#### INTERMEDIÁRIO 15

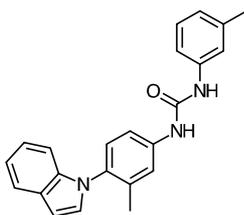
[00309] 4-(1H-indol-1-il)-3-metil-anilina



[00310] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-indol (Intermediário 14, 5,2 g, 20,6 mmol) em Metanol (50 ml). À mistura 10% de Pd/C (50% úmido, 0,52 g) foi adicionado sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A suspensão foi agitada por 3 h sob borbulha de H<sub>2</sub> (gás). A mistura de reação foi filtrada através de leito de celite lavada com metanol e filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 3,5 g (76%) do composto titular que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,92 (t, J = 8,4, 2H), 6,57-6,51 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 1,78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 223 [M+H]<sup>+</sup>

#### INTERMEDIÁRIO 16

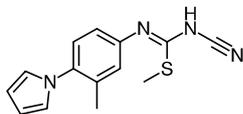
[00311] 3-[4-(1H-indol-1-il)-3-metilfenil]-1-(3-metilfenil)ureia



[00312] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 4-(1H-indol-1-il)-3-metilanilina (Intermediário 15, 0,50 g, 2,24 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,567, 6,75 mmol) e DMF (5,0 ml). A mistura foi resfriada até 0 °C, e 3-metil-fenilisocianato foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2 h a 0 °C. Permitiu-se que a mistura de reação alcançasse a temperatura ambiente e fosse agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (20 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através da cromatografia de coluna com o uso de gel de sílica (60 a 120 mesh) e 30% de acetato de etila em hexanos como um eluente para obter 0,53 g (66%) do composto titular. MS (ES+) m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>

INTERMEDIÁRIO 17

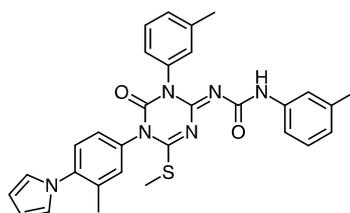
[00313] N-ciano-N'-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil](metilsulfanil)metanimidamida



[00314] Em um tubo vedado anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)-anilina (comercialmente disponível, 1,5 g, 8,70 mmol) em Etanol (22,5 ml). N-cianoditioiminocarbonato de dimetila (1,27, 8,70 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até 78 °C por 2 dias. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna com o uso de 20% de EtOAc em Hexano como um eluente para obter 1,0 g (42%) do composto titular. MS (ES+) m/z 271 [M+H]<sup>+</sup>

INTERMEDIÁRIO 18

[00315] 3-[5-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia

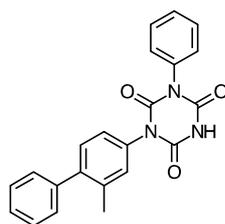


[00316] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido N-ciano-N'-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil](metilsulfanil)metanimidamida (Intermediário 17, 0,90 g, 3,33 mmol) e isocianato de 3-metil-fenila (0,88 g, 6,66 mmol) em DCM (9,0 ml). À mistura de reação, trietilamina (4,5 ml) foi adicionada seguida pela adição de CDI (1,1'-carbonildi-imidazol, 1,62 g, 9,99 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (30 ml) e extraída com DCM (2 x 50 ml). A camada

orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida para obter 0,9 g do composto titular bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ES+) m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>

### EXEMPLO 1

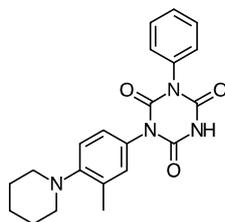
[00317] 1-{2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il}-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00318] Em um frasco de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético, 1-(2-metilbifenil-4-il)-3-fenilureia (intermediário 1, 0,30 g, 0,9 mmol) e bromobenzeno (6,0 ml) foram adicionados. A solução foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,45 g, 3,9 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e, então, fosse aquecida em 150 °C por 2 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado com o uso de RP-HPLC preparatória (acetonitrila (40 a 100%) em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,035 g (9,5% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,05 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 5H), 7,42 – 7,37 (m, 5H), 7,33-7,28 (m, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (ES-) m/z 370 [M-H]<sup>-</sup>.

