



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

(11) BR 112014025251-3 B1



(22) Data do Depósito: 11/04/2013

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: USO DE UM ATIVADOR DE TROPONINA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO

(51) Int.Cl.: C12N 5/00.

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2012 US 61/623,003; 11/12/2012 US 61/735,809; 14/05/2012 US 61/646,842; 24/08/2012 US 61/693,061.

(73) Titular(es): FADY MALIK; JEFFREY R. JASPER; ADAM KENNEDY; DARREN HWEE; CYTOKINETICS, INC..

(72) Inventor(es): FADY MALIK; JEFFREY R. JASPER; ADAM KENNEDY; DARREN HWEE.

(86) Pedido PCT: PCT US2013036114 de 11/04/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/155262 de 17/10/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/10/2014

(57) Resumo: USO DE UM ATIVADOR DE TROPONINA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO . Trata-se de compostos, composições e métodos para aperfeiçoar a resistência à fadiga de músculo esquelético que compreendem administrar uma quantidade efetiva de um ativador de troponina de músculo esquelético. Trata -se, ainda, de métodos para aperfeiçoar a resistência à fadiga, aperfeiçoar a estamina física, ou reduzir a intolerância a exercício em um indivíduo que sofre de uma afecção associada à fadiga ou fraqueza muscular, tal como a insuficiência cardíaca.

"USO DE UM ATIVADOR DE TROPONINA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO"

[0001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido n° U.S. 61/623.003, depositado em 11/4/2012, n° U.S. 61/646.842, depositado em 14/05/2012, n° 61/693.061, depositado em 24/08/2012 e n° 61/735.809, depositado em 11/12/2012, cada um dos quais é incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0002] A Fadiga muscular é normalmente definida como um declínio reversível de produção de força durante atividade. A Fadiga muscular consiste em uma interação complexa entre fadiga central e periférica. A extensão da fadiga muscular periférica é dependente de diversos fatores, incluindo tipo de fibra muscular e frequência de estímulo. A força tetânica normalmente declina uma pequena quantidade logo após o estímulo muscular começar, então, a força declina lentamente e, por fim, há um rápido declínio a uma fração de força inicial. Em diversos estudos humanos, a fadiga parece ser somente parcialmente influenciada por potenciais de ação inadequados ou ativação de sensor de voltagem inadequada do retículo sarcoplasmático (SR), mas em vez disso, devido a mudanças metabólicas dentro das fibras musculares que alteram a função contrátil. Desse modo, durante a função muscular aumentada, a temperatura muscular se eleva, o pH intracelular cai, as concentrações de ADP e fosfato inorgânico (Pi) se elevam devido à decomposição de ATP e creatina fosfato, e as concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS) se elevam. Cada um desses fatores diminui a tensão estimulada por músculo esquelético de espasmo

rápido, velocidade de contração e potência.

[0003] Pi Intracelular e prótons (H^+) inibem diretamente a força de ponte cruzada muscular e, de modo mais importante, deslocam a relação força-pCa para a direita. A relação força-pCa diminuída significa que maiores concentrações de Ca^{2+} intracelular livre são exigidas para extrair uma determinada tensão. ROS elevado também reduz sensibilidade a Ca^{2+} de miofibrilas musculares esqueléticas rápidas e desempenha uma função no fenômeno de fadiga. Durante o início de contração muscular, a concentração de Ca^{2+} permanece alta e a força de pico não é alterada pela sensibilidade de cálcio reduzida. À medida que a contração muscular continua, transientes de Ca^{2+} caem e, por causa da sensibilidade a Ca^{2+} diminuída induzida por Pi e H^+ (e, possivelmente, ROS), a força declina. Esse é o fenômeno de fadiga periférica. (Allen D.G. et al. *Physiol Rev* 88: 287-332, 2008; Fitts, *J Appl Physiol* 104:551-558, 2008; Allen, *Appl Physiol*. 2011 Aug;111(2):358 a 366).

[0004] Além de fadiga periférica que envolve mudanças em ou distal à junção neuromuscular descrita acima, a fadiga muscular também pode ser influenciada pela fadiga central (S. C. Gandevia, *Physiol. Rev.*, 81: 1726-1788, 2001). A fadiga central pode ser descrita como uma redução progressiva na ativação voluntária de músculo durante exercício e envolve uma sensação consciente de fadiga e percepção de esforço. Essa percepção de esforço tem sido associada com vários sinais somatossensoriais, estado emocional, desconforto, dor, estresse térmico e sede (Noakes et al. *Br J Sports Med*. Agosto; 38(4): 511 a 514, 2004, J.W. Williamson, *Exp Physiol* 95: 1043 a 1048, 2010).

Esse mecanismo integrado trabalha para preservar a integridade do sistema iniciando a fadiga muscular através de inibição de recrutamento muscular e, como resultado, resistência voluntária máxima pode estar abaixo da verdadeira força muscular máxima. A alteração no esforço observada, conforme é possível, na presença de um ativador de troponina esquelético, pode mitigar fadiga.

[0005] Os meios para diminuir a fadiga em determinadas situações têm potencial terapêutico, especialmente em uma variedade de contextos de doença, incluindo insuficiência cardíaca. A função muscular pode se tornar comprometida mediante doença através de muitos mecanismos. Conseqüentemente, há uma necessidade para o desenvolvimento de novos compostos que modulam a contratilidade muscular esquelética e de novos métodos para aperfeiçoar resistência à fadiga muscular esquelética.

SUMÁRIO

[0006] São fornecidos compostos, composições e métodos para aperfeiçoar a resistência à fadiga muscular esquelética. Em algumas modalidades, o método compreende administrar em um indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, a fadiga muscular esquelética é selecionada a partir da fadiga central, fadiga periférica e uma combinação das mesmas. Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético é um rápido ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, o indivíduo está sofrendo de uma afecção selecionada a partir de doença arterial periférica, claudicação e isquemia muscular.

[0007] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar estâmina física ou reduzir intolerância a exercício em um indivíduo, que compreendem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético.

[0008] Também são fornecidos métodos de aperfeiçoar a resistência à fadiga em um músculo esquelético, que compreendem fazer com que o músculo esquelético entre em contato com um ativador de troponina de músculo esquelético, em que o ativador de troponina de músculo esquelético aumenta a tensão submaximal no músculo esquelético.

[0009] Também são fornecidos métodos de aperfeiçoar a resistência à fadiga em um músculo esquelético, que compreendem fazer com que o músculo esquelético entre em contato com um ativador de troponina de músculo esquelético, em que o ativador de troponina de músculo esquelético reduz o cálcio intracelular exigido pelo músculo esquelético para gerar força.

[0010] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar a resistência à fadiga em um paciente que sofre de insuficiência cardíaca, que compreendem administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, o método compreende administrar em um indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético é um rápido ativador de troponina de músculo esquelético. De modo similar, os compostos, composições e métodos descritos e/ou revelados no presente documento

podem ser usados para aperfeiçoar a tolerância a exercício.

[0011] Também são fornecidos métodos para tratar intolerância a exercício associada à insuficiência cardíaca em um indivíduo, que compreendem administrar no indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético.

[0012] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar estamina física de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca, que compreendem administrar no indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético.

[0013] Também são fornecidos métodos para aumentar a função, atividade, eficiência, sensibilidade ao cálcio ou tempo de fadiga de músculo esquelético de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca, que compreendem administrar no paciente uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético.

[0014] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar a função muscular esquelética de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca, que compreendem administrar no paciente uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético.

[0015] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar a resistência à fadiga muscular esquelética em um indivíduo que necessita da mesma, que compreendem administrar no indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético, em que o aperfeiçoamento na resistência à fadiga no indivíduo é determinado por um teste de elevação de calcanhar bilateral. Em algumas modalidades, o teste de elevação de

calcanhar bilateral compreende: instruir o indivíduo a realizar elevações de calcanhar em intervalos regulares; e medir um ou mais parâmetros selecionados a partir de tempo até o início de claudicação, número de elevações de calcanhar até o início de claudicação, trabalho até início de claudicação, tempo até fadiga máxima por claudicação, número de elevações de calcanhar até fadiga máxima por claudicação, e trabalho até fadiga máxima por claudicação, em que um aumento em um ou mais dos parâmetros indica um aperfeiçoamento na resistência à fadiga no indivíduo.

[0016] Também são fornecidos métodos para determinar a eficácia de um ativador de troponina de músculo esquelético em aperfeiçoar a resistência à fadiga muscular esquelética em um indivíduo, que compreendem administrar no indivíduo um teste de elevação de calcanhar bilateral.

[0017] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o ativador de troponina de músculo esquelético é um rápido ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, o rápido ativador de músculo esquelético ativa, de modo seletivo, o músculo esquelético rápido.

[0018] [Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético é um composto de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) ou XIII, conforme definido no presente documento.

[0019] Em algumas modalidades, o ativador de

troponina de músculo esquelético é um composto de Fórmula A ou B, conforme definido no presente documento.

[0020] Outros aspectos e modalidades serão evidentes àqueles versados na técnica a partir da descrição detalhada a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0021] A **Figura 1** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A do ativador de troponina de músculo esquelético no desenvolvimento de força submáxima em um músculo flexor *digitorum brevis in vitro* de rato.

[0022] A **Figura 2** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na fadiga em um músculo flexor *digitorum brevis in vitro* de rato.

[0023] A **Figura 3** é um gráfico que mostra o efeito de Composto A no tempo de relaxamento em um músculo flexor *digitorum brevis in vitro* de rato. A plotagem superior é para tempo de relaxamento e a plotagem inferior é para força.

[0024] A **Figura 4** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na fadiga em um músculo extensor *digitorum longus in situ* de rato. A linha superior é para o Composto A e a linha inferior é para veículo.

[0025] A **Figura 5** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A no tempo para fadiga em um músculo flexor *digitorum brevis* de rato após a ligadura de artéria femoral *in vitro*. A plotagem inferior é para FAL; a plotagem mediana é para FAL + $\leq 0,5$ mg/kg de Composto A; a plotagem superior é para FAL + 1 mg/kg de Composto A.

[0026] A **Figura 6A** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na relação força-frequência isométrica

em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0027] A **Figura 6B** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na relação força-frequência isocinética em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0028] A **Figura 6C** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na relação força-velocidade em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0029] A **Figura 6D** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na saída de potência em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0030] A **Figura 6E** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na geração de força durante um protocolo de fadiga isocinética em um músculo flexor plantar *in situ* de rato. A plotagem superior é para veículo; a plotagem inferior é para Composto A (3 mg/kg)

[0031] A **Figura 7A** é um gráfico que mostra o efeito do Composto B do ativador de troponina de músculo esquelético na relação força-frequência isométrica em um músculo flexor plantar *in situ* de rato. Em cada frequência, a barra à esquerda é para veículo e a barra à direita é para o Composto B.

[0032] A **Figura 7B** é um gráfico que mostra o efeito do Composto B na relação força-frequência isocinética em um músculo flexor plantar *in situ* de rato. Em cada frequência, a barra à esquerda é para veículo e a barra à direita é para o Composto B.

[0033] A **Figura 7C** é um gráfico que mostra o efeito do Composto B na relação força-velocidade em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0034] A **Figura 7D** é um gráfico que mostra o

efeito do Composto B na saída de potência em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0035] A **Figura 7E** é um gráfico que mostra o efeito do Composto B na geração de força durante um protocolo de fadiga isocinético em um músculo flexor plantar *in situ*. A plotagem superior é para o Composto B; a plotagem inferior é para o veículo.

[0036] A **Figura 7F** é um gráfico que mostra o efeito do Composto B na geração de força durante um protocolo de fadiga isocinético em uma frequência de estímulo calculada para fornecer 50% de tensão cinética máxima em um músculo flexor plantar *in situ* de rato.

[0037] A **Figura 8** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A em estamina de tempo de suspensão em grade em ratos saudáveis.

[0038] A **Figura 9** é um gráfico que mostra o efeito de Composto A na estamina de corrida de rotarod em ratos saudáveis.

[0039] A **Figura 10A** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A no tempo de corrida de teste de esforço em ratos saudáveis

[0040] A **Figura 10B** é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na distância de corrida de prova de esforço em ratos saudáveis.

[0041] A **Figura 11** retrata o aspecto lateral do tornozelo na perna dominante instrumentada com um goniômetro eletromecânico para estimar a posição angular de tornozelo e faixa de movimento no teste de calcânhar bilateral.

[0042] A **Figura 12** é um gráfico que mostra as

concentrações médias de plasma do Composto A em indivíduos humanos ao longo do tempo. As concentrações de Composto A de plasma médias mostraram aumentos relativamente proporcionais de dose. A plotagem de topo é para 750 mg; a plotagem intermediária é para 500 mg; a plotagem inferior é para 375 mg. A plotagem para 0 mg está entre as plotagens intermediária e inferior.

[0043] A **Figura 13A** mostra gráficos que retratam os resultados clínicos de tempo até o ponto final de um teste de elevação de calcanhar em indivíduos humanos.

[0044] A **Figura 13B** mostra gráficos que retratam os resultados clínicos de repetições até o ponto final de um teste de elevação de calcanhar em indivíduos humanos.

[0045] A **Figura 13C** mostra gráficos que retratam os resultados clínicos de tempo até o ponto final de um teste de elevação de calcanhar em indivíduos humanos.

[0046] A **Figura 14** mostra gráficos que retratam a relação de medidas farmacodinâmicas para concentrações de Composto A de plasma em um teste de elevação de calcanhar em indivíduos humanos. A análise PK/PD mostra uma forte relação entre concentrações de plasma de Composto A e resultados.

[0047] A **Figura 15A** é um gráfico que mostra os resultados de um teste de caminhada de 6 minutos com mudança corrigida por placebo a partir de linha de base/por dose de Composto A.

[0048] A **Figura 15B** é um gráfico que mostra os resultados do teste de caminhada de 6 minutos com mudança corrigida por placebo a partir de linha de base por

concentração de plasma de Composto A.

[0049] A **Figura 16** mostra o efeito do Composto C no tempo de corrida em um teste de rotarod de fadiga em ratos saudáveis.

[0050] A **Figura 17** mostra a diminuição em fração percentual determinado por ecocardiografia em um modelo de rato de insuficiência cardíaca (ligadura de artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD)).

[0051] A **Figura 18** mostra o efeito do Composto C no tempo de corrida em um teste de rotarod de fadiga em um modelo de rato LAD de insuficiência cardíaca.

[0052] A **Figura 19** mostra o efeito que o Composto C tem na relação força-frequência para fibras musculares do músculo sóleo esfolado em ratos sham (painel de topo) e ratos LAD (painel de base).

[0053] A **Figura 20** mostra o efeito que o tratamento com Composto C ou veículo tem na relação força-frequência para fibras musculares do músculo sóleo esfolado em ratos sham (painéis da esquerda) e ratos LAD (painéis da direita) versus linha de base.

[0054] A **Figura 21** mostra a mudança na resposta força-frequência entre linha de base e tratamento subsequente com Composto C em ratos sham (painel de topo) e LAD (painel de base).

[0055] A **Figura 22** mostra o efeito do Composto C na relação entre concentração de Ca^{2+} e força para fibra muscular extensora *digitorum longus* (EDL) retirada a partir de ratos sham e LAD. As plotagens à esquerda são para sham + 3 μ M de Composto C e para LAD + 3 μ M de Composto C. As plotagens à direita são para sham e para LAD.

[0056] A **Figura 23** mostra o efeito do Composto C na relação entre a concentração de Ca^{2+} e força para fibra muscular de diafragma retirada de ratos sham e LAD. As plotagens à esquerda são para sham + 3 μM de Composto C e para LAD + 3 μM de Composto C. As plotagens à direita são para sham e para LAD.

[0057] A **Figura 24** mostra a relação força-frequência de linha de base em fibras musculares do diafragma de ratos sham e LAD.

[0058] **A Figura 25** mostra o efeito do Composto C na relação força-frequência em fibras musculares do diafragma de ratos sham (painel de topo) e LAD (painel de base).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0059] Ao longo deste pedido, ao menos que o contexto indicar de outra maneira, as referências a um composto de uma fórmula inclui todos os subgrupos da fórmula definidos no presente documento, incluindo todas as subestruturas, subgêneros, preferências, modalidades, exemplos e compostos particulares descritos no presente documento.

[0060] As referências a um composto de uma fórmula e subgrupos do mesmo incluem formas iônicas, polimorfos, pseudopolimorfos, formas amorfas, solvatos, cocristais, quelatos, isômeros, tautômeros, óxidos (por exemplo, N-óxidos, S-óxidos), ésteres, pró-fármacos, isótopos e/ou formas protegidas do mesmo. "Forma cristalina", "polimorfo" e "forma inovadora" podem ser usados de modo intercambiável no presente documento, e são destinados a incluir todas as formas amorfas e cristalinas

do composto, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluindo hidratos), cocristais, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas, bem como misturas das mesmas, ao menos que uma forma cristalina ou amorfa particular seja referida. Em algumas modalidades, as referências a um composto de uma fórmula e subgrupos do mesmo incluem polimorfos, solvatos, cocristais, isômeros, tautômeros e/ou óxidos do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto incluem polimorfos, solvatos, e/ou cocristais do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto de uma fórmula e subgrupos do mesmo incluem isômeros, tautômeros e/ou óxidos do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto de uma fórmula e subgrupos do mesmo incluem solvatos do mesmo. De maneira similar, o termo "sais" inclui solvatos de sais de compostos.

[0061] Por "opcional" ou "opcionalmente" entende-se que a circunstância ou evento subseqüentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída" abrange tanto "alquila" como "alquila substituída" conforme definido no presente documento. Será entendido por aqueles versados na técnica, em relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não são destinados a introduzir nenhuma substituição ou padrão de substituição que não sejam práticos do ponto de vista estérico, sinteticamente não viáveis e/ou inerentemente instáveis.

[0062] Quando uma faixa de valores é dada (por exemplo, C₁₋₆ alquila), cada valor dentro da faixa bem como todas as faixas intervenientes são incluídas. Por exemplo, "C₁₋₆ alquila" inclui C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ e C₁₋₂ alquila.

[0063] Quando uma porção química é definida como sendo opcionalmente substituída, a mesma pode ser substituída como si mesma ou como parte de outra porção química. Por exemplo, se R^x é definido como "C₁₋₆ alquila ou OC₁₋₆ alquila, em que C₁₋₆ alquila é opcionalmente substituída por halogênio", então, tanto o grupo C₁₋₆ alquila sozinho como a C₁₋₆ alquila que constitui parte do grupo OC₁₋₆ alquila podem ser substituídos por halogênio.

[0064] "Alquila" abrange cadeia linear e cadeia ramificada que tem o número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 8 átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C₁₋₆ alquila abrange tanto alquila de cadeia linear como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Quando um resíduo de alquila que tem um número específico de carbonos é nomeado, todas as versões de cadeia ramificada e linear tendo aquele número de carbono são destinadas a serem abrangidas; desse modo, por exemplo, "butila" é destinado a incluir n-butila, sec-butila, isobutila e t-butila; "propila" inclui npropila e isopropila. "Alquila inferior" se refere a grupos alquila que têm um a sete carbonos. Em determinadas modalidades, "alquila inferior" se refere a grupos alquila que têm um a seis carbonos. Exemplos de grupos alquila incluem metila,

etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, isopentila, neopentila, hexila, 2-hexila, 3-hexila, 3-metilpentila e similares. O alquilenos é um subconjunto da alquila, que se refere aos mesmos resíduos da alquila, mas tendo dois pontos de fixação. Os grupos alquilenos normalmente terão de 2 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C₀ alquilenos indica uma ligação covalente e C₁ alquilenos é um grupo metileno.

[0065] "Haloalquila" inclui cadeias de carbono ramificadas e lineares que têm o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, 1 a 6 átomos de carbono) substituído por pelo menos um átomo de halogênio. Em casos em que o grupo haloalquila contém mais do que um átomo de halogênio, os halogênios podem ser os mesmos (por exemplo, diclorometila) ou diferentes (por exemplo, clorofluorometila). Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas sem limitação, clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorofluorometila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,2-difluoroetila, 2-cloroetila, 2,2-dicloroetila, 2,2,2-tricloroetila, 1,2-dicloroetila, pentacloroetila e pentafluoroetila.

[0066] A "alquenila" se refere a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear insaturado que tem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio a partir de átomos de carbono adjacentes da alquila parental. O grupo pode ser tanto na configuração *cis* ou *trans* em relação à ligação(ões) dupla(s). Típicos grupos alquenila incluem,

mas sem limitação, etenila; propenilas tal como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alila), prop-2-en-2-il; butenilas tal como but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-metilprop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3dien-2-il; e similares. Em determinadas modalidades, um grupo alquenila tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras modalidades, de 2 a 6 átomos de carbono. "Alquenila inferior" se refere a grupos alquenila que têm dois a seis carbonos.

[0067] "Alquinila" se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada não saturado que tem pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono derivada pela remoção de duas moléculas de hidrogênio a partir de átomos de carbono adjacentes da alquila parental. Típicos grupos alquinila incluem, mas sem limitação, etenila; propinilas tais como prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il; butinilas tais como but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, but-3-in-1-il; e similares. Em determinadas modalidades, um grupo alquinila tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras modalidades, de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquinila inferior" se refere a grupos alquinila que têm dois a seis carbonos.

[0068] A "cicloalquila" indica um anel carbocíclico não aromático, normalmente tendo de 3 a 7 átomos de carbono de anel. O anel pode ser saturado ou ter um ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila e ciclohexenila, bem como grupos de anel ligados por meio de ponte e encerrados tal como norbornano.

[0069] "Cicloalquenila" indica um anel

carbocíclico não aromático, que contém o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, 3 a 10, ou 3 a 8, ou 3 a 6 átomos de carbono de anel) e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio a partir de átomos de carbono adjacentes da cicloalquila correspondente. Os grupos de cicloalquênila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Exemplos de grupos cicloalquênila incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclopentadienila e ciclohexenila, bem como grupos de anel em ponte e encerrados (por exemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Além disso, um anel de um grupo cicloalquênila policíclico pode ser aromático, sendo previsto que o grupo alquênila policíclico seja ligado à estrutura parental através de um átomo de carbono não aromático. Por exemplo, inden-1-il (em que a porção química é ligada à estrutura parental através de um átomo de carbono não aromático) é considerado um grupo cicloalquênila, enquanto inden-4-il (em que a porção química é ligada à estrutura parental através de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo cicloalquênila. Exemplos de grupos cicloalquênila policíclicos que consistem em um grupo cicloalquênila fundido com um anel aromático são descritos abaixo.

[0070] O termo "alcóxi" se refere ao grupo -O- alquila, incluindo de 1 a 8 átomos de carbono de uma configuração cíclica ramificada, linear e combinações do mesmo presas à estrutura parental através de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, ciclohexiloxi e similares. "Alcóxi inferior" se refere a grupos alcóxi contendo um a seis

carbonos.

[0071] O termo "alcóxi substituído" se refere a alcóxi em que o constituinte de alquila é substituído (isto é, $-O-$ (alquila substituída)) em que "alquila substituída" se refere a alquila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte escolhido independentemente a partir de:

[0072] $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente substituído (incluindo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ e $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tal como $-COR^b$), alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonila (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como $-SOR^a$) e sulfonila (tal como $-SO_2R^a$ e $-SO_2NR^bR^c$),

[0073] em que R^a é escolhido a partir de C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

[0074] R^b é escolhido a partir de H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

[0075] R^c é independentemente escolhido a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente

substituída; ou

[0076] R^b e R^c , e o nitrogênio ao qual os mesmos são presos, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituída; e

[0077] em que cada grupo opcionalmente substituído não é substituído ou é independentemente substituído por um ou mais, tal como um, dois ou três, substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1-C_4 alquil-, heteroaril- C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquila, $-OC_1-C_4$ alquila, $-OC_1-C_4$ alquilfenila, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquila, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquila), $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquilfenila), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquila, $-CON(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquila), $-CONH(C_1-C_4$ alquila), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-NHC(O)(fenila)$, $-N(C_1-C_4$ alquila)C(O)(C_1-C_4 alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)C(O)(fenila), $-C(O)C_1-C_4$ alquila, $-C(O)C_1-C_4$ alquilfenila, $-C(O)C_1-C_4$ haloalquila, $-OC(O)C_1-C_4$ alquila, $-SO_2(C_1-C_4$ alquila), $-SO_2(fenila)$, $-SO_2(C_1-C_4$ haloalquila), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquila), $-SO_2NH(fenila)$, $-NHSO_2(C_1-C_4$ alquila), $-NHSO_2(fenila)$, e $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalquila).

[0078] Em algumas modalidades, um grupo alcóxi substituído é "polialcóxi" ou $-O-(alquileno$ opcionalmente substituído) $-(alcóxi$ opcionalmente substituído), e inclui grupos tal como $-OCH_2CH_2OCH_3$, e resíduos de éteres de glicol tal como polietilenoglicol, e $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, em que x é um número inteiro de 2 a 20, tal como 2 a 10 e, por exemplo, 2

a 5. Outro grupo alcóxi substituído é hidroxialcóxi ou $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_y\text{OH}$, em que y é um número inteiro de 1 a 10, tal como 1 a 4.

[0079] O termo "alcóxicarbonila" se refere a um grupo da fórmula (alcóxi) (C=O)- preso através do carbono carbonila em que o grupo alcóxi tem o número indicado de átomos de carbono. Desse modo, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxicarbonila é um grupo alcóxi que tem de 1 a 6 átomos de carbono presos através do oxigênio do mesmo a um ligante carbonila. "Alcóxicarbonila inferior" se refere a um grupo alcóxicarbonila em que o grupo alcóxi é um grupo alcóxi inferior.

[0080] O termo "alcóxicarbonila substituída" se refere ao grupo (alquila substituída)-O-C(O)- em que o grupo é preso à estrutura parental através da funcionalidade de carbonila e em que substituído se refere a alquila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido a partir de:

[0081] $-\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, amino opcionalmente substituído (incluindo $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^c)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$, e $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tal como $-\text{COR}^b$) alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tal como $-\text{CO}_2\text{R}^b$), aminocarbonila (tal como $-\text{CONR}^b\text{R}^c$), $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como $-\text{SOR}^a$) e sulfonila (tal como $-\text{SO}_2\text{R}^a$ e $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$),

[0082] em que R^a é escolhido a partir de $\text{C}_1\text{-C}_6$

alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

[0083] R^b é escolhido a partir de H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída; e

[0084] R^c é independentemente escolhido a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; ou

[0085] R^b e R^c , e o nitrogênio ao qual os mesmos são presos, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituída; e

[0086] em que cada grupo opcionalmente substituído não é substituído ou é independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois ou três, substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1-C_4 alquil-, heteroaril- C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquila, $-OC_1-C_4$ alquila, $-OC_1-C_4$ alquilfenila, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquila, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquila), $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquilfenila), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquila, $-CON(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquila), $-CONH(C_1-C_4$ alquila), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-NHC(O)($ fenila), $-N(C_1-C_4$ alquila) $C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila) $C(O)($ fenila),

-C(O)C₁-C₄ alquila, -C(O)C₁-C₄ alquilfenila, -C(O)C₁-C₄ haloalquila, -OC(O)C₁-C₄ alquila, -SO₂(C₁-C₄ alquila), -SO₂(fenila), -SO₂(C₁-C₄ haloalquila), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquila), -SO₂NH(fenila), -NHSO₂(C₁-C₄ alquila), -NHSO₂(fenila), e -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquila).

[0087] "Ari-la" abrange:

[0088] Anéis aromáticos carbocíclicos com 6 membros, por exemplo, benzeno;

[0089] sistemas de anel bicíclico em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, naftaleno, indano e tetralino; e

[0090] sistemas de anel tricíclico em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, fluoreno.

[0091] Por exemplo, arila inclui anéis aromáticos carbocíclicos com 6 membros fundidos com um anel heterocicloalquil com 5 a 7 membros contendo 1 ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S. Para tais sistemas de anel bicíclico fundido em que somente um dos anéis é um anel aromático carbocíclico, o ponto de fixação pode ser no anel aromático carbocíclico ou no anel heterocicloalquil. Radicais bivalentes formados de derivados de benzeno substituído e que têm as valências livres em átomos de anel são denominados radicais de fenileno substituído. Os radicais bivalentes derivados de radicais de hidrocarboneto policíclico univalente cujos nomes terminam em "-il" através da remoção de um átomo de hidrogênio a partir do átomo de carbono com a valência livre são nomeados adicionando-se "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo

naftila com dois pontos de fixação é denominado naftilideno. Arila, entretanto, não abrange ou se sobrepõe de maneira nenhuma com a heteroarila, separadamente definido abaixo. Portanto, se um ou mais anéis aromáticos carbocíclicos são fundidos com um anel aromático heterocicloalquila, o sistema de anel resultante é heteroarila, não arila, conforme definido no presente documento.

[0092] "Aralcóxi" se refere ao grupo -O-aralquila. De maneira similar, "heteroaralcóxi" se refere ao grupo -O-heteroaralquila; "ariloxi" se refere a -O-aril; e "heteroariloxi" se refere ao grupo -O-heteroarila.

[0093] "Aralquila" se refere a um resíduo no qual uma porção química de arila é presa à estrutura parental através de um resíduo de alquila. Exemplos incluem benzila, fenetila, fenilvinila, fenilalila e similares. "Heteroaralquila" se refere a um resíduo no qual uma porção química de heteroarila é presa à estrutura parental através de um resíduo alquila. Exemplos incluem furanilmetil, piridinilmetil, pirimidiniletal e similares.

[0094] "Halogênio" ou "halo" se refere a flúor, cloro, bromo ou iodo. Dihaloarila, dihaloalquila, trihaloarila etc. se referem a arila e alquila substituídas com uma pluralidade de halogênios, mas não necessariamente uma pluralidade do mesmo halogênio; desse modo 4-cloro-3-fluorofenil está dentro do escopo de dihaloarila.

[0095] "Heteroarila" abrange:

[0096] Anéis monocíclicos aromáticos com 5 a 7 membros contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em determinadas modalidades, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos

a partir de N, O e S, com os átomos de anel remanescentes sendo carbono;

[0097] anéis heterocicloalquila bicíclicos contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em determinadas modalidades, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, com os átomos de anel remanescentes sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo está presente em um anel aromático; e

[0098] anéis heterocicloalquil tricíclicos contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 5, ou em determinadas modalidades, de 1 a 4, heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, com os átomos de anel remanescentes sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo está presente em um anel aromático.

[0099] Por exemplo, heteroarila inclui um anel aromático heterocicloalquil de 5 a 7 membros fundido com um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 5 a 7 membros. Para tais sistemas de anel heteroaril bicíclico fundido, em que somente um dos anéis contém um ou mais heteroátomos, o ponto de fixação pode ser em qualquer anel. Quando o número total de átomos S e O no grupo heteroarila exceder 1, aqueles heteroátomos não são adjacentes um ao outro. Em determinadas modalidades, o número total de átomos S e O no grupo heteroarila não é mais do que 2. Em determinadas modalidades, o número total de átomos S e O no heterociclo aromático não é mais do que 1. Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas sem limitação, (conforme numerados a partir da posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2,3-pirazinil, 3,4-pirazinil, 2,4-pirimidinil, 3,5-pirimidinil, 2,3-

pirazolinil, 2,4-imidazolinil, isoxazolinil, oxazolinil, tiazolinil, tiadiazolinil, tetrazolil, tienil, benzotiofenil, furanil, benzofuranil, benzoimidazolinil, indolinil, piridazinil, triazolil, quinolinil, pirazolil e 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil. Os radicais bivalentes derivados de radicais heteroaril univalente cujos nomes terminam em "-il" através da remoção de um átomo de hidrogênio a partir do átomo com a valência livre são nomeados adicionando-se "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo piridil com dois pontos de fixação é um piridilideno. A heteroarila não abrange ou se sobrepõe com arila, cicloalquila ou heterocicloalquila, conforme definido no presente documento

[00100] A heteroarila substituída também inclui sistemas de anel substituído por um ou mais substituintes de óxido ($-O^-$), tal como N-óxidos de piridinil.

[00101] Por "heterocicloalquila" entende-se um único anel não aromático, normalmente com 3 a 7 átomos de anel, contendo pelo menos 2 átomos de carbono além de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como combinações que compreendem pelo menos um dos heteroátomos anteriores. O anel pode ser saturado ou ter uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Os grupos heterocicloalquila adequados incluem, por exemplo, (conforme numerados a partir da posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-pirrolidinil, 2,4-imidazolidinil, 2,3-pirazolidinil, 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil e 2,5-piperizinil. Os grupos morfolinil também são contemplados, incluindo 2-morfolinil e 3-morfolinil (numerados em que o oxigênio é atribuído

prioridade 1). A heterocicloalquila substituída também inclui sistemas de anel substituídos por um ou mais substituintes de oxo (=O) ou óxido ($-O^-$), tal como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinil e 1,1-dioxo-1-tiomorfolinil.

[00102] "Heterocicloalquila" também inclui sistemas de anel bicíclico em que um anel não aromático, normalmente com 3 a 7 átomos de anel, contém pelo menos 2 átomos de carbono além de 1-3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como combinações que compreendem pelo menos um dos heteroátomos anteriores; e o outro anel, normalmente com 3 a 7 átomos de anel, opcionalmente contém 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio e não é aromático.

[00103] "Heterocicloalquenila" indica um anel não aromático que tem o número indicado de átomos (por exemplo, heterocicloalquila com 3 a 10, ou 3 a 7 membros) constituído de um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos) selecionados a partir de N, O e S e com os átomos de anel remanescentes sendo carbono, e pelo menos uma ligação dupla derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio a partir de átomos de carbono adjacentes, átomos de nitrogênio adjacentes, ou átomos de nitrogênio e carbono adjacentes do heterocicloalquil correspondente. Os grupos heterocicloalquenila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclico, tricíclico). Quando o nitrogênio está presente em um anel heterocicloalquenila, pode, quando a natureza dos grupos e átomos adjacentes permitir, existir em um estado oxidado

(isto é, N^+-O^-). Adicionalmente, quando o enxofre está presente em um anel heterocicloalquenila, pode, quando a natureza dos grupos e átomos adjacentes permitir, existir em um estado oxidado (isto é, S^+-O^- ou $-SO_2-$). Exemplos de grupos heterocicloalquenila incluem dihidrofuranyl (por exemplo, 2,3-dihidrofuranyl, 2,5-dihidrofuranyl), dihidrotiofenil (por exemplo, 2,3-dihidrotiofenil, 2,5-dihidrotiofenil), dihidropirrolil (por exemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolil, 2,5-dihidro-1H-pirrolil), dihidroimidazolil (por exemplo, 2,3-dihidro-1H-imidazolil, 4,5-dihidro-1H-imidazolil), piranyl, dihidropiranyl (por exemplo, 3,4-dihidro-2H-piranyl, 3,6-dihidro-2H-piranyl), tetrahidropiridinil (por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil) e dihidropiridina (por exemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Além disso, um anel de um grupo heterocicloalquenila policíclico pode ser aromático (por exemplo, arila ou heteroarila), sendo previsto que o grupo heterocicloalquenila policíclico seja ligado à estrutura parental através de um átomo de nitrogênio ou carbono não aromático. Por exemplo, um grupo 1,2-dihidroquinolin-1-il (em que a porção química é ligada à estrutura parental através de um átomo de nitrogênio não aromático) é considerado um grupo heterocicloalquenila, enquanto o grupo 1,2-dihidroquinolin-8-il (em que a porção química é ligada à estrutura parental através de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo heterocicloalquenil. Exemplos de grupos heterocicloalquenil policíclicos que consistem em um grupo heterocicloalquenil fundido com um anel aromático são descritos abaixo.

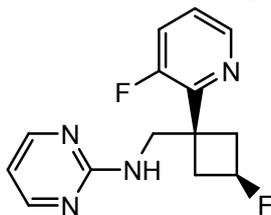
[00104] Exemplos de anéis policíclicos que consistem em um anel aromático (por exemplo, arila ou heteroarila) fundido com um anel não aromático (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila) incluem indenila, 2,3-dihidro-1H-indenila, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, benzo[1,3]dioxolil, tetrahydroquinolinil, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinil, indolinil, isoindolinil, 2,3-dihidro-1H-indazolil, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-dihidroisobenzofuranil, 1,3-dihidrobenzo[c]isoxazolil, 2,3-dihidrobenzo[d]isoxazolil, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazolil, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenil, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofenil, 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolil, 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazolil, 2,3-dihidrobenzo[d]tiazolil, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazolil, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolil, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazolil, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinil, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofuran-2(3H)-ona, benzofuran-3(2H)-ona, isobenzofuran-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]thiazol-2(3H)-ona, 4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4(3H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, quinoxalin-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, cinnolin-4(3H)-ona, piridin-2(1H)-ona, pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-

b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona e 4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona. Conforme discutido no presente documento, se cada anel é considerado um grupo arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila é determinado pelo átomo através do qual a porção química é ligada à estrutura parental.

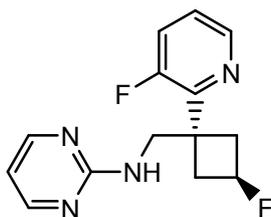
[00105] "Isômeros" são compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular. "Estereoisômeros" são isômeros que diferem somente no modo que os átomos são dispostos no espaço. "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens de espelho não passível de superimposição um do outro. A mistura 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O termo "(±)" é usado para designar uma mistura racêmica quando apropriado. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens de espelho um do outro. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Quando um composto é um enantiômero puro, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada tanto por R ou S. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorrotatório) que os mesmos giram leve polarizado plano no comprimento de onda da linha D de sódio. Alguns dos compostos descritos no presente documento contêm um ou mais centros assimétricos e podem, desse modo, dar origem a enantiômeros,

diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, as (R)- ou (S)-. A presente invenção é destinada a incluir todos os tais possíveis isômeros, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas intermediárias. Isômeros (R)- e (S)- opticamente ativos podem ser preparados com o uso de síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos com o uso de técnicas convencionais. Quando os compostos descritos no presente documento contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e ao menos que especificado de outra maneira, é pretendido que os compostos incluam isômeros geométricos tanto E como Z.

[00106] A estereoquímica retratada nas estruturas de compostos meso cíclicos não é absoluta; em vez disso, a estereoquímica é destinada a indicar o posicionamento dos substituintes um em relação ao outro, por exemplo, *cis* ou *trans*. Por exemplo,



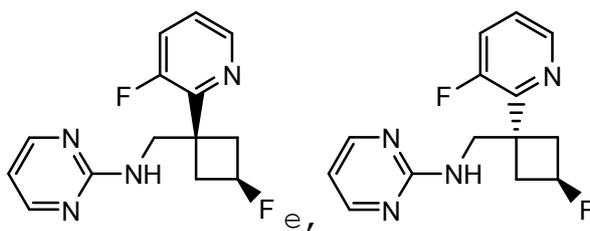
[00107] é destinado a designar um composto em que os substituintes de piridil e flúor no anel ciclobutila são em uma configuração *cis* um com o outro, enquanto



[00108] é destinado a designar um composto em que os substituintes de piridil e flúor no anel ciclobutila

são em uma configuração *trans* um com o outro.

[00109] Quando um composto pode existir como um ou mais isômeros meso, todos os possíveis isômeros meso são destinados a serem incluídos. Por exemplo, o composto {[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}pirimidin-2-ilamina é destinado a incluir isômeros meso tanto *cis* e *trans*:



[00110] e misturas dos mesmos. Ao menos que indicado de outra maneira, os compostos descritos no presente documento incluem todos os possíveis isômeros meso e misturas dos mesmos.

[00111] "Tautômeros" são isômeros estruturalmente distintos que interconvertem por tautomerização. "Tautomerização" é uma forma de isomerização e inclui tautomerização prototrópica ou por deslocamento de próton, que é considerada um subconjunto de química de ácido-base. "Tautomerização prototrópica" ou "tautomerização por deslocamento de próton" envolve a migração de um próton acompanhada por mudanças na ordem de ligação, normalmente na troca de uma única ligação por uma ligação dupla adjacente. Quando a tautomerização é possível (por exemplo, em solução), um equilíbrio químico de tautômeros pode ser alcançado. Um exemplo de tautomerização é tautomerização ceto-enol. Um exemplo específico de tautomerização ceto-enol é a interconversão de tautômeros pentano-2,4-diona e 4-hidróxipent-3-en-2-ona. Outro exemplo

de tautomerização é tautomerização fenol-ceto. Um exemplo específico de tautomerização fenol-ceto é a interconversão de tautômeros piridin-4-ol e piridin-4(1H)-ona. Os Compostos de algumas das fórmulas reveladas são tautoméricos.