### EXEMPLO 2

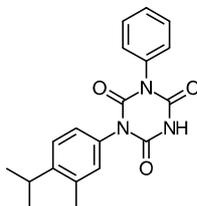
[00319] 1-[3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00320] 1-[3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 2, 0,35 g, 1,1 mmol) em bromobenzeno (3,5 ml) foi adicionado a um tubo de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio. A solução foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,52 g, 4,5 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e, então, fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado com o uso de RP-HPLC preparatória (15 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,010 g (2,3% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 5H), 7,15 – 7,01 (m, 3H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,66-1,54 (m, 6H); MS (ES-) m/z 377 [M-H]<sup>-</sup>.

### EXEMPLO 3

[00321] 1-[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

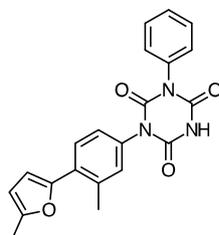


[00322] Em um frasco de micro-ondas, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionado 1-[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 4, 0,30 g, 1,1 mmol) em bromobenzeno (6 ml). A solução foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,51 g, 4,4 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (30 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,028 g (7% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,98 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 6H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,32 (s,

3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES-) m/z 336 [M-H]<sup>-</sup>.

#### EXEMPLO 4

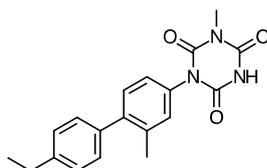
[00323] 1-[3-metil-4-(5-metilfuran-2-il)fenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00324] 1-[3-metil-4-(5-metilfuran-2-il)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 5, 0,40 g, 1,3 mmol) em bromobenzeno (8,0 ml) foi adicionado a um tubo de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio. A solução foi resfriada até 0 °C e à mesma isocianato de etoxi-carbonila (0,60 g, 5,2 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (20 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,022 g (4,5% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,04 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS (ES-) m/z 374 [M-H]<sup>-</sup>.

#### EXEMPLO 5

[00325] 1-{4'-etil-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il}-3-metil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

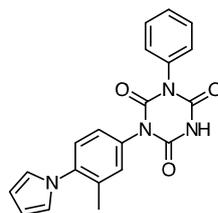


[00326] 1-(4'-etil-2-metilbifenil-4-il)-3-metilureia (Intermediário 6, 0,30 g, 1,1 mmol) em bromobenzeno (3,0 ml) foi adicionado a um tubo de

micro-ondas, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, e resfriado até 0 °C. Isocianato de etoxi-carbonila (0,51 g, 4,4 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (30 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,035 g (9% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,87 (s, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 7H), 3,17 (s, 3H), 2,68 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 336 [M-H]<sup>-</sup>

#### EXEMPLO 6

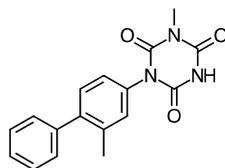
[00327] 1-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00328] 1-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-3-fenilureia (Intermediário 7, 0,60 g, 2,0 mmol) em bromobenzeno (6,0 ml) foi adicionado a um tubo de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio. A solução foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,94 g, 8,2 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (25 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido trifluoroacético]) para render 0,004 g (0,5% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (s, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 8H), 7,03 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES-) m/z 359 [M-H]<sup>-</sup>

#### EXEMPLO 7

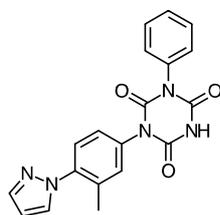
[00329] 1-metil-3-{2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il}-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00330] Em um tubo de micro-ondas, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio, foi adicionado 1-metil-3-(2-metilbifenil-4-il)ureia (Intermediário 8, 0,30 g, 1,2 mmol) em bromobenzeno (3,0 ml). A solução foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,45 g, 4,9 mmol) foi adicionado. Permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e fosse aquecida em 150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (30 a 100% de acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,016 g (4% de rendimento) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,90 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,31 – 7,21(m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (ES-) m/z 308 [M-H]<sup>-</sup>