[00112] Um átomo ou grupo de saída é qualquer grupo ou átomo que irá, sob as condições de reação, clivar a partir do material inicial, promovendo, desse modo, reação em um sítio especificado. Exemplos adequados de tais grupos são, ao menos que especificado de outra maneira, grupos de átomos de halogênio, mesiloxi, p-nitrobenzensulfoniloxo e tosiloxi.

[00113] **[0001]** O grupo de proteção tem o significado convencionalmente associado com o mesmo em síntese orgânica, isto é, um grupo que bloqueia de modo seletivo um ou mais sítios reativos em um composto multifuncional de modo que uma reação química possa ser realizada seletivamente em outro sítio reativo não protegido e de modo que o grupo possa ser prontamente removido após a reação seletiva estar completa. Uma variedade de grupos de proteção são revelados, por exemplo, em T.H. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, John Wiley & Sons, New York (1999). Por exemplo, uma forma protegida de hidróxi é quando pelo menos um dos grupos hidróxi presente em um composto é protegido com um grupo de proteção hidróxi. Da mesma maneira, aminas e outros grupos reativos podem ser protegidos de maneira similar.

[00114] O termo "portador farmacologicamente aceitável" ou "excipiente farmacologicamente aceitável"

inclui qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de retardo de absorção e isotônico e similar. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, uso do mesmo nas composições terapêuticas é contemplado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

[00115] O termo "sal farmacologicamente aceitável" se refere a sais que retêm a efetividade biológica e propriedades dos compostos descritos no presente documento e, que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis. Em muitos casos, os compostos descritos no presente documento têm a capacidade de formar sais de ácido e/ou base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares aos mesmos. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos inorgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromídico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similar. Os ácidos orgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-

toluenessulfônico, ácido salicílico e similares. Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básica e similares, especificamente tal como isopropilamina, trimetilamina, diethylamina, triethylamina, tripropilamina e etanolamina. Em algumas modalidades, o sal de adição de base farmacologicamente aceitável é escolhido a partir de sais de magnésio, amônio, potássio, sódio e cálcio.

[00116] O termo "solvato" se refere a um composto em associação física com um ou mais moléculas de um solvente farmacologicamente aceitável. Será entendido que "um composto" abrange o composto, e solvatos desse composto, bem como misturas do mesmo.

[00117] Um "quelato" é formado pela coordenação de um composto com um íon metal em dois (ou mais) pontos. O termo "composto" é destinado a incluir quelatos de compostos. De maneira similar, "sais" incluem quelatos de sais e "solvatos" incluem quelatos de solvatos.

[00118] Um "complexo não covalente" é formado pela interação de um composto e outra molécula em que uma ligação covalente não é formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através

de interações van der Waals, ligação de hidrogênio, e interações eletrostáticas (também denominado ligação iônica). Tais complexos não covalentes são incluídos no termo "composto".

[00119] O termo "pró-fármaco" se refere a uma substância administrada em uma forma inativa ou menos ativa que é, então transformada (por exemplo, através de processamento metabólico do pró-fármaco no corpo) em um composto ativo. O fundamento lógico por trás da administração de um pró-fármaco é otimizar absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção do fármaco. Os pró-fármacos podem ser obtidos produzindo um derivado de um composto ativo que irá passar por uma transformação sob as condições de uso (por exemplo, dentro do corpo) para formar o composto ativo. A transformação do pró-fármaco para o composto ativo pode prosseguir de maneira espontânea (por exemplo, por meio de uma reação de hidrólise) ou pode ser catalisada ou induzida por outro agente (por exemplo, uma enzima, leve, ácido ou base e/ou temperatura). O agente pode ser endógeno às condições de uso (por exemplo, uma enzima presente nas células nas quais o pró-fármaco é administrado, ou as condições ácidas do estômago) ou o agente pode ser fornecido de modo exógeno. Os pró-fármacos podem ser obtidos convertendo um ou mais grupos funcionais no composto ativo em outro grupo funcional, que é, então, convertido de volta ao grupo funcional original quando administrado no corpo. Por exemplo, um grupo hidróxil funcional pode ser convertido em um grupo sulfonato, fosfato, éster ou carbonato, que, por sua vez, pode ser hidrolizado *in vivo* de volta para o grupo hidróxila. De

maneira similar, um grupo funcional amino pode ser convertido, por exemplo, em um grupo funcional amida, carbamato, imina, ureia, fosfenil, fosforil ou sulfenil, que pode ser hidrolizado *in vivo* de volta ao grupo amino. Um grupo funcional carboxila pode ser convertido, por exemplo, em um grupo funcional éster (incluindo ésteres silílico e tioésteres), amida ou hidrazida, que pode ser hidrolizado *in vivo* de volta para o grupo carboxila. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas sem limitação, derivados de fosfato, acetato, formato e benzoato de grupos funcionais (tal como grupos amina ou álcool) presentes nos compostos descritos no presente documento.

[00120] Os compostos descritos no presente documento podem ser formas isotópicas enriquecidas, por exemplo, enriquecidas no teor de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C e/ou ^{14}C . Em algumas modalidades, o composto contém pelo menos um átomo de deutério. Tais formas deuteradas podem ser feitas, por exemplo, através do procedimento descrito na Patente n° U.S. 5.846.514 e n° 6.334.997. Tais compostos deuterados podem aperfeiçoar a eficácia e aumentar a duração de ação de compostos descritos no presente documento. Compostos substituídos de deutério podem ser sintetizados com o uso de vários métodos, tais como aqueles descritos em: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery e Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; e Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9 a 32.

[00121] Os termos alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e heteroarila "substituída", ao menos que expressamente definido de outra maneira, se referem respectivamente a alquila, cicloalquila, arila, heterocicloalquila e heteroarila em que um ou mais (tal como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido a partir de:

[00122] $-R^a$, $-OR^b$, opcionalmente substituído amino (incluindo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila), acila opcionalmente substituída (tal como $-COR^b$), alcóxicarbonila opcionalmente substituída (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonila (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, sulfanila (tal como SR^b), sulfinila (tal como $-SOR^a$), e sulfonila (tal como $-SO_2R^a$ e $-SO_2NR^bR^c$),

[00123] em que

[00124] R^a é escolhido a partir de C_1 - C_6 alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

[00125] R^b é escolhido a partir de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila

opcionalmente substituída; e

[00126] R^c é independentemente escolhido a partir de hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; ou

[00127] R^b e R^c , e o nitrogênio ao qual os mesmos são presos, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído; e

[00128] em que cada grupo opcionalmente substituído não é substituído ou é independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois ou três, substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquila, arila, heteroarila, aril- C_1-C_4 alquil-, heteroaril- C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquila, $-OC_1-C_4$ alquila, $-OC_1-C_4$ alquilfenila, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquila, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquila), $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquilfenila), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquila ou heterocicloalquila), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquila, $-CON(C_1-C_4$ alquila)(C_1-C_4 alquila), $-CONH(C_1-C_4$ alquila), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-NHC(O)(fenila)$, $-N(C_1-C_4$ alquila)C(O)(C_1-C_4 alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)C(O)(fenila), $-C(O)C_1-C_4$ alquila, $-C(O)C_1-C_4$ alquilfenila, $-C(O)C_1-C_4$ haloalquila, $-OC(O)C_1-C_4$ alquila, $-SO_2(C_1-C_4$ alquila), $-SO_2(fenila)$, $-SO_2(C_1-C_4$ haloalquila), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquila), $-SO_2NH(fenila)$, $-NHSO_2(C_1-C_4$ alquila), $-NHSO_2(fenila)$, e $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalquila).

[00129] O termo "sulfanil" se refere aos grupos: $-S$ -(alquila opcionalmente substituída), $-S$ -(cicloalquila opcionalmente substituída), $-S$ -(arila

opcionalmente substituída), -S-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

[00130] O termo "sulfinila" se refere aos grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquila opcionalmente substituída), -S(O)-(cicloalquila opcionalmente substituída), -S(O)-(amino opcionalmente substituído), -S(O)-(arila opcionalmente substituída), -S(O)-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S(O)-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

[00131] O termo "sulfonila" se refere aos grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(cicloalquila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(amino opcionalmente substituído), -S(O₂)-(arila opcionalmente substituída), -S(O₂)-(heteroarila opcionalmente substituída), e -S(O₂)-(heterocicloalquila opcionalmente substituída).

[00132] O termo "agente ativo" é usado para indicar um composto que tem atividade biológica. Em algumas modalidades, um "agente ativo" é um composto que tem utilidade terapêutica. Em algumas modalidades, o composto aprimora pelo menos um aspecto de função muscular esquelética ou atividade, tais como saída de potência, força muscular esquelética, estamina muscular esquelética, consumo de oxigênio, eficiência e/ou sensibilidade ao cálcio.

[00133] Os compostos também incluem formas amorfa e cristalina desses compostos, incluindo, por

exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas dos compostos, bem como misturas dos mesmos. "Forma cristalina", "polimorfo" e "forma inovadora" podem ser usados de modo intercambiável no presente documento, e são destinados a incluir todas as formas amorfas e cristalinas do composto, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais, e formas amorfas, bem como misturas dos mesmos, ao menos que uma forma cristalina ou amorfa particular seja referida.

[00134] As entidades químicas incluem, mas sem limitação, compostos das fórmulas reveladas, e todas as formas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. As formas farmacologicamente aceitáveis dos compostos citados no presente documento incluem sais farmacologicamente aceitáveis, quelatos, complexos não covalentes, pró-fármacos e misturas dos mesmos. Em determinadas modalidades, os compostos descritos no presente documento são na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Portanto, os termos "entidade química" e "entidades químicas" também abrangem sais farmacologicamente aceitáveis, quelatos, complexos não covalentes, pró-fármacos e misturas.

[00135] Os termos "paciente" e "indivíduo" se referem a um animal, tal como um mamífero, ave ou peixe. Em algumas modalidades, o paciente ou indivíduo é um mamífero. Os mamíferos incluem, por exemplo, camundongos, ratos, cães, gatos, porcos, ovelhas, cavalos, vacas e humanos. Em

algumas modalidades, o paciente ou indivíduo é um humano, por exemplo, um humano que está sendo ou será o objeto de tratamento, observação ou experimento. Os compostos, composições e métodos descritos no presente documento podem ser úteis tanto em terapia humana como aplicações veterinárias.

[00136] Conforme usado no presente documento, "músculo esquelético" inclui tecido de músculo esquelético bem como componentes do mesmo, tal como fibras de músculo esquelético, as miofibrilas que compreendem as fibras de músculo esquelético, o sarcômero esquelético que compreende as miofibrilas, e os vários componentes do sarcômero esquelético descrito no presente documento, incluindo miosina esquelética, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, troponina T e fragmentos e isoformas dos mesmos. Em algumas modalidades, "músculo esquelético" inclui tecido muscular esquelético rápido bem como componentes do mesmo, tais como fibras musculares esqueléticas rápidas, as miofibrilas que compreendem as fibras musculares esqueléticas rápidas, o sarcômero esquelético rápido que compreende as miofibrilas, e os vários componentes do sarcômero esquelético rápido descrito no presente documento, incluindo miosina esquelética rápida, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, troponina T e fragmentos e isoformas dos mesmos. Músculo esquelético não inclui músculo cardíaco ou uma combinação de componentes sarcoméricos que ocorre em tal combinação em sua totalidade no músculo cardíaco.

[00137] Conforme usado no presente documento, o termo "terapêutico" se refere à habilidade de modular a

contratilidade de músculo esquelético rápido. Conforme usado no presente documento, "modulação" (e termos relacionados, tal como "modular", "modulado", "modulando") se refere a uma mudança na função ou eficiência de um ou mais componentes do sarcômero de músculo esquelético rápido, incluindo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, e troponina T de músculo esquelético rápido, incluindo fragmentos e isoformas dos mesmos, como uma resposta direta ou indireta à presença de um composto descrito no presente documento, em relação à atividade do sarcômero esquelético rápido na ausência do composto. A mudança pode ser um aumento na atividade (potenciação) ou uma diminuição na atividade (inibição), e pode ser devido à interação direta do composto com o sarcômero, ou devido à interação do composto com um ou mais outros fatores que, por sua vez, afetam o sarcômero ou um ou mais dos componentes do mesmo. Em algumas modalidades, a modulação é um potenciação de função ou eficiência de um ou mais componentes do sarcômero muscular esquelético rápido, incluindo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, e troponina T de músculo esquelético rápido, incluindo fragmentos e isoformas dos mesmos. A modulação pode ser mediada por qualquer mecanismo e em qualquer nível fisiológico, por exemplo, através de sensibilização do sarcômero esquelético rápido à contração a concentrações inferiores de Ca^{2+} . Conforme usado no presente documento, "eficiência" ou "eficiência muscular" significa a razão de saída de trabalho mecânico para o custo metabólico total.

[00138] O termo "fadiga muscular" ou "fadiga muscular esquelética" se refere a uma redução na capacidade

contrátil após uso repetido e representa uma combinação de fadiga central (limitações do sistema nervoso central e periférico ao sustentar atividade) e fadiga periférica (perda intrínseca de função muscular tal como uma efetividade reduzida de acoplamento excitação-contração). Juntos, os mesmos resultam em desempenho muscular reduzido sob condições de fadiga. A resistência diminuída à fadiga é um sintoma comum de múltiplas doenças com um amplo arranjo de causas. Nesse contexto, a fadiga constitui um fator major na qualidade de vida em afecções tais como ALS, COPD, esclerose múltipla, infarto do miocárdio, claudicação, miastenia gravis, anemia e síndrome da fadiga crônica.

[00139] O termo "valor" se refere a um resultado numérico.

[00140] O termo "parâmetro" se refere a um fator mensurável. As medições obtidas a partir de acesso a um parâmetro são os valores de parâmetro. Os parâmetros podem incluir, por exemplo, tempo para início de claudicação, número de elevações de calcanhar para início de claudicação, trabalho para início de claudicação, tempo para a fadiga máxima por claudicação, número de elevações de calcanhar para fadiga máxima por claudicação, e trabalho para fadiga máxima por claudicação

[00141] O termo "trabalho para início de claudicação" ou "trabalho para fadiga máxima por claudicação" se refere ao trabalho realizado antes do início de claudicação ou fadiga máxima por claudicação. O trabalho pode ser definido como o valor a partir da fórmula: $\sin\theta * \text{comprimento de pés} * \text{massa corporal}$ em que θ é igual ao grau de flexão de plantar. O grau de flexão de

plantar pode ser medido com o auxílio de instrumentos tal como um goniômetro, por exemplo.

[00142] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" se refere àquela quantidade de um composto selecionado a partir das fórmulas reveladas que é suficiente para efetuar o tratamento, conforme definido abaixo, quando administrado em um mamífero que precisa de tal tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz irá variar dependendo do indivíduo e afecção de doença sendo tratada, do peso e idade do indivíduo, da severidade da afecção de doença, o composto particular selecionado a partir das fórmulas reveladas, o regime de dosagem a ser seguido, tempo de administração, o modo de administração e similares, todos os quais podem ser prontamente determinados por uma pessoa versada na técnica.

[00143] "Tratamento" ou "tratar" significa qualquer tratamento de uma doença em um paciente, incluindo:

[00144] prevenir a doença, ou seja, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam;

[00145] inibir a doença;

[00146] desacelerar ou interromper o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou

[00147] atenuar a doença, ou seja, causar a regressão dos sintomas clínicos.

[00148] Conforme usado no presente documento, "saída de potência" de um músculo significa tempo de ciclo/trabalho e pode ser calculado a partir de unidades de tempo ciclo/*PoLo* com base nas propriedades do músculo. A saída de potência pode ser modulada mudando-se, por

exemplo, parâmetros de ativação durante mudanças de comprimento cíclicas, incluindo tempo de ativação (fase de ativação) e o período de ativação (ciclo de funcionamento).

[00149] "ATPase" se refere a uma enzima que hidroliza ATP. ATPases incluem proteínas que compreendem motores moleculares tal como as miosinas.

[00150] Conforme usado no presente documento, "ligação seletiva" ou "ligação de modo seletiva" se refere a ligação preferencial a uma proteína alvo em um tipo de músculo ou fibra muscular como se opondo a outros tipos. Por exemplo, um composto se liga de modo seletivo a troponina C esquelética rápida se o composto preferencialmente se ligar à troponina C no complexo troponina de uma fibra muscular esquelética rápida ou sarcômero em comparação com a troponina C no complexo troponina de uma fibra muscular lenta ou sarcômero ou com troponina C no complexo troponina de um sarcômero cardíaco.

[00151] Os compostos descritos no presente documento sensibilizam de modo seletivo o músculo esquelético rápido ao cálcio ligando-se ao complexo troponina. Aumentando-se a sensibilidade ao cálcio do complexo regulatório troponina-tropomiosina, que é o sensor de cálcio dentro do sarcômero que regula a interação de geração de força actina-miosina, os compostos aperfeiçoam geração de força muscular. Como consequência dessa atividade no complexo troponina-tropomiosina, os compostos amplificam a resposta do músculo à entrada neuromuscular e também diminuem a fadigabilidade do músculo. Desse modo, os compostos aperfeiçoarão resistência muscular no caso de fadiga em indivíduos saudáveis bem como indivíduos que

sofrem de distúrbios neuromusculares ou outras afecções marcadas por fraqueza muscular.

[00152] Fadiga muscular esquelética é um fenômeno complexo que, em termos gerais, pode envolver o sistema nervoso central, disparo de neurônio motor, despolarização de célula muscular/propagação de potencial de ação, liberação de cálcio de retículo sarcoplasmático (SR), ativação de troponina nos filamentos finos e ciclagem de ponte cruzada de miosina que interage com actina para gerar força. Tipicamente, é pensado que em humanos, fadiga envolve minimamente o sistema nervoso central ou a junção neuromuscular, isto é, "fadiga central" mas sim primariamente envolve os próprios miócitos. Fadiga é frequentemente categorizada como fadiga de baixa frequência devido a estimulação tetânica repetida quanto ou fadiga de alta frequência devido a estimulação de alta frequência contínua. Tensão declina lentamente durante uma contração voluntária máxima sustentada (fadiga de baixa frequência).

[00153] Na contração muscular esquelética prolongada, concentrações de Pi e ADP aumentam devido a decomposição de ATP e fosfato de creatina. Em diversos estudos, Pi demonstrou ser um fator importante para decréscimo de função muscular (N.C. Millar e E. Homsher. *J. Biol. Chem.* Vol. 265, N° 33, expedição em 25 de novembro, páginas 20.234 a 20.240, 1990; Allen D.G. et al. *Physiol Rev*; 88:287 a 332. 2008). Devido ao fato de que Pi é liberado de pontes cruzadas de actina-miosina em uma posição ciclo de ponte cruzada associado com produção de força, presume-se que níveis de Pi elevados aceleram a taxa contrária dessa etapa e dessa forma reduzir força muscular

(Takagi Y. et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004 29 de dezembro; 359 (1.452):1913 a 1920; Fitts et al. *J Appl Physiol* 104:551-558, 2008). Além da força diminuída, Pi diminui sensibilidade a Ca^{2+} de troponina (H. Westerblad et al. Cellular mechanisms of fatigue in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 261 (Cell Physiol. 30): C195 a C209, 1991). Por exemplo, em músculo psoas de coelho retirado, conforme o aumento do Pi no banho de 0,2 mM para 13,8 mM, Ca^{2+} sensibilidade em relação a desenvolvimento de tensão foi reduzida de $\text{pCa}=6,81$ para $\text{pCa}=6,42$ e o coeficiente de Hill aumentou de 2,5 para 4,74 (Millar 1990). Em comparação a temperatura baixa (10 a 20 °C), quando trabalho de fibra muscular retirada foi conduzido em temperaturas quase fisiológicas (~30 °C), os efeitos negativos em sensibilidade a Ca^{2+} em fibras musculares esqueléticas rápidas foram amplificadas. Desse modo, em concentrações de Ca^{2+} inferiores ($\text{pCa}>5,8$), níveis altos de Pi aparecem para reduzir a força por ponte cruzada e aumentar significativamente o nível de Ca^{2+} livre exigido para força de pico semimáxima (pCa_{50} inferior) (E. P. Debold et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 290:C1041 a C1050, 2006.). Adicionalmente Allen e colegas exploraram a redução de Pi em sensibilidade a Ca^{2+} de contração em músculos de camundongo intactos (Allen, DG. et al. *J. Appl Physiol* 111: 358 a 366, 2011). Nesses estudos, o Pi não apenas aumentou enquanto força muscular diminuiu (conforme medido por ^{31}P -NMR) mas níveis de cálcio de retículo sarcoplásmico (SR) e de miócito tetânico também caíram em relação a força durante protocolos de estimulação fatigantes. Desse modo, durante fadiga Pi também diminui liberação de Ca^{2+} do SR

(Allen 2008) e diminui níveis de cálcio de SR, possivelmente precipitando-se Ca^{2+} de SR (D. G. Allen e H. Westerblad *Journal of Physiology* (2001), 536.3, páginas 657 a 665). Tomadas juntas, a liberação de Ca^{2+} reduzida do SR, o deslocamento para a direita induzido por Pi da relação de força de pCa e os efeitos negativos diretos de Pi em ciclagem de ponte cruzada possivelmente combinam para reduzir sinergicamente força muscular e saída de potência. Debold e colegas (2006) deram o exemplo de que se Ca^{2+} intracelular fosse reduzido do pCa 5 a 6 (que seria uma queda típica em Ca^{2+} intracelular livre que pode ser observada após estimulação prolongada de fibras de músculo intactas) em temperatura fisiológica e na presença de Pi de 30 mM (típico em fibras fadigadas), a força seria reduzida por cerca de 90% em fibras do tipo II. É essa queda em desempenho muscular como uma função de Ca^{2+} intracelular livre diminuído e sensibilidade a cálcio diminuída de fibras musculares rápidas que sugere um papel em potencial para ativadores de troponina esquelética rápidos para mitigar a fadiga.

[00154] Diversos estudos demonstraram a importância da liberação de Ca^{2+} de SR no mioplasma para o desenvolvimento de fadiga (D. G. Allen et al. *Journal of Physiology* (1989), 415. páginas 433 a 458; Allen et al. 1995 *Exp. Physiol.* 80, 497-527; Favero 1999 *J. Appl Physiol.* 87: 471 a 483). moduladores de liberação de Ca^{2+} foram importantes para compreender os papéis de liberação de Ca^{2+} do SR. No músculo EDL do camundongo 20 μM de dantrolene (um relaxante muscular que inibe liberação de Ca^{2+} por meio de receptores RyR do SR) diminuíram tensão

tetânica inicial e ainda aboliram o desenvolvimento de fadiga geral (E. Germinario et al. *J Appl Physiol* 96:645 a 649, 2004). Inversamente, cafeína (que estimula liberação de Ca^{2+} de SR e aumenta concentrações de Ca^{2+} intracelular livre) aumentou a tensão EDL tetânica inicial mas acelerou e acentuou a fadiga muscular para estimulação de 60 Hz repetida por 6 minutos (Germinario 2004). Em contraste às mudanças expressadas por dantrolene e cafeína em fadiga onde o nível inicial de tensão tetânica causada pelos compostos estava relacionado inversamente uma fadigabilidade muscular subsequente, ativadores de troponina esquelética rápidos conforme descritos no presente documento aumentam tensão inicial (submáxima) e também aprimoram resistência à fadiga.

[00155] Outro aspecto importante de liberação de Ca^{2+} do SR é o potencial para ativar quinase de cadeia leve de miosina de músculo esquelético (skMLCK) dependente de calmodulina/ Ca^{2+} que fosforila subsequentemente a cadeia leve regulatória (RLC) de miosina sarcomérica (H.L. Sweeney et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 264:C1085 a C1095, 1993; J.T. Stull et al. *Arch Biochem Biophys*. 2011 June 15; 510(2): 120 a 128). Fosforilação de cabeças de ponte cruzada de miosina move as cabeças de miosina para longe do filamento espesso (Sweeney 1993) e aprimora atividade de ATPase regulada por filamento fino para aumentar sensibilidade a Ca^{2+} de geração de força e taxa de desenvolvimento de força (D.T. Szczesna et al. *J Appl Physiol* 92:1661 a 1670, 2002). Estimulação repetitiva de músculo intacto e dessa forma fosforilação de RLC, aprimora o trabalho e potência muscular. A saída de força dependente

de histórico instila uma "memória" muscular quando músculo estriado foi ativado recentemente. Junto com mudanças induzidas por metabolismo em função de ponte cruzada, a fosforilação de RLC aumenta mecanicamente a sensibilidade a Ca^{2+} do sarcômero para aprimorar a força, trabalho e potência muscular durante fadiga. Estudos sobre função de sarcômero indicam que RLC aumenta respostas de força em ativação de Ca^{2+} submáxima, mas não máxima, para deslocar a resposta de pCa de força para a esquerda (H.L. Sweeney et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 250:C657 a C660, 1986; Stull 2011). A RLC parece aumentar o número de pontes cruzadas capazes de ciclagem contra o filamento fino ao invés de aumentar a força por ponte cruzada durante ciclagem. Dessa forma, o perfil da fosforilação de RLC é similar ao perfil definido por ativadores de troponina esquelética rápidos conforme descrito no presente documento. Isto é, ambas a fosforilação de RLC e os ativadores de troponina esquelética rápidos parecem aumentar o número de pontes cruzadas de ciclagem, deslocar a resposta de pCa de força para a esquerda, aumentar a taxa de desenvolvimento de força e desacelerar a taxa de relaxamento de fibras musculares esqueléticas retiradas. A fosforilação de RLC pode aprimorar geração de força, trabalho e potência durante contrações submáximas *in vivo* (Stull 2011), um efeito que também foi demonstrado por ativadores de troponina esquelética rápidos no trabalho atual e em estudos anteriores (Russell AJ et al., *Nature Medicine*, 2011;378:667 a 75). Ambos a fosforilação de RLC e os ativadores de troponina esquelética rápidos cada podem aprimorar força/potência muscular de frequência baixa para

ajudar a preservar função muscular sob condições de fadiga.

[00156] A maioria da energia utilizada por miócitos pode ser representada por dois processos dependentes de ATP, ciclagem de ponte cruzada e ciclagem de Ca^{2+} por membranas celulares. Sob condições de descanso, SERCA1 é responsável por manter uma concentração de Ca^{2+} livre de citosólicos baixa (<100 nM). No músculo EDL de camundongo, o consumo de ATP por SERCAs é responsável por aproximadamente 50% da taxa metabólica de descanso (S.M. Norris *et al. Am J Physiol Cell Physiol* 298:C521 a C529, 2010). Os ativadores de troponina esquelética rápidos reduzem a exigência de Ca^{2+} em músculo para geração de tensão, isto é, a mesma quantidade de força pode ser gerada com menos Ca^{2+} (Russell 2011). Uma exigência diminuída do ativador de troponina esquelética rápido por Ca^{2+} livre de citosólicos para gerar força prenuncia uma diminuição profunda em consumo de SERCA ATP de miócito, o que resulta em economias energéticas substanciais e resistência aperfeiçoada de músculo a fadiga. Essa redução em exigência de Ca^{2+} para geração de força pode desempenhar um papel na resistência aperfeiçoada de músculo a fadiga devido aos ativadores de troponina esquelética rápidos.

[00157] Em fadiga, o programa complicado de eventos moleculares frequentemente age sinergicamente para diminuir contração de sarcômero ativada por Ca^{2+} (Debold 2006). Desse modo, estimulação de fibra muscular repetitiva leva acoplamento comprometido de despolarização tubular T para comprometer a liberação de Ca^{2+} de SR apropriada, conteúdo de Ca^{2+} de SR diminuído (talvez devido à precipitação com Pi), liberação de Ca^{2+} reduzida do SR

devido a efetores metabólicos negativos tal como ADP, Pi, Mg²⁺ e H⁺, sensibilidade de troponina a Ca²⁺ diminuída que resulta de níveis aumentados de Pi, H⁺ e ROS (Westerblad 1991; Allen 2008) e fosforilação de RyR1 (S. Gehlert *et al.* PLoS One. 2012; 7(11):e49326) e capacidade geradora de tensão diminuída de elementos contráteis (Debold 2006). A liberação de íon de cálcio do SR isolado ser reduzida por até 40% seguindo-se exercício prolongado ou intenso em humanos (Allen 2008). O aumento em sensibilidade a Ca²⁺ de sarcômero expresso pelos ativadores de troponina esquelética rápidos atende a esses aspectos importantes de manuseio de Ca²⁺ em fadiga muscular, especialmente aqueles de sensibilidade a Ca²⁺ diminuída que resulta de contrações repetidas (Westerblad 1991). Normalizando-se a sensibilidade a Ca²⁺ em músculo em contração, ativadores de troponina esquelética rápidos diminuem a fadigabilidade de músculo *in vitro*, *in situ* e *in vivo*. Desse modo, os ativadores de troponina esquelética rápidos são uma abordagem terapêutica útil para aprimorar função muscular sob condições de fraqueza neuromuscular e para aliviar a fadiga.

[00158] Durante a contração muscular, a relação força-velocidade é hiperbólica onde cargas maiores produzem velocidades inferiores mas tensão maior. O efeito do treinamento de resistência é para aumentar a tensão isométrica máxima (P_o) do músculo. Embora exercício não aumente a velocidade descarregada máxima (V_o), um músculo treinado mais resistente pode mover uma carga isotonicamente em uma velocidade maior. Outro aspecto dos perfis expressados por ativadores de troponina esquelética

rápidos na similaridade para exercer treinamento. Desse modo, treinamento de resistência em homens mais velhos levou a um aumento de 45% em V_0 em fibras do tipo I do vasto lateral e um aumento em potência de 25,5 para 41,1 uN*comprimento de fibra/seg (Trappe et al. *J. Appl. Physiol.* 89:143 a 152, 2000). Nas fibras de tipo I do vasto lateral, a relação força-velocidade foi movida para cima seguindo-se o exercício, similar às curvas de força-velocidade descritas nos estudos de rato atuais seguindo-se o tratamento de ativadores de troponina esquelética rápidos. Da mesma forma, exercício físico aumentou progressivamente a saída de potência nesses indivíduos (Trappe 2000) de uma forma reminiscente dos aumentos de potência descritos com tratamento de ativador de troponina esquelética rápido. Exercício físico foi relacionado a aperfeiçoamentos no manuseio de Ca^{2+} no músculo esquelético (Ferreira *Exp Biol Med* 235:497 a 505, 2010) e desempenho de exercício (G.C. Bogdanis. *Frontiers in Physiol.* maio de 2012, Vol. 3, Artigo 142, páginas 1 a 15).

[00159] É notável que condições que deslocam a curva de pCa de força para a esquerda tal como fosforilação de RLC muscular esquelética, exercício físico ou ativador de troponina esquelética rápido que liga ao complexo de troponina todas aperfeiçoam fadigabilidade muscular. As similaridades em desempenho muscular devido a essas condições sublinham a importância de sensibilidade a Ca^{2+} sarcomérica em desempenho muscular e resistência à fadiga. Diferentemente de tentativas de aprimorar o desempenho muscular que envolvem ativação de AMPK (por exemplo, exercício físico ou tratamento com a molécula pequena

AICAR) que exige alterações a longo prazo em expressão de gene de diversos alvos, ativadores de troponina esquelética rápidos tal como aqueles descritos no presente documento rapidamente (isto é, dentro de minutos a horas) aprimoram o desenvolvimento de força muscular submáxima e fadigabilidade e são específicos para o complexo de troponina esquelética rápido. Isso habilita uma terapia farmacológica seletiva para aprimorar função muscular esquelética para uma variedade de estados de doença em potencial, especialmente aqueles onde fadiga é um sintoma cardinal.

[00160] O desenvolvimento de fadiga muscular é frequentemente descrito como um declínio em força máxima ou capacidade de potência de músculo, o que implica que contrações submáximas são sustentáveis seguindo-se o início de fadiga muscular. Fadiga muscular pode descrever uma redução em capacidade de força muscular, pontos de avaliação diminuídos para uma atividade sustentada, exaustão de função contrátil ou possivelmente uma diminuição em função mental (R.M. Enoka e J. Duchateau. *J Physiol* 586.1 (2008) páginas 11 a 23). O(s) mecanismo(s) envolvido(s) em fadiga depende da tarefa que é desempenhada e precisam incluir ambos a percepção de fadiga e os mecanismos que definem a fadigabilidade muscular (Enoka et al. *J. Biomech.* 45:427 a 433, 2012). Não há apenas diferentes mecanismos de fadiga em jogo em contração muscular isométrica versus isotônica, mas até mesmo protocolos diferentes para contrações isométricas podem produzir perfis de fadiga diferentes. Desse modo, em voluntários humanos solicitados tanto a empurrar seus

braços contra um transdutor de força para manter força de alvo submáxima ou para desempenhar uma tarefa de torque muscular líquido combinada de modo idêntico de sustentar uma carga inerte com os músculos flexores de cotovelo, o perfil de fadiga foi dramaticamente diferente (S.K. Hunter et al. *J Neurophysiol* 88:3087 a 3096, 2002). O tempo de estamina para manter a tarefa de força (1.402 seg) foi duas vezes mais longo do que a tarefa de posição (702 seg) e tinha um nível inferior de entrada excitatória ou inibitória para os neurônios motores em comparação à tarefa de posição nesses estudos. Ajustes relacionados a fadiga em recrutamento de unidade motora parecem, desse modo, para também influenciar as sensações com contrações de fadiga, por exemplo, há uma forte associação entre fadigabilidade e a percepção de esforço (Enoka e Duchateau, 2008). É, portanto, importante não apenas definir os efeitos em potencial de ativadores de troponina esquelética rápidos em função muscular *in vitro* ou em modelos animais inconscientes, mas também para explorar efeitos em capacidade de exercício e fadiga em modelos animais conscientes de exercício estático e dinâmico. Os efeitos de ativadores de troponina esquelética rápidos podem ser avaliados em modelos de exercício dinâmico em animais de laboratório, tal como um ensaio de rotarod de aceleração (O. Fanellie. *Pharmacology*. 1976;14(1):52 a 7; N. Boyadjiev et al. *Journal of Sports Science e Medicine* (2007) 6, 423 a 428), um ensaio de fadiga do tipo de estamina de prova de, ou um ensaio de tempo de suspensão de grade de gaiola, conforme descrito no presente documento. Os efeitos de ativadores de troponina esquelética rápidos podem também

ser avaliados em estudos de exercício dinâmicos com o uso de indivíduos humanos, por exemplo, com o uso de um teste de elevação de calcanhar bilateral, conforme descrito no presente documento.

[00161] Métodos são fornecidos para aperfeiçoar a resistência à fadiga muscular esquelética em um indivíduo necessitado da mesma, sendo que o dito método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ativador de troponina muscular esquelética. Em algumas modalidades, o ativador de troponina muscular esquelética é um ativador de troponina muscular esquelética rápido. Em algumas modalidades, o indivíduo sofre de uma afecção selecionada de doença arterial periférica, claudicação e isquemia muscular.

[00162] Também são fornecidos métodos para aperfeiçoar resistência à fadiga em um músculo esquelético, que compreende fazer contato com o músculo esquelético com um ativador de troponina muscular esquelética, em que o ativador de troponina muscular esquelética aumenta a tensão submáxima no músculo esquelético.

[00163] Também são fornecidos métodos de aperfeiçoar resistência à fadiga em um músculo esquelético, que compreende fazer contato com o músculo esquelético com um ativador de troponina muscular esquelética, em que o ativador de troponina muscular esquelética reduz o cálcio exigido pelo músculo esquelético para gerar força.

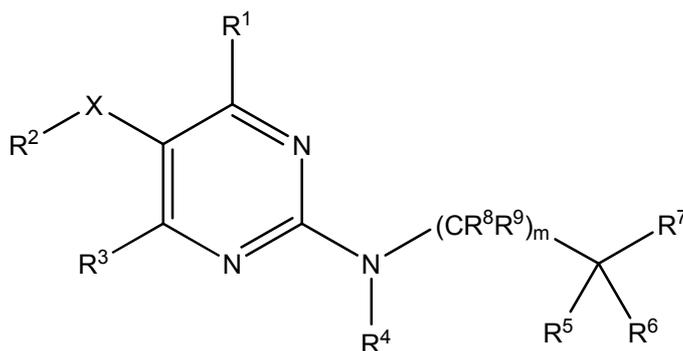
[00164] Também são fornecidos métodos de aperfeiçoar resistência à fadiga em um músculo esquelético, que compreende fazer contato com o músculo esquelético com um ativador de troponina muscular esquelética, em que o

ativador de troponina muscular esquelética aumenta a taxa de desenvolvimento de força no músculo esquelético.

[00165] Em algumas modalidades reveladas no presente documento, o ativador de troponina muscular esquelética é um ativador de troponina muscular esquelética rápido.

[00166] Em algumas modalidades, o aperfeiçoamento em resistência à fadiga muscular esquelética no indivíduo é determinado por um teste de elevação de calcanhar bilateral conforme descrito no presente documento (consultar Exemplos 10 e 11 no presente documento) . Em algumas modalidades, o teste de elevação de calcanhar bilateral compreende instruir o indivíduo a desempenhar elevações de calcanhar em intervalos regulares e medir o valor de um ou mais parâmetros selecionados de (a) tempo para início de claudificação, (b) número de elevações de calcanhar para início de claudificação, (c) trabalho para início de claudificação, (d) tempo para fadiga de claudificação máxima, (e) número de elevações de calcanhar para fadiga de claudificação máxima e (d) trabalho para fadiga de claudificação máxima, em que um aumento em um ou mais dos parâmetros indica um aperfeiçoamento em resistência à fadiga no indivíduo.