### EXEMPLO 8

[00331] 1-[3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-fenil-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona

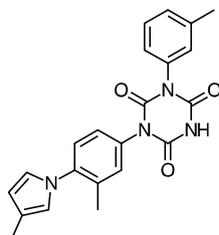


[00332] Em um frasco de micro-ondas de 30 ml, anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi adicionado 3-[3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1-fenilureia (Intermediário 9, 0,3 g, 1,02 mmol) em bromobenzeno (3,0 ml). A mistura foi resfriada até 0 °C e isocianato de etoxi-carbonila (0,47 g, 4,10 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante alcançasse temperatura ambiente e, então, fosse aquecida a

150 °C por 3 h em um sintetizador de micro-ondas Anton paar 300. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o produto bruto que foi purificado através de RP-HPLC preparatória (50 a 100% de MeOH em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,032 g (8% de rendimento) do composto titular. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,11 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 8H), 6,54 (s, 1H), 2,25 (s, 1H). MS (ES-) m/z 360 [M-H]<sup>-</sup>

### EXEMPLO 9

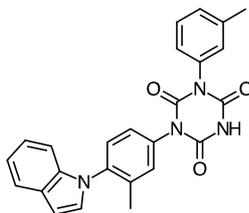
[00333] 1-[3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)fenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00334] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-[5-[3-metil-4-(3-metil-1H-pirrol-1-il)fenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 13, 0,450 g, 0,81 mmol) em 1,4-dioxano (1,35 ml). À solução 2 M de solução de HCl (2,7 ml) aquosa foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida até 100 °C e agitada por 2 h. Permitiu-se que a mistura de reação alcançasse a temperatura ambiente e fosse arrefecida bruscamente com água gelada com gelo (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (30 a 100% de Acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,031 g do composto titular. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,03 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); MS (ES-) m/z 387

[M-H]<sup>-</sup>**EXEMPLO 10**

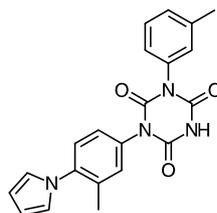
[00335] 1-[4-(1H-indol-1-il)-3-metilfenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00336] Em um frasco de micro-ondas anteriormente equipado com um agitador magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-[4-(1H-indol-1-il)-3-metilfenil]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 16, 0,3 g, 0,845 mmol) em Bromobenzeno (3 ml) e a mistura foi resfriada até 0 °C. Isocianato de etoxi-carbonila (0,388 g, 3,38 mmol) foi adicionado e permitiu-se que a mistura de reação resultante para alcançar 25 °C e fosse aquecida a 150 °C por 3 h em sintetizador de micro-ondas Anton par 300. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter produto bruto que foi purificado através da RP-HPLC preparatória (20 a 100% de Acetonitrila em água [5 mM de bicarbonato de amônia + 0,1% de NH<sub>3</sub>]) para render 0,015 g, (4%) do composto titular. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,25 -7,10 (m, 5H), 7,00 (d, J = 7,6, 1H), 6,69 (d, J = 2,4, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); MS (ES<sup>-</sup>) m/z 423 [M-H]<sup>-</sup>

**EXEMPLO 11**

[00337] 1-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona



[00338] Em um RBF anteriormente equipado com um agitador

magnético e balão de nitrogênio foi obtido 3-[5-[3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetra-hidro-1,3,5-triazin-2-ilideno]-1-(3-metilfenil)ureia (Intermediário 18, 0,8 g, 1,49 mmol) em 1,4-dioxano (2,4 ml). À solução 2 M de solução de HCl (4,8 ml) aquosa foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida até 100 °C e agitada por 2 h. Permitiu-se que a mistura de reação alcançasse a temperatura ambiente e fosse arrefecida bruscamente com água gelada com gelo (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida.