[00167] Em algumas modalidades, o ativador de troponina muscular esquelética é um composto da Fórmula I:



Fórmula I

[00168] ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma, em que:

[00169] R^1 é selecionado de hidrogênio, halogênio, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros;

[00170] R^2 é selecionado a partir de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, heteroarila com 5 a 10 membros e NR^bR^c , em que cada dos grupos de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6}

alquenila, C₂₋₆ alquinila, (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquila, (CH₂)_n heterocicloalquila com 3 a 8 membros, (CH₂)_nC₆₋₁₀ arila e (CH₂)_n heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquila, (CH₂)_n heterocicloalquila com 3 a 8 membros, (CH₂)_nC₆₋₁₀ arila e (CH₂)_nheteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f;

[00171] R³ é selecionado de hidrogênio, halogênio, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, C₆₋₁₀ arila e heteroarila com 5 a 10 membros;

[00172] R⁴ é selecionado de hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c e SO₂R^a;

[00173] R⁵ e R⁶ são cada um selecionados independentemente de hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00174] ou alternativamente, R⁵ e R⁶ juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam um grupo selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros e heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, cada substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00175] R⁷ é selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila e heteroarila com 5 a 10 membros, sendo cada substituído

opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila, e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e de heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f ;

[00176] R^8 e R^9 , em cada ocorrência, são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio e C_{1-6} alquila;

[00177] X é selecionado de uma ligação, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$, e $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$;

[00178] ou alternativamente, X, R^2 e R^3 , junto com os átomos de carbono aos quais são ligados, formam um anel com 5 a 6 membros que contém opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre e que contém opcionalmente uma ou mais ligações duplas e

substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f;

[00179] R^a, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f;

[00180] R^b e R^c, em cada ocorrência, são cada um selecionados independentemente de hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila, heteroarila com 5 a 10 membros, C(O)R^g, C(O)OR^g, C(O)NRⁱR^j e SO₂R^g, em que cada dos grupos de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f;

[00181] R^d, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁₋₆ alquila;

[00182] R^e, em cada ocorrência, é selecionado

independentemente de hidrogênio, CN, OH, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00183] R^f, em cada ocorrência, é selecionado independentemente a partir de halogênio, CN, OR^h, OC(O)R^h, OC(O)OR^h, OC(O)NRⁱR^j, NRⁱR^j, NR^dC(O)R^h, NR^dC(O)OR^h, NR^dC(O)NRⁱR^j, NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j, NR^dC(S)R^h, NR^dC(S)OR^h, NR^dC(S)NRⁱR^j, NR^dC(NR^e)NRⁱR^j, NR^dS(O)R^h, NR^dSO₂R^h, NR^dSO₂NRⁱR^j, C(O)R^h, C(O)OR^h, C(O)NRⁱR^j, C(S)R^h, C(S)OR^h, C(S)NRⁱR^j, C(NR^e)NRⁱR^j, SR^h, S(O)R^h, SO₂R^h, SO₂NRⁱR^j, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^k;

[00184] ou dois substituintes de R^f ligados a um único átomo de carbono, junto com o átomo de carbono ao qual ambos são ligados, formam um grupo selecionado de carbonila, C₃₋₈ cicloalquila e heterocicloalquila com 3 a 8 membros;

[00185] R^g, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, fenila, naftila e C₇₋₁₁ aralquila, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, OH, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila;

[00186] R^h , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f ;

[00187] R^i e R^j , em cada ocorrência, são cada um substituídos independentemente de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila, heteroarila com 5 a 10 membros, $C(O)R^g$, e $C(O)OR^g$, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes a partir de halogênio, CN, OH, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila;

[00188] R^k , em cada ocorrência, é selecionado independentemente a partir de halogênio, CN, OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquila), $N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $NHC(O)C_{1-6}$ alquila, $NHC(O)C_{7-11}$ aralquila, $NHC(O)OC_{1-6}$ alquila,

NHC(O)OC₇₋₁₁ aralquila, OC(O)C₁₋₆ alquila, OC(O)C₇₋₁₁ aralquila, OC(O)OC₁₋₆ alquila, OC(O)OC₇₋₁₁ aralquila, C(O)C₁₋₆ alquila, C(O)C₇₋₁₁ aralquila, C(O)OC₁₋₆ alquila, C(O)OC₇₋₁₁ aralquila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila e C₂₋₆ alquinila, em que cada substituinte de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila e C₇₋₁₁ aralquila é substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de OH, C₁₋₆ alcóxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquila), N(C₁₋₆ alquila)₂, NHC(O)C₁₋₆ alquila, NHC(O)C₇₋₁₁ aralquila, NHC(O)OC₁₋₆ alquila e NHC(O)OC₇₋₁₁ aralquila;

[00189] ou dois substituintes de R^k ligados a um único átomo de carbono, junto com o átomo de carbono ao qual ambos são ligados, formam um grupo de carbonila;

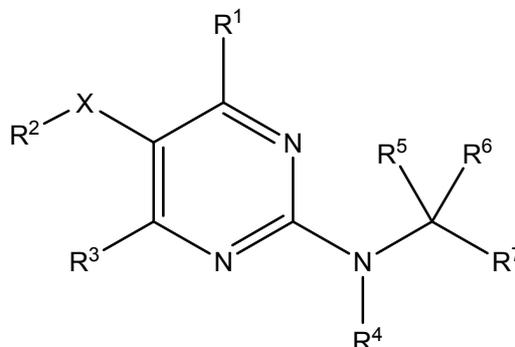
[00190] m é 0, 1 ou 2;

[00191] n, em cada ocorrência, independentemente é 0, 1 ou 2;

[00192] p é 0, 1 ou 2; e

[00193] q é 0, 1 ou 2.

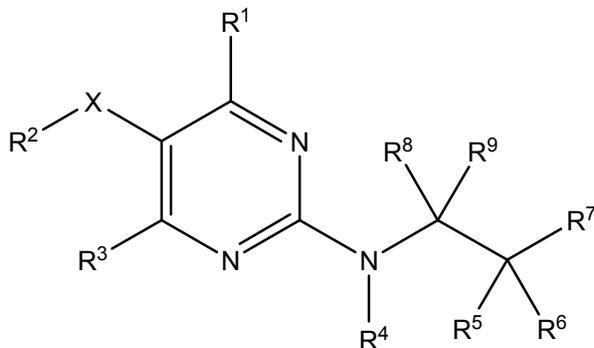
[00194] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, m é 0, isto é, um composto da Fórmula II, ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula II

[00195] em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e X são conforme definido no presente documento.

[00196] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, m é 1, isto é, um composto da Fórmula III, ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula III

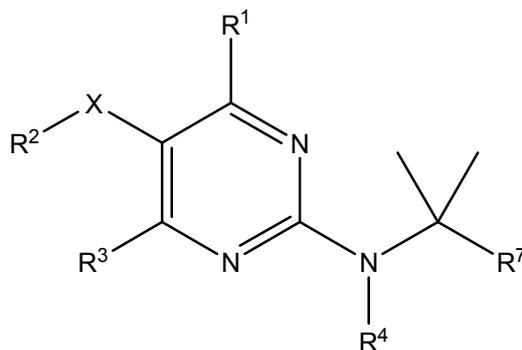
[00197] em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e X são conforme definido no presente documento.

[00198] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, um de R⁵ e R⁶ é hidrogênio e o outro é C₁₋₆ alquila.

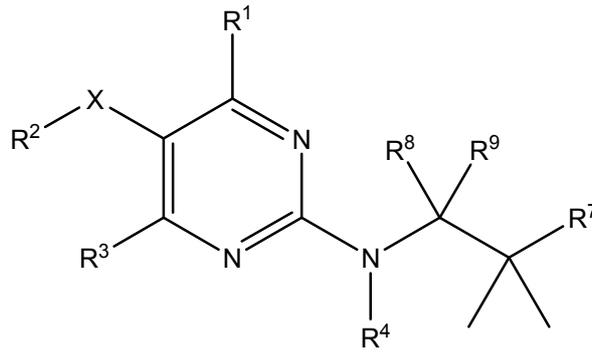
[00199] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ são cada um independentemente C₁₋₆ alquila.

[00200] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ são cada um metila.

[00201] Em algumas modalidades, os compostos são de Fórmula IV(a) ou IV(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula IV(a)



Fórmula IV(b)

[00202] em que R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ e X são conforme definido no presente documento.

[00203] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ junto com o átomo de carbono ao qual são ligados formam C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros ou heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00204] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam C₃₋₆ cicloalquila substituída opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00205] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes a partir de halogênio, CN, oxo,

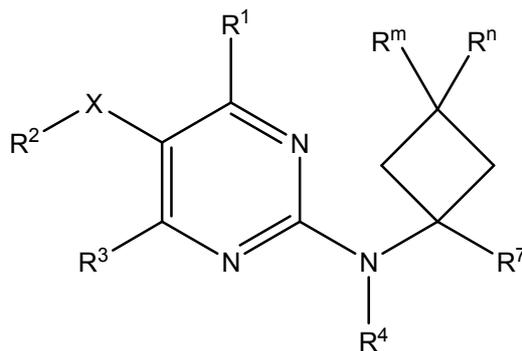
OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00206] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclobutila substituída opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

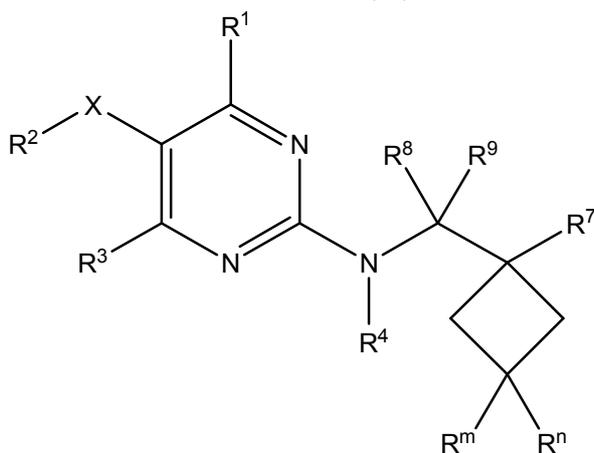
[00207] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclobutila substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila, em que o substituinte e R⁷ estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00208] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclobutila substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila, em que o substituinte e R⁷ estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00209] Em algumas modalidades, os compostos são de Fórmula V(a) ou V(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula V(a)



Fórmula V(b)

[00210] em que R^m e Rⁿ são cada um selecionados independentemente a partir de hidrogênio, halogênio e C₁₋₆ alquila e R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ e X são conforme definido no presente documento.

[00211] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula V(a) ou V(b), R^m e Rⁿ são cada um hidrogênio.

[00212] Em algumas modalidades compostos da Fórmula V(a) ou V(b), R^m e Rⁿ são cada um halogênio.

[00213] Em algumas modalidades compostos da Fórmula V(a) ou V(b), R^m e Rⁿ são cada um flúor.

[00214] Em algumas modalidades compostos da Fórmula V(a) ou V(b), um de R^m e Rⁿ é hidrogênio e o outro é halogênio. Em algumas modalidades de tais compostos, o halogênio e R⁷ estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas

modalidades de tais compostos, o halogênio e R^7 estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00215] Em algumas modalidades compostos da Fórmula V(a) ou V(b), um de R^m e R^n é hidrogênio e o outro é flúor. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e R^7 estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e R^7 estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00216] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R^5 e R^6 , junto com o átomo de carbono ao qual são ligados, formam heterocicloalquila com 3 a 6 membros, sendo cada da qual é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00217] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R^5 e R^6 , junto com o átomo de carbono ao qual são ligados, formam aziridina, azetidina, pirrolidina, oxirano, oxetano ou tetraidrofurano, sendo cada dos quais é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00218] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R^5 e R^6 são cada um independentemente C_{1-6} alquila, ou R^5 e R^6 junto com o átomo de carbono ao

qual são ligados formam C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros ou heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00219] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ são cada um metila, ou R⁵ e R⁶ junto com o átomo de carbono ao qual são ligados formam C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros ou heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00220] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ são cada um independentemente C₁₋₆ alquila, ou R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00221] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II ou III, R⁵ e R⁶ são cada um metila, ou R⁵ e R⁶, junto com o carbono ao qual são ligados, formam ciclobutila substituída opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo,

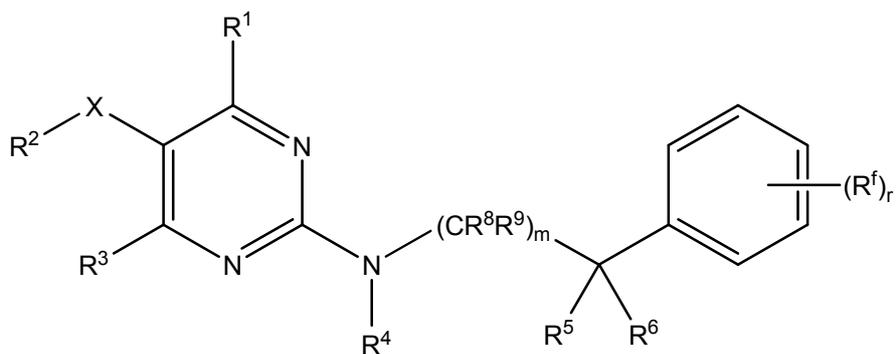
OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00222] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R^7 é selecionado a partir de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila, e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00223] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R^7 é fenila substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionado a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$,

$\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$,
 $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
 $\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, SR^{a} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, C_{1-6} alquila, C_{1-6}
haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8}
cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila, heterocicloalquila com 3 a
8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10}
arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em
que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalcenila,
heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila
com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila
com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3,
4 ou 5 substituintes de R^{f} .

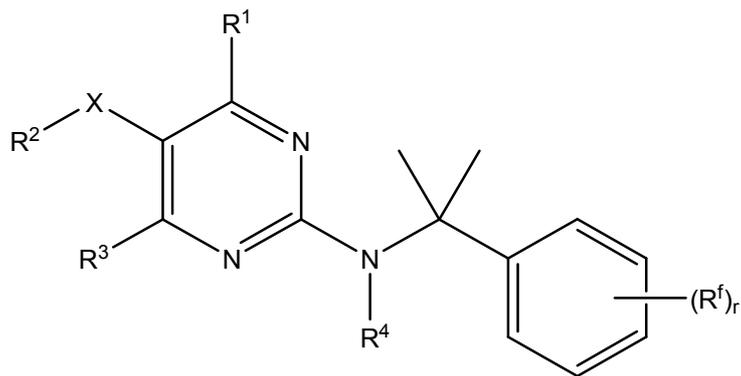
[00224] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula VI, ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



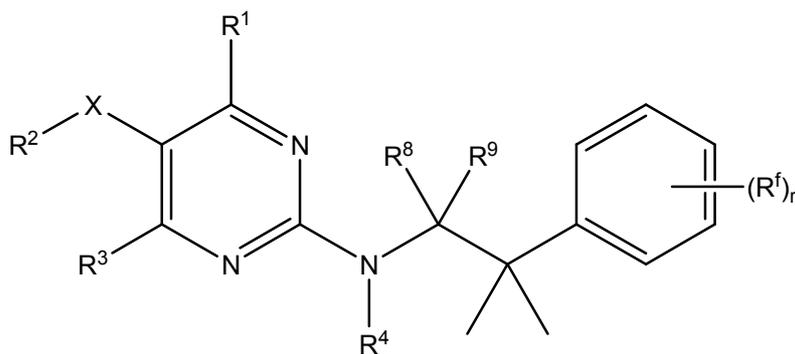
Fórmula VI

[00225] em que r é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{f} , X e m são conforme definido no presente documento.

[00226] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula VII(a) ou VII(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



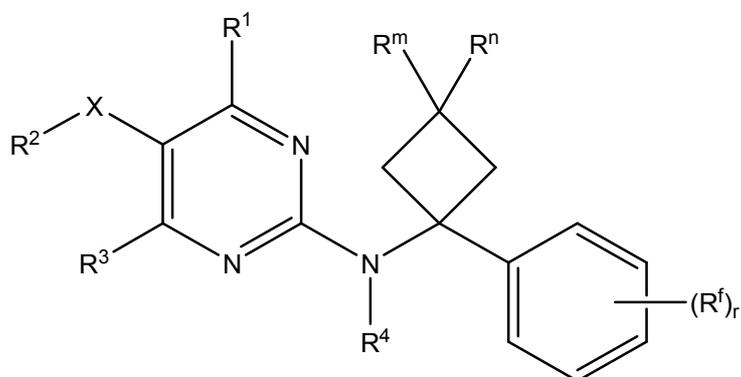
Fórmula VII(a)



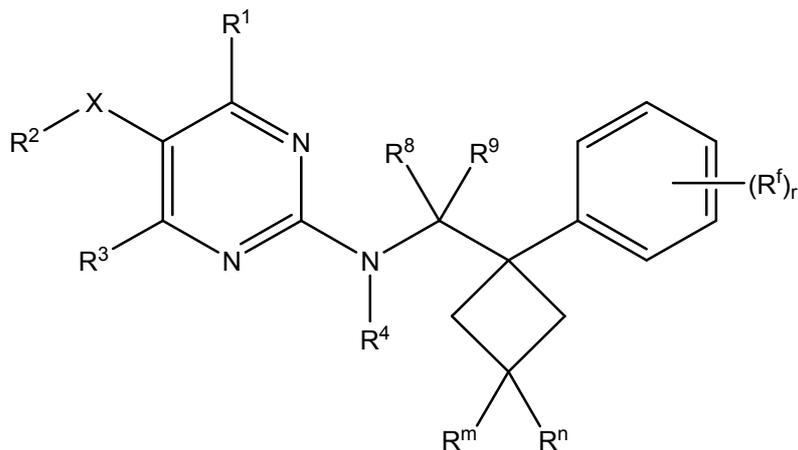
Fórmula VII(b)

[00227] em que r é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R^f e X são conforme definido no presente documento.

[00228] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula VIII(a)



Fórmula VIII (b)

[00229] em que R^m e R^n são cada um selecionados independentemente a partir de hidrogênio, halogênio e C_{1-6} alquila; r é 0, 1, 2, 3 ou 4; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f e X são conforme definido no presente documento.

[00230] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), R^m e R^n são cada um hidrogênio.

[00231] Em algumas modalidades compostos da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), R^m e R^n são cada um halogênio.

[00232] Em algumas modalidades compostos da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), R^m e R^n são cada um flúor.

[00233] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), um de R^m e R^n é hidrogênio e o outro é halogênio. Em algumas modalidades de tais compostos, o halogênio e o anel de fenila estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas modalidades de tais compostos, o halogênio e o anel de fenila estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00234] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula VIII(a) ou VIII(b), um de R^m e R^n é hidrogênio e o outro é flúor. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e o anel de fenila estão em uma configuração *trans* um

em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e o anel de fenila estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00235] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R⁷ é selecionado a partir de fenila, 2-fluorfenila, 3-fluorfenila, 2,4-difluorfenila, 3,4-difluorfenila, 3,5-difluorfenila, 4-fluorfenila, 2-chlorofenil, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 3,5-diclorofenila, 2-metilfenila, 3-metilfenila, 2,4-dimetilfenil, 3,4-dimetilfenila, 3,5-dimetilfenila, 2-(hidróximetil)fenila, 3-(hidróximetil)fenila, 4-(hidróximetil)fenila, 2-(aminometil)fenila, 3-(aminometil)fenila, 4-(aminometil)fenila, 2-fenol, 3-fenol, 4-fenol, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-difluorometoxifenila, 3-difluorometoxifenila, 4-difluorometoxifenila, 2-trifluorometoxifenila, 3-trifluorometoxifenila, 4-trifluorometoxifenila, 2-cianofenila, 3-cianofenila, 4-cianofenila, 2-benzamina, 3-benzamida, 4-benzamida, N-metil-2-benzamina, N-metil-3-benzamida, N-metila-4-benzamida, N,N-dimetil-2-benzamina, N,N-dimetil-3-benzamida e N,N-dimetil-4-benzamida.

[00236] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R⁷ é heteroarila com 5 a 10 membros substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)NR^bR^c, NR^bR^c, NR^dC(O)R^a, NR^dC(O)OR^a, NR^dC(O)NR^bR^c, NR^dC(O)C(O)NR^bR^c, NR^dC(S)R^a, NR^dC(S)OR^a, NR^dC(S)NR^bR^c, NR^dC(NR^e)NR^bR^c, NR^dS(O)R^a,

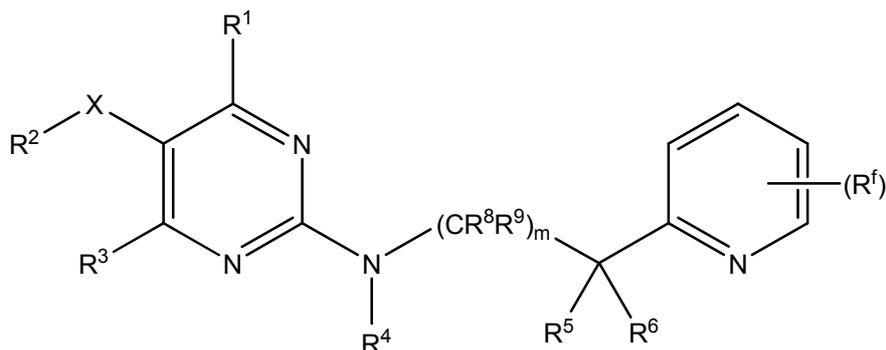
$\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$,
 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, SR^{a} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$,
 C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, heterocicloalquila
 com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros,
 C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila, e heteroarila com 5 a 10
 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6}
 alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8}
 cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros,
 heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11}
 aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído
 opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^{f} .

[00237] Em algumas modalidades de compostos da
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R^7 é
 piridila substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5
 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo,
 OR^{a} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
 $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$,
 $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
 $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$,
 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, $\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, SR^{a} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8}
 cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, heterocicloalquila com 3
 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10}
 arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em
 que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila,
 heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila
 com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila, C_{7-11} aralquila e heteroarila
 com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3,

4 ou 5 substituintes de R^f.

[00238] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R⁷ é selecionado a partir de 2-piridil, 3-piridila e 4-piridila, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)NR^bR^c, NR^bR^c, NR^dC(O)R^a, NR^dC(O)OR^a, NR^dC(O)NR^bR^c, NR^dC(O)C(O)NR^bR^c, NR^dC(S)R^a, NR^dC(S)OR^a, NR^dC(S)NR^bR^c, NR^dC(NR^e)NR^bR^c, NR^dS(O)R^a, NR^dSO₂R^a, NR^dSO₂NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, C(S)R^a, C(S)OR^a, C(S)NR^bR^c, C(NR^e)NR^bR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₆ cicloalquila, C₃₋₆ cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 6 membros, heterocicloalquenila com 3 a 6 membros, fenila, naftila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C₆₋₁₀ arila, C₇₋₁₁ aralquila e heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f.

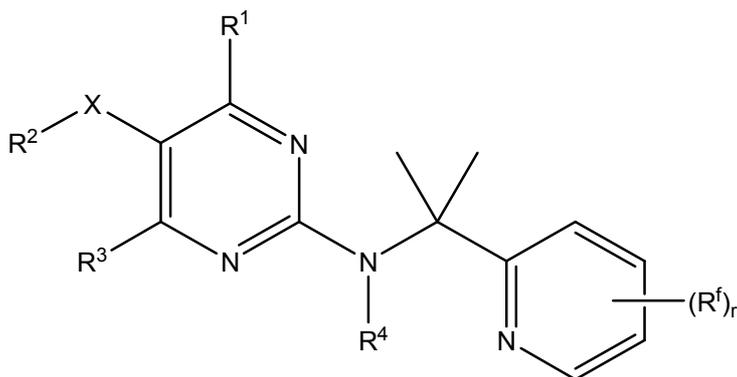
[00239] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula IX, ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



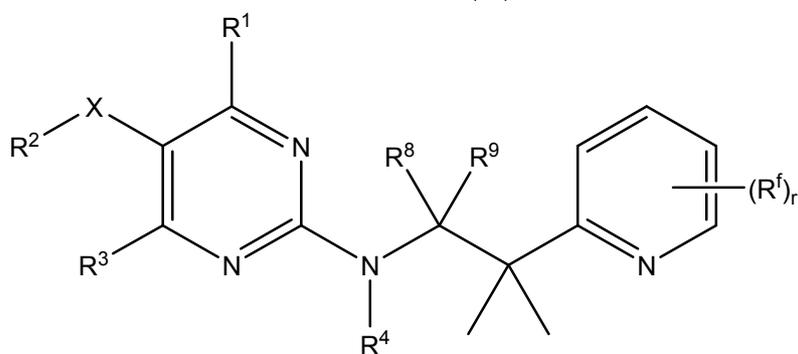
Fórmula IX

[00240] em que r é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^f , X e m são conforme definido no presente documento.

[00241] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula X(a) ou X(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



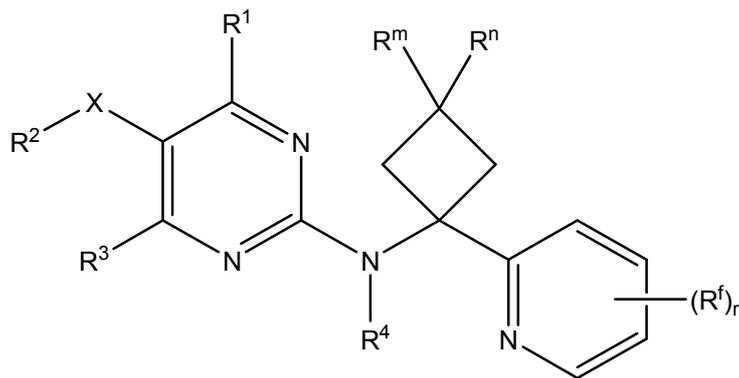
Fórmula X(a)



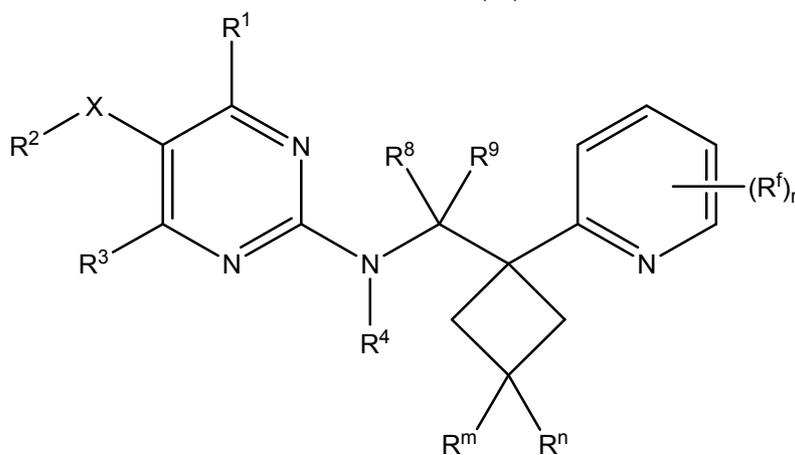
Fórmula X(b)

[00242] em que r é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f e X são conforme definido no presente documento.

[00243] Em algumas modalidades, os compostos são da Fórmula XI(a) ou XI(b), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



Fórmula XI(a)



Fórmula XI(b)

[00244] em que R^m e Rⁿ são cada um selecionados independentemente a partir de hidrogênio, halogênio e C₁₋₆ alquila; r é 0, 1, 2, 3 ou 4; e R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R^f e X são conforme definido no presente documento.

[00245] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula XI(a) ou XI(b), R^m e Rⁿ são cada um hidrogênio.

[00246] Em algumas modalidades compostos da Fórmula XI(a) ou XI(b), R^m e Rⁿ são cada um halogênio.

[00247] Em algumas modalidades compostos da Fórmula XI(a) ou XI(b), R^m e Rⁿ são cada um flúor.

[00248] Em algumas modalidades compostos da Fórmula XI(a) ou XI(b), um de R^m e Rⁿ é hidrogênio e o outro é halogênio. Em algumas modalidades de tais compostos, o halogênio e o anel de piridila estão em uma

configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas modalidades de tais compostos, o halogênio e o anel de piridila estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00249] Em algumas modalidades compostos da Fórmula XI(a) ou XI(b), um de R^m e R^n é hidrogênio e o outro é flúor. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e o anel de piridila estão em uma configuração *trans* um em relação ao outro no anel de ciclobutila. Em algumas modalidades de tais compostos, o flúor e o anel de piridila estão em uma configuração *cis* um em relação ao outro no anel de ciclobutila.

[00250] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R^7 é selecionado a partir de pirid-2-ila, 3-fluoro-pirid-2-ila, 4-fluoro-pirid-2-ila, 5-fluoro-pirid-2-ila, 6-fluoro-pirid-2-ila, 3-cloro-pirid-2-ila, 4-cloro-pirid-2-ila, 5-cloro-pirid-2-ila, 6-cloro-pirid-2-ila, 3-ciano-pirid-2-ila, 4-ciano-pirid-2-ila, 5-ciano-pirid-2-ila, 6-ciano-pirid-2-ila, 3-metil-pirid-2-ila, 4-metil-pirid-2-ila, 5-metil-pirid-2-ila, 6-metil-pirid-2-ila, 3-difluorometil-pirid-2-ila, 4-difluorometil-pirid-2-ila, 5-difluorometil-pirid-2-ila, 6-difluorometil-pirid-2-ila, 3-trifluorometil-pirid-2-ila, 4-trifluorometil-pirid-2-ila, 5-trifluorometil-pirid-2-ila, 6-trifluorometil-pirid-2-ila, 3-hidróximetil-pirid-2-ila, 4-hidróximetil-pirid-2-ila, 5-hidróximetil-pirid-2-ila, 6-hidróximetil-pirid-2-ila, 3-aminometil-pirid-2-ila, 4-aminometil-pirid-2-ila, 5-aminometil-pirid-2-ila, 6-aminometil-pirid-2-ila, 3-hidróxi-pirid-2-ila, 4-hidróxi-pirid-2-ila, 5-hidróxi-pirid-2-ila, 6-hidróxi-

pirid-2-ila, 3-metoxi-pirid-2-ila, 4-metoxi-pirid-2-ila, 5-metoxi-pirid-2-ila, 6-metoxi-pirid-2-ila, 3-difluorometoxi-pirid-2-ila, 4-difluorometoxi-pirid-2-ila, 5-difluorometoxi-pirid-2-ila, 6-difluorometoxi-pirid-2-ila, 3-trifluorometoxi-pirid-2-ila, 4-trifluorometoxi-pirid-2-ila, 5-trifluorometoxi-pirid-2-ila, 6-trifluorometoxi-pirid-2-ila, 3-metiltio-pirid-2-ila, 4-metiltio-pirid-2-ila, 5-metiltio-pirid-2-ila, 6-metiltio-pirid-2-ila, 3-carboxamido-pirid-2-ila, 4-carboxamido-pirid-2-ila, 5-carboxamido-pirid-2-ila, 6-carboxamido-pirid-2-ila e 3-fluoro-6-metil-pirid-2-ila.

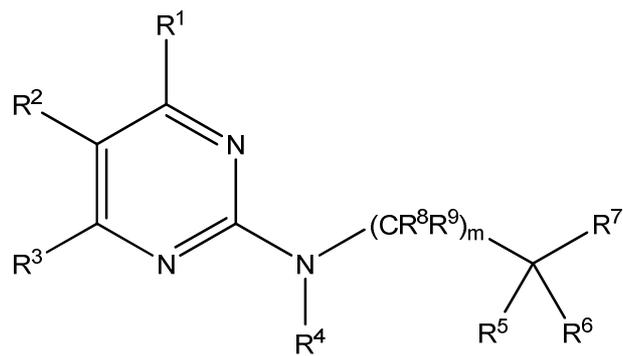
[00251] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) ou V(b), R⁷ é selecionado a partir de pirid-3-ila, 2-fluoro-pirid-3-ila, 4-fluoro-pirid-3-ila, 5-fluoro-pirid-3-ila, 6-fluoro-pirid-3-ila, 2-cloro-pirid-3-ila, 4-cloro-pirid-3-ila, 5-cloro-pirid-3-ila, 6-cloro-pirid-3-ila, 2-ciano-pirid-3-ila, 4-ciano-pirid-3-ila, 5-ciano-pirid-3-ila, 6-ciano-pirid-3-ila, 2-metil-pirid-3-ila, 4-metil-pirid-3-ila, 5-metil-pirid-3-ila, 6-metil-pirid-3-ila, 2-difluoro-metil-pirid-3-ila, 4-difluoro-metil-pirid-3-ila, 5-difluoro-metil-pirid-3-ila, 6-difluoro-metil-pirid-3-ila, 2-trifluoro-metil-pirid-3-ila, 4-trifluoro-metil-pirid-3-ila, 5-trifluoro-metil-pirid-3-ila, 6-trifluoro-metil-pirid-3-ila, 2-hidróxi-metil-pirid-3-ila, 4-hidróxi-metil-pirid-3-ila, 5-hidróxi-metil-pirid-3-ila, 6-hidróxi-metil-pirid-3-ila, 2-amino-metil-pirid-3-ila, 4-amino-metil-pirid-3-ila, 5-amino-metil-pirid-3-ila, 6-amino-metil-pirid-3-ila, 2-hidróxi-pirid-3-ila, 4-hidróxi-pirid-3-ila, 5-hidróxi-pirid-3-ila, 6-hidróxi-pirid-3-ila, 2-metoxi-pirid-3-ila,

4-metoxi-pirid-3-ila, 5-metoxi-pirid-3-ila, 6-metoxi-pirid-3-ila, 2-difluoro-metoxi-pirid-3-ila, 4-difluoro-metoxi-pirid-3-ila, 5-difluoro-metoxi-pirid-3-ila, 6-difluoro-metoxi-pirid-3-ila, 2-trifluoro-metoxi-pirid-3-ila, 4-trifluoro-metoxi-pirid-3-ila, 5-trifluoro-metoxi-pirid-3-ila, 6-trifluoro-metoxi-pirid-3-ila, 2-metiltio-pirid-3-ila, 4-metiltio-pirid-3-ila, 5-metiltio-pirid-3-ila, 6-metiltio-pirid-3-ila, 2-carboxamido-pirid-3-ila, 4-carboxamido-pirid-3-ila, 5-carboxamido-pirid-3-ila e 6-carboxamido-pirid-3-ila.

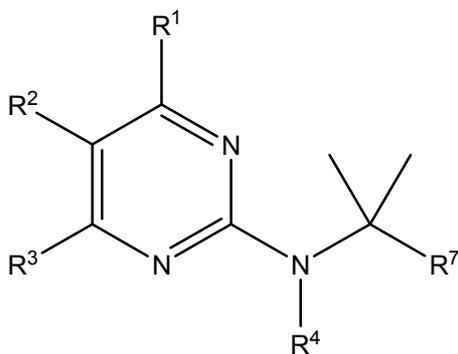
[00252] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é selecionado a partir de uma ligação, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$, e $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$.

[00253] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é uma ligação.

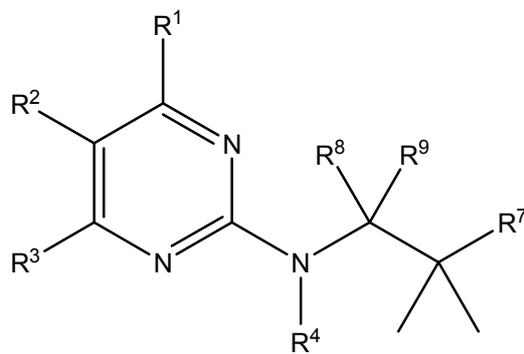
[00254] Em algumas modalidades, o composto é da Fórmula XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), ou um sal aceitável de modo farmacêutico da mesma:



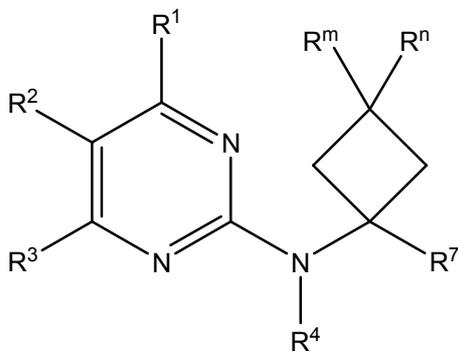
Fórmula XII(a)



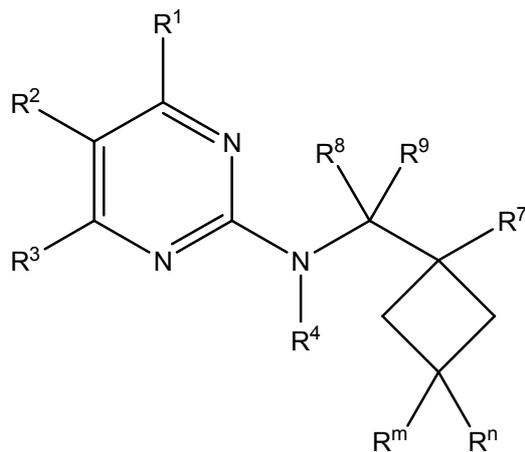
Fórmula XII(b)



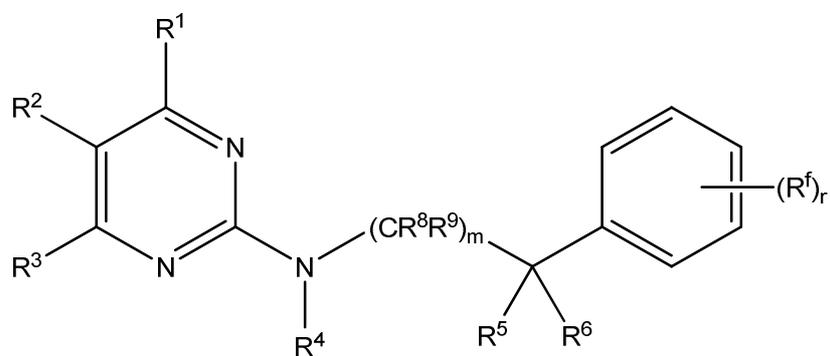
Fórmula XII(c)



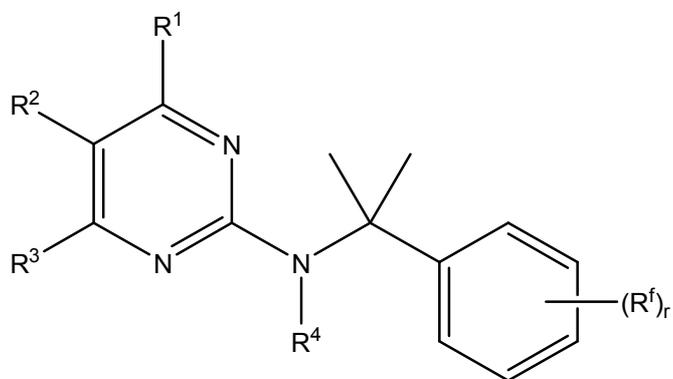
Fórmula XII(d)



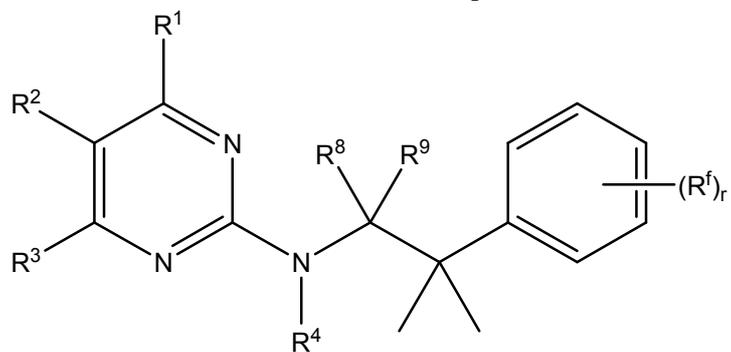
Fórmula XII (e)



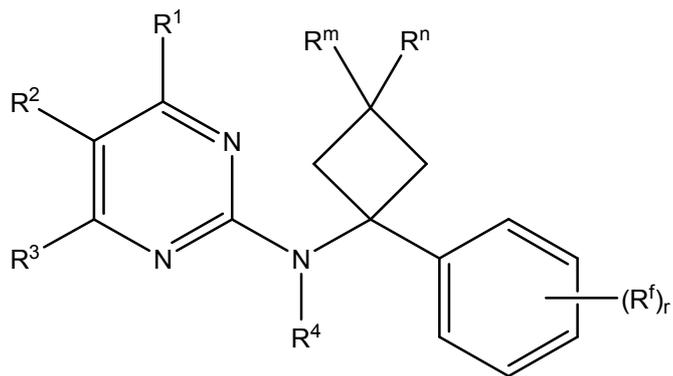
Fórmula XII (f)



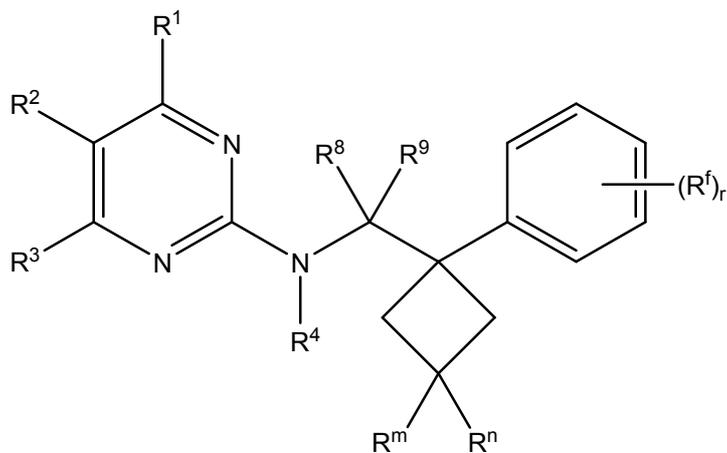
Fórmula XII (g)



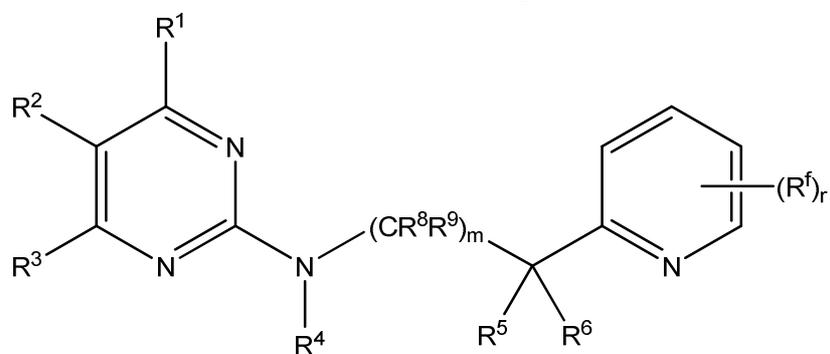
Fórmula XII (h)