[00339] O produto bruto foi purificado através de RP-HPLC preparatória (20 a 100% de Acetonitrila em água [0,1% de ácido fórmico]) para render 0,117 g do composto titular. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,05 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,24 (d,  $J = 7,60$  Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (ES-)  $m/z$  373 [M-H] $^-$

## EXEMPLOS BIOLÓGICOS

### ENSAIO IN VITRO

[00340] Um exame com base em célula de alta produtividade foi usado para identificar moduladores positivos de TrkA e TrkB. O exame envolve o uso de ensaio com base em célula que superexpressa TrkA ou TrkB. O propósito do ensaio é identificar compostos que modulam sinalização de neurotrofina (Forsell et al 2012). O ensaio pode ser usado em modo de inibidor com o uso de uma alta concentração de ligante, em modo de modulador com o uso de uma concentração de intermediário e em modo de agonista com o uso de uma baixa concentração de ligante.

[00341] O ensaio usa técnica de Complementação de Fragmento de Enzima (EFC), que é um ensaio com base em proximidade. Brevemente, células usadas nesse ensaio superexpressam proteínas de fusão, isto é, o receptor, que pode ser de TrkA ou TrkB, fundido a um pequeno peptídeo de beta-galactosidase e uma proteína adaptadora, isto é, SHC1 (ou qualquer outra

proteína de adaptador de Trk) fundida à maior parte de beta-galactosidase. Ligante que se liga ao receptor induz fosforilação do domínio intracelular e, portanto, recrutamento da proteína adaptadora para o receptor. A proximidade entre o pequeno peptídeo de ativação no receptor e a maior parte de beta-galactosidase na proteína adaptadora resulta em uma enzima beta-galactosidase ativa. A ativação do receptor é quantificada medindo-se a quantidade de beta-galactosidase ativa através de sua conversão de um substrato não luminescente em um produto luminescente.

[00342] Células U2OS, que superexpressam TrkA ou TrkB, são colocadas em placas de 96 ou 384 poços e incubadas de um dia para o outro. No dia seguinte, o composto de teste foi pré-misturado com ligante (NGF) e a mistura de ligante e composto é, então, adicionada à células para render uma concentração de ligante final de 10 ng/ml. Após 3 horas de incubação em temperatura ambiente, a incubação é interrompida pela adição de uma mistura de substrato de beta-galactosidase que contém detergentes. A mistura de substrato é incubada por 60 minutos em temperatura ambiente. A luminescência é lida depois disso através do uso de um leitor de placa.

## RESULTADOS

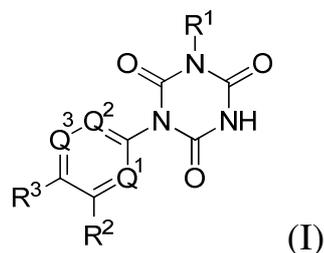
[00343] Dados desses ensaios para compostos representativos são mostrados na Tabela abaixo. A potência é expressa como EC50 ( $\mu\text{M}$ ) para os receptores individuais. Os dados indicam que se espera que os compostos da invenção tenham propriedades terapêuticas úteis.

Exemplo	TrkA	TrkB
1	0,18	0,09
2	1,05	1,27
3	7,05	7,9
4	6,77	2,08
5	7,2	3,0
6	0,24	0,25
7	6,71	20,6
8	5,56	6,22

Exemplo	TrkA	TrkB
11	0,10	0,07

REIVINDICAÇÕES

## 1. Composto da fórmula I



caracterizado pelo fato de que

R<sup>1</sup> representa metila; fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionado a partir de halogênio, -CN, -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -NR<sup>a3</sup>R<sup>a4</sup>, um grupo heteroarila com 5 membros, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou metilenodióxi, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halogênio, -CN, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou fenila, em que os últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro;

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

R<sup>4</sup> representa H, halogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou C<sub>1-4</sub> alcóxi-C<sub>1-4</sub> alquila, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro;

R<sup>2</sup> representa halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila ou C<sub>1-6</sub> alcóxi, sendo que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro, =O, hidróxi, -NR<sup>a5</sup>R<sup>a6</sup> ou C<sub>1-2</sub> alcóxi;

R<sup>3</sup> representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos G<sup>1</sup>; um grupo heteroarila com 5 a 10 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos G<sup>2</sup>; dentre os quais cada dois grupos são opcionalmente ligados ao anel que contém Q<sup>1</sup> a Q<sup>3</sup> por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 10 membros opcionalmente

substituídos por um ou mais grupos  $G^3$ ;  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alquenila,  $C_{1-6}$  alquinila,  $C_{1-6}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-6} \text{ alquil})(C_{1-6} \text{ alquila})$ , sendo que os últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^4$ ;

$G^1$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-NR^{a7}R^{a8}$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro;

$G^2$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-NR^{a9}R^{a10}$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, dentre os quais cada dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados a partir de halo,  $-CN$ ,  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $C_{1-2}$  alcóxi- $C_{1-2}$  alquila;

$G^3$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, em que cada um dos dois últimos grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, dentre os quais cada dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo,  $-CN$ ,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi; e

$G^4$  representa halogênio,  $=O$ , hidróxi ou  $C_{1-2}$  alcóxi;

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

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

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

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

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  representa metila; fenila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de fluoro, cloro, bromo,  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi e metilenodióxi, em que os últimos três grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro; tiofenila, tiazolila, pirazolila, piridinila, benzofuranila ou indolila, dentre os que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de  $C_{1-2}$  alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi e fenila, dentre os quais cada um pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro; benzofuranila ou indolila.

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

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  representa fenila ou tolila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  representa metila ou fenila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  representa halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila ou  $C_{1-6}$  alcóxi, sendo que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro,  $=O$ , hidróxi,  $-N(C_{1-2} \text{alquil})_2$  ou  $C_{1-2}$  alcóxi.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 7, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  representa cloro, bromo,  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, sendo que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais fluoro, =O, hidróxi, -NMe<sub>2</sub> ou grupos metóxi.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos fluoro.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  representa metila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais  $G^1$  grupos; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^2$ ; dentre os quais cada dois grupos são ligados opcionalmente ao anel que contém  $Q^1$  a  $Q^3$  por meio de um grupo etinileno; um grupo heterociclila com 4 a 7 membros opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  $G^3$ ;  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alquenila,  $C_{1-4}$  alquinila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou -N( $C_{1-4}$  alquil)( $C_{1-4}$  alquila), sendo que os últimos cinco grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais  $G^4$  grupos, em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são de acordo com a reivindicação 1.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionados a partir de pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiofenil furanila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila, azaindolila e azabenzofuranila, dentre os quais cada grupo heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila selecionado a partir de azetidina, piperidina, piperizina, morfolinila, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina e imidazolinila,

dentre os quais cada grupo heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais  $G_3$  grupos; ou  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G_4$ , em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são de acordo com a reivindicação 1.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ; um grupo heteroarila com 5 membros selecionados a partir de pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila e furanila, dentre os quais cada grupo heteroarila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^2$ ; um grupo heterociclila selecionado a partir de azetidínila, piperidínila, piperizinila, morfolínila, pirrolidínila, pirazolidínila, imidazolidínila e imidazolinila dentre os quais cada grupo heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^3$ ; ou  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituídos por um ou mais  $G^4$  grupos, em que os grupos  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  e  $G^4$  são de acordo com a reivindicação 1.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionados a partir de pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tiofenila, furanila e indolila, dentre os quais cada grupo heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são de acordo com a reivindicação 1.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa fenila opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $G^1$ ; ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionados a partir de pirrolila, pirazolila, furanila e indolila, dentre os quais cada grupo heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^1$  e  $G^2$  são de acordo com a reivindicação 1.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado