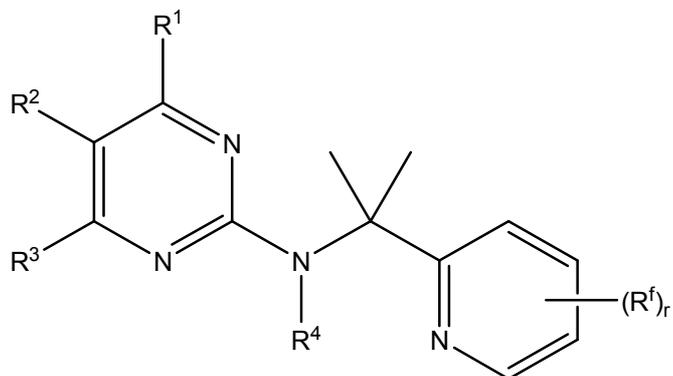
Fórmula XII(i)



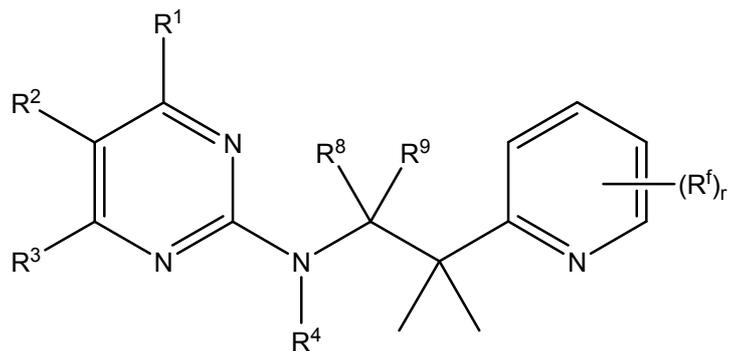
Fórmula XII(j)



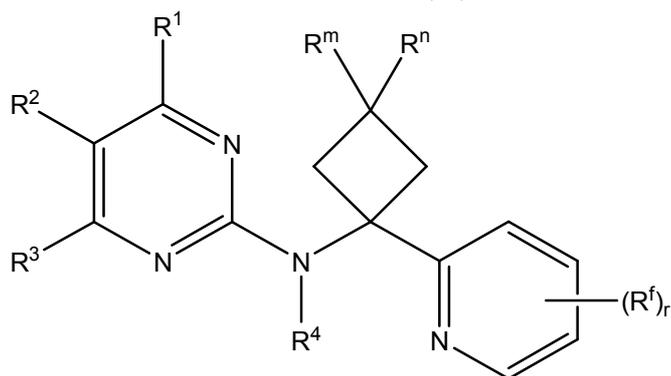
Fórmula XII(k)



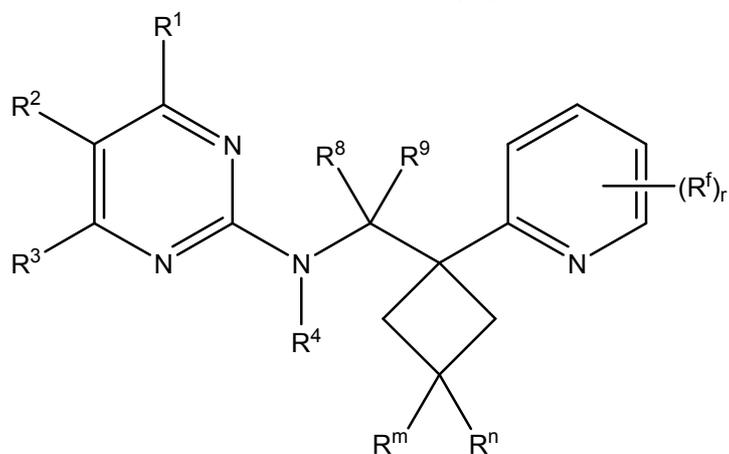
Fórmula XII(l)



Fórmula XII(m)



Fórmula XII(n)



Fórmula XII(o)

[00255] em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^f , R^m , R^n , m e r são conforme definido no presente documento.

[00256] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é -O-.

[00257] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{O}-$ e $-\text{OCH}_2-$.

[00258] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é $-\text{NR}^{\text{d}}-$.

[00259] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{d}}-$ e $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CH}_2-$.

[00260] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é selecionado a partir de $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})-$ e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}-$.

[00261] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é selecionado a partir de $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})-$ e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{CH}_2-$.

[00262] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, heterocicloalquila com 3 a 8 membros, heterocicloalquenila com 3 a 8 membros, C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes

selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_{n\text{C}_{3-8}}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_{n\text{C}_{3-8}}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenil, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00263] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é fenila substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6}
 alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila,
 $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros, em
 que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}
 alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila
 com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e
 $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído
 opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00264] Em algumas modalidades de compostos da
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é fenila substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5
 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6}
 alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$
 heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$
 naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada
 dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8

membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f ; em que pelo menos um substituinte é ligado na *meta* posição.

[00265] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é fenila substituído com um substituinte selecionado a partir de $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ e $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00266] Em algumas modalidades de compostos da

Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R² é fenila substituído com um substituinte selecionado a partir de C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OC₁₋₆ alquila, C(O)NHC₁₋₆ alquila e C(O)N(C₁₋₆ alquila)₂; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ haloalquila.

[00267] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R² é fenila substituído na meta posição com um substituinte selecionado a partir de (CH₂)_nC(O)OR^a e (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^d(S)R^a, (CH₂)_nNR^d(S)OR^a, (CH₂)_nNR^d(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^d(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquila, (CH₂)_n heterocicloalquila com 3 a 8 membros, (CH₂)_n fenila, (CH₂)_n naftila (CH₂)_n heteroarila com

5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(CH_2)_n C_{3-8}$ cicloalquila, $(CH_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(CH_2)_n$ fenila, $(CH_2)_n$ naftila e $(CH_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00268] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é fenila substituído na meta posição com um substituinte selecionado a partir de $(CH_2)_n C(O)OR^a$ e $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, hidróxila, C_{1-6} alcóxi, CN, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00269] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é fenila substituído na meta posição com um substituinte selecionado a partir de $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OC_{1-6}$ alquila, $C(O)NHC_{1-6}$ alquila e $C(O)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, hidróxila, C_{1-6} alcóxi, CN, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00270] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),

VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R² é fenila substituído com (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, em que R^a é C₁₋₆ alquila ou heterocicloalquila com 3 a 8 membros, sendo cada substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquila, (CH₂)_nheterocicloalquila com 3 a 8 membros, (CH₂)_n fenila, (CH₂)_n naftila e (CH₂)_n heteroarila com 5 a 10 membros; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquila, (CH₂)_n heterocicloalquila com 3 a 8 membros, (CH₂)_n fenila, (CH₂)_n

naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes de R^f .

[00271] Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é fenila substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, em que R^a é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila-OH e C_{1-6} alquila-NH₂, sendo cada um substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes selecionado a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros; e substituído opcionalmente com 1, 2 ou 3 substituintes adicionais selecionados a partir de halogênio, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8
 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila
 com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila,
 $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila,
 $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é
 substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes
 de R^f .

[00272] Em algumas modalidades de compostos da
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é 3-benzamida, N-metil-3-benzamida, N,N-dimetil-
 3-benzamida, 4-fluoro-3-benzamida, N-metil-4-fluoro-3-
 benzamida, N,N-dimetil-4-fluoro-3-benzamida, 3-ácido
 benzoico, metil-3-benzoato, 4-fluoro-3-ácido benzoico e
 metil-4-fluoro-3-benzoato.

[00273] Em algumas modalidades de compostos da
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é heteroarila com 5 a 10 membros substituído
 opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionado
 a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8
 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila
 com 5 a 10 membros, em que cada dos grupos de C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila,
 $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila,
 $(\text{CH}_2)_n$ naftila e $(\text{CH}_2)_n$ heteroarila com 5 a 10 membros é
 substituído opcionalmente com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes
 de R^f .

[00274] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila,
 pirazila, piridazila, triazila, furanila, pirrolila,
 tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila,
 oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila,
 triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído
 com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados a partir de
 halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3
 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila,
 heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros,
 $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com
 1, 2, 3, 4 ou 5 R^f substituintes.

[00275] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila,
 pirazila, piridazila, triazila, furanila, pirrolila,
 tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila,
 oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila,
 triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído
 com um substituinte selecionado a partir de $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$ e
 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$; e opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3
 substituintes adicionais, selecionados a partir de
 halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3
 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila,
 heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros,
 $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com
 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00276] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila,
 pirazila, piridazila e triazila, cada um opcionalmente
 substituído com $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

[00277] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou
 XII(o), R^2 é selecionado a partir de furanila, pirrolila,
 tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila,
 oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila,

triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

[00278] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila, pirazila, piridazila e triazila, cada um opcionalmente substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

[00279] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de furanila, pirrolila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila, triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

[00280] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila, pirazila, piridazila, triazila, furanila, pirrolila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila, triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído

com $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, em que R^a é C_{1-6} alquila ou heterocicloalquila com 3 a 8 membros, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00281] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de piridila, pirimidila, pirazila, piridazila e triazila, cada um opcionalmente substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, em que R^a é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila-OH e C_{1-6} alquila-NH₂, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3

substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros.

[00282] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado furanila, pirrolila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, imidazolila, triazolila e tetrazolila, cada um opcionalmente substituído com $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, em que R^a é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila-OH e C_{1-6} alquila-NH₂, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e

heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros.

[00283] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de indolila, ondazolila, benzimidazolila, benzoxazolila e benzoisoxazolila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00284] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),

XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R² é selecionado a partir de 1H-indazol-6-ila, 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-4-ila, 3-amino(1H-indazol-5-ila), 3-amino(1H-indazol-6-ila), 3-amino(1H-indazol-7-ila), 1-metil(1H-indazol-6-ila), 3-metil(1H-indazol-6-ila), 3-amino-1-metil(1H-indazol-5-ila), 3-ciano(1H-indazol-5-ila), 3-carboxamida(1H-indazol-5-ila), 3-carboxamidina(1H-indazol-5-ila), 3-vinil(1H-indazol-5-ila), 3-etil(1H-indazol-5-ila), 3-acetamida(1H-indazol-5-ila), 3-metilsulfonilamina(1H-indazol-5-ila), 3-metoxicarboxamida(1H-indazol-5-ila), 3-metilamino(1H-indazol-5-ila), 3-dimetilamino(1H-indazol-5-ila), 3-etilamino(1H-indazol-5-ila), 3-(2-aminoetil)amino(1H-indazol-5-ila), 3-(2-hidróxi-etil)amino(1H-indazol-5-ila), 3-[(metiletil)amino](1H-indazol-5-ila), 6-benzimidazol-5-ila, 6-(2-metilbenzimidazol-5-ila), 2-aminobenzimidazol-5-ila, 2-hidróxibenzimidazol-5-ila, 2-acetamidabenzimidazol-5-ila, 3-aminobenzo[3,4-d]isoxazol-5-ila, 3-aminobenzo[d]isoxazol-6-ila, 3-aminobenzo[d]isoxazol-7-ila, 2-metilbenzoxazol-5-ila e 2-metilbenzoxazol-6-ila.

[00285] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R² é selecionado a partir de heterocicloalquila com 3-6 membros e heterocicloalquenila com 3 a 6 membros, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5

substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00286] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^2 é selecionado a partir de aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de halogênio, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_nC(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6}
 alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila,
 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila, heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3
 a 8 membros, $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, em que cada um dos C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ cicloalquila,
 heterocicloalquila com $(\text{CH}_2)_n$ com 3 a 8 membros,
 $(\text{CH}_2)_n$ fenila, $(\text{CH}_2)_n$ naftila e grupos de heteroarila com
 $(\text{CH}_2)_n$ com 5 a 10 membros, é opcionalmente substituído com
 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00287] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), R^2 é NR^bR^c , em que R^b e R^c são conforme definido no presente documento.

[00288] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), R^2 é NR^bR^c , em que um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é C_{1-6} alquila opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00289] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é $-\text{C}(\text{O})-$ e R^2 é NR^bR^c , em que R^b e R^c são conforme definido no presente documento.

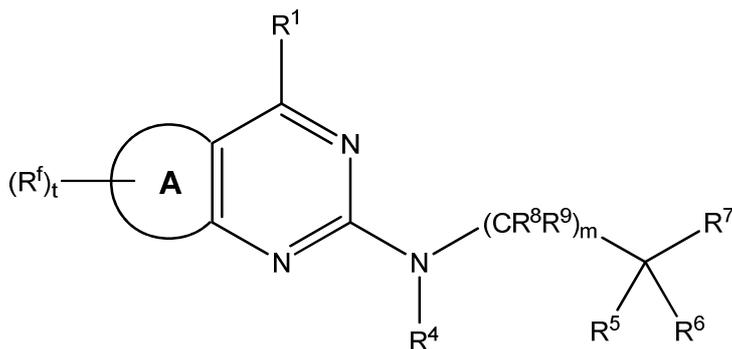
[00290] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é -C(O)- e R^2 é NR^bR^c , em que um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é C_{1-6} alquila opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00291] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é $-(CH_2)_p-$ e R^2 é NR^bR^c , em que R^b e R^c são conforme definido no presente documento.

[00292] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) ou XI(b), X é $-(CH_2)_p-$ e R^2 é NR^bR^c , em que um de R^b e R^c é hidrogênio e o outro é C_{1-6} alquila opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f .

[00293] Em algumas modalidades, X, R^2 e R^3 , junto com os átomos de carbono aos quais são ligados, formam um anel com 5 a 6 membros que contém opcionalmente um ou mais heteroátomos, selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre, e que contém opcionalmente uma ou mais ligações duplas, e opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^f substituintes.

[00294] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula XIII, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



Fórmula XIII

[00295] em que A é um anel com 5 ou 6 membros que contém opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre, e que contém opcionalmente uma ou mais ligações duplas; t é 0, 1, 2, 3 ou 4; e R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^f e m são conforme definido no presente documento.

[00296] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula XIII, o anel A, junto com o anel pirimidina ao qual é ligado, forma um grupo selecionado a partir de quinazolina, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[4,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,2-d]pirimidina, tieno[3,2-d]pirimidina, tiazolo[4,5-d]pirimidina, 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 7H-purina, tieno[2,3-d]pirimidina, tiazolo[5,4-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 9H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, 6,7-di-

hidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 6,7-di-
 hidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina, 6,7-di-
 hidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina e 6,7-di-
 hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina, cada um opcionalmente
 substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^f substituintes.

[00297] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula XIII, o anel A, junto com o anel pirimidina, ao
 qual é ligado, forma um grupo selecionado a partir de
 quinazolina, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[4,3-d]pirimidina,
 5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina,
 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina e
 tiazolo[5,4-d]pirimidina, cada um opcionalmente substituído
 com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^f.

[00298] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n),
 XII(o) ou XIII, R¹ é selecionado a partir de hidrogênio,
 halogênio, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C(O)OR^a,
 C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, C₆₋₁₀ arila e heteroarila com 5 a 10
 membros.

[00299] Em algumas modalidades de compostos de
 Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a),
 VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b),
 XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),
 XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n),
 XII(o) ou XIII, R¹ é selecionado a partir de hidrogênio,
 halogênio, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, hidróxila, C₁₋₆
 alcóxi, NH₂, NHC₁₋₆ alquila, e N(C₁₋₆ alquila)₂.

[00300] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) ou XIII, R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3 e metila.

[00301] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) ou XIII, R^1 é hidrogênio.

[00302] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros.

[00303] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, hidróxila, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, e $N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$.

[00304] Em algumas modalidades de compostos de

Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3 e metila.

[00305] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^3 é hidrogênio.

[00306] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R^1 e R^3 são, cada um, hidrogênio.

[00307] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) ou XIII, R^4 é selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ e SO_2R^a .

[00308] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g),

XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) ou XIII, R⁴ é hidrogênio.

[00309] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) ou XII(o), R¹, R³ e R⁴ são, cada um, hidrogênio.

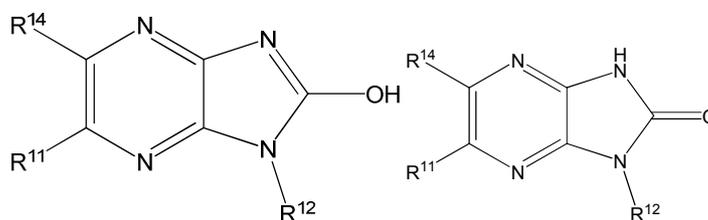
[00310] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) ou XIII, R⁸ e R⁹, em cada ocorrência, são, cada um, selecionados independentemente a partir de hidrogênio, halogênio e C₁₋₆ alquila.

[00311] Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) ou XIII, R⁸ e R⁹, em cada ocorrência, são, cada um, hidrogênio.

[00312] Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I é 1-(2-((3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I é 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (Composto C) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I é 3-(2-((-3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilam

ino)pirimidina-5-il)benzamida ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I é 3-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)benzamida ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00313] Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético é uma entidade química escolhida a partir de compostos de Fórmula A e compostos de Fórmula B:



Fórmula A

Fórmula B

[00314] e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que

[00315] R¹¹ e R¹⁴ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halo, hidróxi, acila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituída, sulfonila, sulfanila, sulfinila, carbóxi, alcóxicarbonila opcionalmente substituída e ciano; e na alternativa, R¹⁴ e R¹¹, tomados junto com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anel fundido selecionado a partir de arila fundida opcionalmente substituída, heteroarila

fundida opcionalmente substituída, cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída; e

[00316] R^{12} é selecionado a partir de alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída;

[00317] desde que

[00318] R^{11} não seja hex-1-enila; e adicionalmente desde que

[00319] o composto de Fórmula XIV ou o composto de Fórmula XV não seja

[00320] (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00321] 1,5,6-trimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00322] 1-metil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00323] 6-bromo-1-(3-nitrobenzil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00324] 5-(hidróximetil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; ou

[00325] 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

[00326] Em algumas modalidades, R^{12} é selecionado a partir de alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituída, e heterocicloalquila opcionalmente substituída.

[00327] Em algumas modalidades, R^{12} é selecionado a partir de heterocicloalquila, cicloalquila, alquila inferior, e alquila inferior substituída com fenila opcionalmente substituída, hidróxi, alcóxi opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído e heterocicloalquila opcionalmente substituída.

[00328] Em algumas modalidades, R^{12} é selecionado a partir de 1-(R)-feniletila, 1-(S)-feniletila, benzila, 3-pentila, 4-heptila, isobutila de 4-metil-1-morfolinopentan-2-ila, ciclo-hexila, ciclopropila, sec-butila, terc-butila, isopropila, 1-hidróxibutan-2-ila, tetra-hidro-2H-piran-4-ila, 1-metoxibutan-2-ila, 1-aminobutan-2-ila, e 1-morfolinobutan-2-ila.

[00329] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, e -S-(alquila inferior opcionalmente substituída).

[00330] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior opcionalmente substituída, dialquilamino, amino substituído com um grupo alquila e com um grupo escolhido a partir de acila, aminocarbonila alcóxicarbonila e sulfonila; pirazolila opcionalmente substituída alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, e -S-(alquila inferior opcionalmente substituída).

[00331] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquenila, alquinila, alcóxi inferior, amino opcionalmente substituído, pirazolila substituído com alquila inferior, -S-(alquila inferior opcionalmente substituída), alquila inferior, e alquila inferior substituída com halo.

[00332] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquenila, alquinila, alcóxi inferior, dialquilamino, amino substituído com um grupo alquila e com um grupo escolhido a partir de acila, aminocarbonila, alcóxicarbonila e sulfonila, pirazolila substituída com alquila inferior, -S-(alquila inferior opcionalmente substituída), alquila inferior e alquila inferior substituída com halo.

[00333] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, bromo, cloro, flúor, metila, etila, propila, hexenila, butenila, propenila, vinila, etinila, metóxi, etóxi, metilsulfanila, dimetilamino, e metila substituída com até três grupos flúor.

[00334] Em algumas modalidades, R^{11} é selecionado a partir de hidrogênio, bromo, cloro, flúor, metila, etila, n-propila, isopropila, dimetilamino, isobuten-1-ila, (Z)-propen-1-ila, (E)-propen-1-ila, propen-2-ila, vinila etinila, metóxi, etóxi, metilsulfanila e trifluorometila.