pelo fato de que  $R^3$  representa um grupo heteroarila com 5 a 9 membros selecionados a partir de pirrolila, pirazolila, furanila e indolila, dentre os quais cada grupo heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são de acordo com a reivindicação 1.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa pirrolila ou indolila dentre os quais cada um é opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $G^2$ , em que os grupos  $G^2$  são de acordo com a reivindicação 1.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que  $G^1$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4} \text{ alquil})(C_{1-4} \text{ alquila})$ , em que cada um dentre os últimos três grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos fluoro.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou 18, caracterizado pelo fato de que  $G^1$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, em que cada um dentre os dois últimos grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que  $G^1$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais fluoro grupo.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que  $G^2$  representa halogênio; hidróxi; ciano; ou  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-4} \text{ alquil})(C_{1-4} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 9 membros, dentre os quais cada dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de halo,  $-CN$ ,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que  $G^2$  representa fluoro; cloro; bromo;  $C_{1-2}$

alquila,  $C_{1-2}$  alcóxi ou  $-N(C_{1-2} \text{ alquil})(C_{1-2} \text{ alquila})$ , em que cada um dos últimos três grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, dentre os quais cada dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir dos grupos fluoro, cloro, metila ou metóxi.

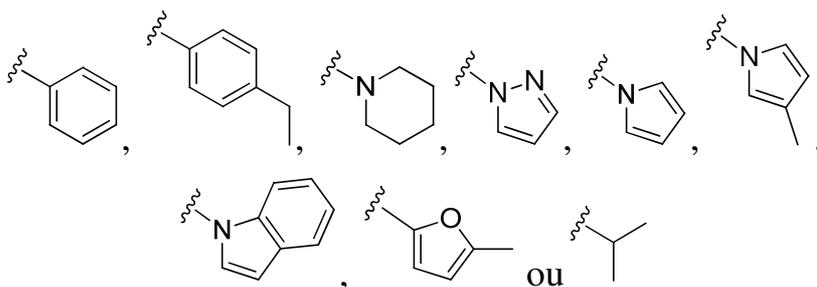
23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que  $G^2$  representa  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que  $G^3$  representa fluoro; cloro; bromo;  $=O$ ;  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, em que cada um dos últimos dois grupos é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro; ou fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros, dentre os quais cada dois grupos é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados a partir de grupos fluoro, cloro, metila ou metóxi.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que  $G^3$  representa  $=O$  ou  $C_{1-2}$  alquila opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro.

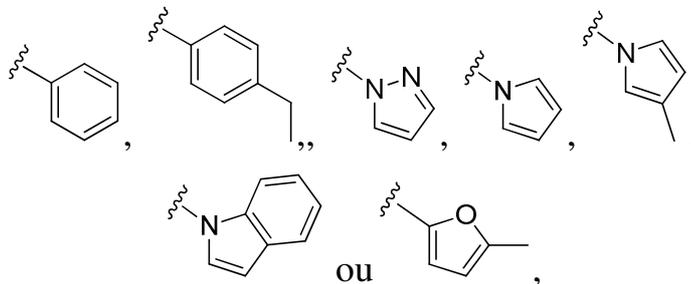
26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que  $G^4$  representa fluoro, cloro, bromo ou um grupo  $C_{1-2}$  alcóxi, em que o grupo  $C_{1-2}$  alcóxi é opcionalmente substituído um ou mais grupos fluoro.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa



em que  $\text{~}$  indica o ponto de fixação ao anel fenila.

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa:



em que  $\text{~}$  indica o ponto de fixação ao anel fenila.

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que um dentre  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representa -N- e os outros representam -C( $R^4$ )-.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que  $Q^1$ ,  $Q^2$  e  $Q^3$  representam, cada um, -C( $R^4$ )-.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  representa H, halogênio,  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi, sendo que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que cada grupo  $R^4$  representa independentemente H, cloro, bromo,  $C_{1-2}$  alquila ou  $C_{1-2}$  alcóxi, sendo que os dois últimos grupos são opcionalmente substituídos um ou mais grupos fluoro.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que cada  $R^4$  grupo representa H.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$ ,  $R^{a7}$ ,  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$  e  $R^{a10}$  representam, cada um independentemente, H ou  $C_{1-2}$  alquila, que os

grupos C<sub>1-2</sub> alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos fluoro.

35. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ou composição de acordo com a reivindicação 35 caracterizada pelo fato de que se destina ao uso em medicina.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que se destina ao uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

38. Método de tratamento e/ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente com necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35.

39. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que ocorre na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos.

40. Composto para uso, método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, caracterizado pelo fato de que a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir de doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor, síndrome de Rett, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios parkinsonianos, distúrbios em que o aumento da regeneração do nervo é benéfico, tais como doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, derrame, hipóxia, isquemia, lesão cerebral incluindo lesão cerebral traumática, comprometimento cognitivo leve, distúrbios demenciais, incluindo demência de origem vascular e degenerativa mista, demência pré-senil, demência senil e demência associada à doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal e disfunção cognitiva na esquizofrenia, obesidade, diabetes e síndrome metabólica, neuropatia diabética, incluindo doenças associadas, como osteoporose, doenças dolorosas do tecido conjuntivo e rupturas de tendão, doença de Charcot Marie Tooth e suas variantes, transplante de nervo e complicações do mesmo, doença do neurônio motor, lesão de nervo periférico, perda auditiva congênita ou adquirida ou por trauma, cegueira e doenças oculares posteriores, doenças oculares anteriores, depressão, obesidade, síndrome metabólica, dor, depressão, esquizofrenia, ansiedade e constipação, incluindo constipação na doença de Parkinson, constipação de trânsito lento e constipação induzida por opioides.

41. Composto para uso, método ou uso de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, outras doenças parkinsonianas, outras tauopatias, demência de

corpos de Lewy, doença de motoneurona, doença de Pick, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

42. Composto para uso, método ou uso de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de fatores tróficos é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Parkinson, disfunção cognitiva, depressão, neuropatia diabética, constipação e síndrome de Rett.

43. Composto para uso, método ou uso de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos é doença de Alzheimer.

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

(I) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(II) um ou mais outro agente terapêutico que é útil no tratamento ou na prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos,

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

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

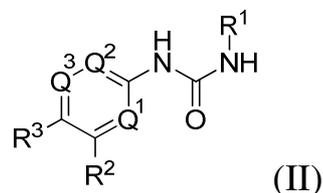
(a) uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, formulado em mistura por adição com um excipiente farmacologicamente aceitável; e

(b) uma composição farmacêutica que compreende um ou

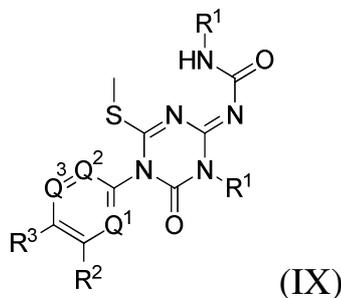
mais outro agente terapêutico que é útil no tratamento ou na prevenção de uma doença caracterizada pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, formulados em mistura por adição com um excipiente farmacologicamente aceitável,

em que os componentes (a) e (b) são fornecidos, cada um, em uma forma que é adequada para a administração combinados entre si.

46. Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, incluindo um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula II,



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> e Q<sup>3</sup> são de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, com isocianato de etoxicarbonila; ou a etapa de reagir um composto da fórmula IX



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> e Q<sup>3</sup> estão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, na presença de um ácido adequado.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE UMA DOENÇA, USO DE UM COMPOSTO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, KIT DE PARTES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

Trata-se de um composto da fórmula I, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> e Q<sup>3</sup> são conforme definido no presente documento, sendo que esses compostos são úteis no tratamento contra doenças caracterizadas pela sinalização prejudicada de neurotrofinas e/ou outros fatores tróficos, tais como doença de Alzheimer e semelhantes.