[00335] Em algumas modalidades, R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquila opcionalmente substituída, alquenila, cicloalquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído,

carbonila, sulfanila, amino opcionalmente substituído e alcóxicarbonila opcionalmente substituída.

[00336] Em algumas modalidades, R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior, cicloalquila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, carbonila, sulfanila, amino opcionalmente substituído e alcóxicarbonila inferior opcionalmente substituída.

[00337] Em algumas modalidades, R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, halo, acila, alquila inferior, alquenila inferior, cicloalquila, amino opcionalmente substituído, carbonila, sulfanila e alcóxicarbonila inferior.

[00338] Em algumas modalidades, R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, bromo, cloro, flúor, acetila, metila, etila, vinila, ciclo-hexen-1-ila, metilcarbamoíla, dimetilcarbamoíla, metilsulfanila e metoxicarbonila.

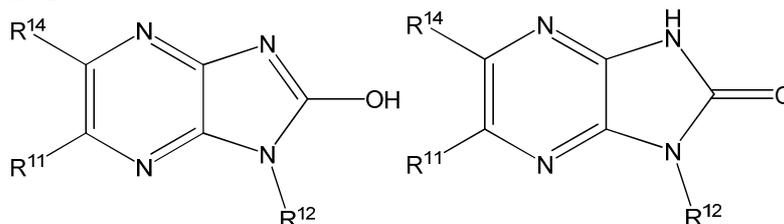
[00339] Em algumas modalidades, R^{14} é hidrogênio.

[00340] Em algumas modalidades, R^{14} e R^{11} , tomados junto com quaisquer átomos intervenientes, formam um sistema de anel fundido selecionado a partir de arila fundida opcionalmente substituída, cicloalquila fundida opcionalmente substituída, e heterocicloalquila fundida opcionalmente substituída.

[00341] Em algumas modalidades, R^{14} e R^{11} são tomados juntos para formar um grupo benzo opcionalmente substituído.

[00342] Em algumas modalidades, R^{14} e R^{11} são tomados juntos para formar um grupo benzo.

[00343] Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético é uma entidade química selecionada a partir de compostos de Fórmula A e compostos de Fórmula B:



Fórmula A

Fórmula B

[00344] ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que: R^{11} é alquênica ou alquínica;

[00345] R^{14} é hidrogênio; e

[00346] R^{12} é selecionado a partir de 3-pentila 4-heptila 4-metil-1-morfolinopentan-2-ila isobutílica ciclohexílica ciclopropílica sec-butílica terc-butílica isopropílica 1-hidróxibutan-2-ila tetra-hidro-2H-pirano-4-ila, 1-metoxibutan-2-ila, 1-aminobutan-2-ila, e 1-morfolinobutan-2-ila;

[00347] desde que R^{11} não seja hex-1-enila.

[00348] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula A é escolhido a partir de

[00349] 1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-iletílica)-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazina-2-ol;

[00350] 1-(etilpropil)-6-etinilimidazo[4,5-b]pirazina-2-ol;

[00351] 1-(etilpropil)-6-metóxi-imidazo[4,5-b]pirazina-2-ol;

[00352] 1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletílica)-6-

bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00353] 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-

(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00354] 1-(etilpropil)-6-

(trifluorometil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00355] 1-[(1R)-1-(morfolin-4-ilmetil)propil]-

6-etinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00356] 1-(etilpropil)-6-{2-[1-(etilpropil)-2-

hidróxi-imidazo[4,5-e]pirazin-6-il]etinil}imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00357] 6-(dimetilamino)-1-

(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00358] 6-etil-1-(etilpropil)imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

[00359] (E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00360] (E)-1-ciclo-hexil-6-(prop-1-enil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00361] (E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00362] (E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00363] (E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetra-hidro-2H-

piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00364] (R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00365] (R)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00366] (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00367] (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00368] (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00369] (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00370] (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

[00371] (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(morfolino)metanona;

[00372] (S)-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)(piperidin-1-il)metanona;

[00373] (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00374] (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;

[00375] (S)-1-(1-feniletil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00376] (S)-1-(1-feniletil)-6-propil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00377] (S)-1-(1-feniletil)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00378] (S)-1-(2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etanona;

[00379] (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carbonitrila;

[00380] (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida;

[00381] (S)-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-ácido carboxílico;

- [00382] (S)-2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida;
- [00383] (S)-2-hidróxi-N-metil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida;
- [00384] (S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00385] (S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00386] (S)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00387] (S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00388] (S)-6-(metilsulfonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00389] (S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00390] (S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00391] (S)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00392] (S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00393] (S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00394] (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00395] (S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00396] (S)-6-ciclo-hexenil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- [00397] (S)-6-ciclo-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00398] (S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00399] (S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00400] (S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00401] (S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00402] (S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00403] (S)-metil 2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxilato;
- [00404] (S)-N,N-dietil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida;
- [00405] (S)-N-benzil-2-hidróxi-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carboxamida;
- [00406] (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00407] (S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00408] (S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00409] (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00410] (Z)-1-ciclo-hexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00411] (Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- [00412] (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00413] (Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00414] 1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00415] 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00416] 1-(2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)etanona;
- [00417] 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00418] 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2,6-diol;
- [00419] 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-ol;
- [00420] 1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00421] 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00422] 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00423] 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00424] 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00425] 1-ciclo-hexil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00426] 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

- [00427] 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00428] 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)-1-morfolinobutan-1-ona;
- [00429] 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ácido butanoico;
- [00430] 2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)propano-1,3-diol;
- [00431] 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ácido carboxílico;
- [00432] 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-carbonitrila;
- [00433] 2-hidróxi-N,N-dimetil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;
- [00434] 2-hidróxi-N-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;
- [00435] 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00436] 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00437] 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00438] 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00439] 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00440] 6-(metiltio)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;
- [00441] 6-bromo-1-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2-ol;

[00442] 6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00443] 6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00444] 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00445] 6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00446] 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00447] 6-bromo-1-(2-morfolinetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00448] 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00449] 6-bromo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00450] 6-bromo-1-ciclo-hexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00451] 6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00452] 6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00453] 6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00454] 6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00455] 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00456] 6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00457] 6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00458] metila 2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato;

[00459] metila 4-(2-(6-bromo-2-hidróxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxilato;

[00460] 1-(etilpropil)-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00461] 6-bromo-1-(propilbutil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00462] 1-[(1R)-3-metil-1-(morfolin-4-ilmetil)butil]-6-bromoimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00463] 1-(etilpropil)-6-vinilimidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00464] 1-(etilpropil)-6-(1-metilvinil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00465] 1-(etilpropil)-6-(metiletil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol;

[00466] 6-cloro-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol; e

[00467] 6-(dimetilamino)-1-(etilpropil)imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol,

[00468] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00469] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula B é escolhido a partir dos seguintes tautômeros de compostos de Fórmula A:

[00470] (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- [00471] 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00472] 6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00473] 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00474] 1-(pentan-3-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00475] 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00476] (R)-6-etinil-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00477] 6-((2-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)etinil)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00478] 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00479] 6-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00480] (E)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00481] (E)-1-ciclo-hexil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00482] (E)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00483] (E)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00484] (E)-6-(prop-1-enil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00485] (R)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-

- imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00486] (R)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00487] (R)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-
1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00488] (R)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-
1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00489] (R)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00490] (R)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00491] (S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00492] (S)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-
b]quinoxalin-2(3H)-ona;
[00493] (S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidin-1-
ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00494] (S)-1-(1-feniletíl)-6-(piperidinaa-1-
carbonil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00495] (S)-1-(1-feniletíl)-6-propil-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00496] (S)-1-(1-feniletíl)-6-vinil-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00497] (S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-di-hidro-
1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carbonitrila;
[00498] (S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-di-hidro-
1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;
[00499] (S)-2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-di-hidro-
1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ácido carboxílico;
[00500] (S)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-

(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00501] (S)-6-((dimetilamino)metil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00502] (S)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00503] (S)-6-(2-metilprop-1-enil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00504] (S)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00505] (S)-6-(metilsulfonyl)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00506] (S)-6-(metiltio)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00507] (S)-6-(morfolina-4-carbonil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00508] (S)-6-(morfolinometil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00509] (S)-6-acetil-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00510] (S)-6-bromo-1-(1-hidróxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00511] (S)-6-bromo-1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00512] (S)-6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00513] (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00514] (S)-6-bromo-1-sec-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00515] (S)-6-ciclo-hexenil-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00516] (S)-6-ciclo-hexil-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00517] (S)-6-etóxi-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00518] (S)-6-etil-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00519] (S)-6-hexil-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00520] (S)-6-isobutil-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00521] (S)-6-metóxi-1-(1-feniletil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00522] (S)-metila 2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-

di-hidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato;

[00523] (S)-N,N-dietil-2-oxo-3-(1-feniletil)-

2,3-di-hidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;

[00524] (S)-N,N-dimetil-2-oxo-3-(1-feniletil)-

2,3-di-hidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;

[00525] (S)-N-benzil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-

di-hidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;

[00526] (S)-N-metil-2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-

di-hidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;

[00527] (S,E)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00528] (S,Z)-1-(1-feniletil)-6-(prop-1-enil)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00529] (S,Z)-6-(hex-2-enil)-1-(1-feniletil)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00530] (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00531] (Z)-1-ciclo-hexil-6-(prop-1-enil)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00532] (Z)-1-ciclopropil-6-(prop-1-enil)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00533] (Z)-1-isopropil-6-(prop-1-enil)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00534] (Z)-6-(prop-1-enil)-1-(tetra-hidro-2H-
piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00535] 1-(1-aminobutan-2-il)-6-bromo-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00536] 1-(1-morfolinobutan-2-il)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00537] 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00538] 1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-
b]quinoxalin-2(3H)-ona;
[00539] 1-(pentan-3-il)-5-vinil-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00540] 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-inil)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00541] 1-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00542] 1-benzil-6-(metiltio)-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00543] 1-benzil-6-bromo-1H-imidazo[4,5-
b]pirazin-2(3H)-ona;
[00544] 1-ciclo-hexil-6-(metiltio)-1H-
imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
[00545] 1-ciclopropil-6-(metiltio)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00546] 1-isopropil-6-(metiltio)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00547] 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ácido butanoico;

[00548] 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-di-hidro-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-5-ácido carboxílico;

[00549] 2-oxo-3-(pentan-3-il)-2,3-di-hidro-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-5-carbonitrila;

[00550] 5-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00551] 5-acetil-1-(pentan-3-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00552] 5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

[00553] 5-etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

[00554] 6-(metilsulfinil)-1-((S)-1-feniletil)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00555] 6-(metiltio)-1-(pentan-3-il)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00556] 6-(metiltio)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-

il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00557] 6-bromo-1-(1-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-

b]pirazin-2(3H)-ona;

[00558] 6-bromo-1-(1-(4-metilpiperazin-1-

il)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

[00559] 6-bromo-1-(1-(dimetilamino)butan-2-il)-

1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

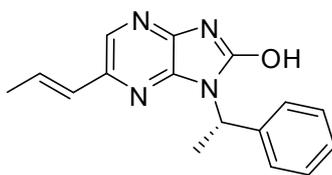
- [00560] 6-bromo-1-(1-(metilamino)butan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00561] 6-bromo-1-(1,3-di-hidróxipropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00562] 6-bromo-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00563] 6-bromo-1-(1-morfolino-1-oxobutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00564] 6-bromo-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00565] 6-bromo-1-(2-morfolinetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00566] 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00567] 6-bromo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00568] 6-bromo-1-ciclo-hexil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00569] 6-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00570] 6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00571] 6-bromo-1-terc-butil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00572] 6-ciclopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00573] 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00574] 6-hidróxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- [00575] 6-metóxi-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00576] 6-metil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00577] metila 2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato;
- [00578] metila 4-(2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxilato;
- [00579] N,N-dimetil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;
- [00580] N-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxamida;
- [00581] 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00582] 6-bromo-1-(heptan-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00583] (R)-6-bromo-1-(4-metil-1-morfolinopentan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00584] 1-(pentan-3-il)-6-vinil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00585] 1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00586] 6-isopropil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- [00587] 6-cloro-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; e
- [00588] 6-(dimetilamino)-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
- [00589] ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo.

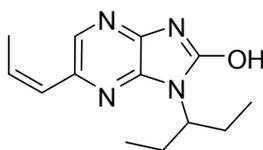
[00590] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula A é 6-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula A é 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (Composto A) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00591] Os compostos de Fórmula A podem ser designados e numerados (por exemplo, usando NamExpert®, disponível por Cheminnovation, ou o recurso de designador automático, de ChemDraw Ultra, versão 10.0, da Cambridge Soft Corporation), conforme descrito abaixo. Por exemplo, o composto:



[00592] isto é, o composto, de acordo com a Fórmula A em que R^{11} é (E)-propen-1-ila, R^{12} é (S)-sec-fenetila e R^{14} é H, pode ser designado (S,E)-1-(1-feniletíl)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

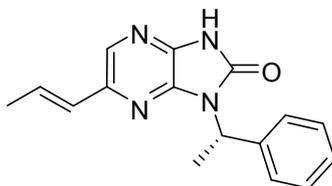
[00593] Do mesmo modo, o composto:



[00594] isto é, o composto, de acordo com a Fórmula A em que R^{11} é (Z)-propen-1-ila, R^{12} é 3-pentila e R^{14} é H, pode ser designado (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol.

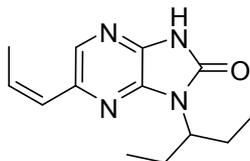
[00595] Similarmente, os compostos de Fórmula B podem ser designados e numerados (por exemplo, usando

NamExpert®, disponível por Cheminnovation, ou o recurso de designador automático, de ChemDraw Ultra, versão 10.0, da Cambridge Soft Corporation), conforme descrito abaixo. Por exemplo, o composto:



[00596] isto é, o composto, de acordo com a Fórmula B em que R^{11} é (E)-propen-1-ila, R^{12} é (S)-sec-fenetila e R^{14} é H, pode ser designado (S,E)-1-(1-feniletíl)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

[00597] Do mesmo modo, o composto:



[00598] isto é, o composto, de acordo com a Fórmula B em que R^{11} é (Z)-propen-1-ila, R^{12} é 3-pentila e R^{14} é H, pode ser designado (Z)-1-(pentan-3-il)-6-(prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona.

[00599] Os métodos para preparar compostos, da presente revelação, estão prontamente disponíveis na técnica. A publicação N° WO 2011/133888 fornece métodos de síntese para as Fórmulas I a XIII. O Documento de Patente dos Estados Unidos N° 7.956.056, por exemplo, revela métodos para preparar compostos de Fórmula A e Fórmula B.

[00600] Observa-se, também, que os ativadores de troponina de músculo esquelético adequados para os métodos da presente revelação podem ser compostos revelados nos Documentos de Patente N° U.S. 8.227.603, U.S.

8.063.082, U.S. 7.989.469, U.S. 7.956.056, U.S. 7.851.484, e U.S. 7.598.248, e as Publicações de PCT Nos. WO/2013/010015, WO/2011/0133922, WO/2011/0133920, WO/2011/133888, WO/2011/133882, WO/2009/099594, e WO/2008/016648. O conteúdo dessas patentes e pedidos de patente é incorporado na presente revelação, por referências, em sua totalidade.

[00601] As entidades químicas descritas no presente documento são úteis para aperfeiçoar a resistência à fadiga muscular em um indivíduo em necessidade da mesma. O aperfeiçoamento na resistência à fadiga muscular esquelética no indivíduo pode ser determinado por um teste de elevação do calcanhar bilateral, em que o teste de elevação do calcanhar bilateral compreende realizar elevações de calcanhar em intervalos regulares; monitorar sintomas de claudicação; determinar o valor de um ou mais parâmetros selecionados a partir do início de claudicação, número de elevações de calcanhar para o início de claudicação, trabalho para o início de claudicação, tempo para fadiga de claudicação máxima, número de elevações de calcanhar para fadiga de claudicação máxima, e trabalho para fadiga de claudicação máxima; e em que um aumento um ou mais parâmetros indica um aperfeiçoamento em resistência à fadiga no indivíduo. O teste de elevação de calcanhar bilateral pode ser realizado em qualquer tempo, após administração de um ativador de troponina de músculo esquelético, por exemplo, cerca de 1, 3, 6, 12, 24, ou 48 ou mais horas após a administração da entidade química.

[00602] Em certas modalidades, o parâmetro é o tempo para o início de claudicação. Em certas modalidades,

o parâmetro é o número de elevações de calcanhar para o início de claudicação, trabalho para o início de claudicação, tempo para a fadiga de claudicação máxima, número de elevações de calcanhar para a fadiga de claudicação máxima, ou o trabalho para a fadiga de claudicação máxima.

[00603] As entidades químicas descritas no presente documento são úteis para tratar indivíduos com distúrbios que aumenta a fadiga muscular. Tais distúrbios podem incluir, por exemplo, doença arterial periférica, claudicação, e isquemia muscular.

[00604] Em doença vascular periférica, a insuficiência vascular resulta em fluxo sanguíneo reduzido para tecidos a jusante de uma obstrução que leva à claudicação (dor muscular durante atividades, tais como caminhar ou subir escadas). Visto que a claudicação é o resultado de distribuição insuficiente de sangue arterial, para satisfazer as demandas metabólicas do trabalho dos músculos que resulta em isquemia muscular e fadiga, ativadores rápidos de troponina esquelética podem ser usados para melhorar a fadiga induzida por tal insuficiência vascular. Assim, em algumas modalidades, o método compreende administrar a um indivíduo que sofre de doença vascular periférica ou claudicação uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético. Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético aperfeiçoa a resistência à fadiga muscular esquelética no indivíduo que sofre de doença vascular periférica ou claudicação.

[00605] Os métodos para aprimorar a eficácia

rápida de músculo esquelético também são fornecidos em um paciente que sofre de insuficiência cardíaca, que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade eficaz de um ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, que liga seletivamente o complexo de troponina de fibra muscular esquelética rápida ou sarcômero. Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, ativa fibras musculares esqueléticas rápidas ou sarcômeros. Em algumas modalidades, a administração de um ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, resulta em um aumento na saída rápida de potência de músculo esquelético. Em algumas modalidades, a administração de um ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, resulta em sensibilidade aumentada de fibras musculares esqueléticas rápidas ou sarcômeros ao íon de cálcio, conforme comparado às fibras musculares esqueléticas rápidas ou aos sarcômeros não tratados com o composto. Em algumas modalidades, administração de um ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, resulta em uma concentração mais baixa de íons de cálcio, que faz com que a miosina rápida de músculo esquelético ligue-se à actina. Em algumas modalidades, a administração de um ativador de troponina de músculo esquelético, conforme descrito no presente documento, resulta em que a fibra muscular esquelética rápida gera força para uma extensão maior em níveis submáximos de ativação muscular. Em qualquer uma dessas

modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético pode ser um ativador de troponina de músculo esquelético rápido.

[00606] Um método para aumentar o tempo para fadiga rápida muscular esquelética em um paciente que sofre de insuficiência cardíaca também é fornecido, que compreende fibras musculares esqueléticas rápidas que se contatam com um ativador de troponina de músculo esquelético que se liga seletivamente aos complexos de troponina das fibras musculares esqueléticas rápidas. Em algumas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético liga-se para formar complexos iônicos de ligantes de troponina-cálcio que ativam as fibras musculares esqueléticas rápidas. Em algumas modalidades, a formação dos complexos e/ou ativação das fibras musculares esqueléticas rápidas resulta em força aprimorada e/ou tempo aumentado para fadiga, conforme comparado às fibras musculares esqueléticas rápidas não tratadas contadas com uma concentração de íon de cálcio similar. Em qualquer uma dessas modalidades, o ativador de troponina de músculo esquelético pode ser um ativador de troponina de músculo esquelético rápido.

[00607] As entidades químicas descritas no presente documento são administradas em uma dosagem terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma dosagem suficiente para fornecer tratamento para os estados de doença previamente descritos. Embora níveis de dosagem humana ainda tenham que ser otimizados para as entidades químicas descritas no presente documento, geralmente, faixas de dose diária a partir de cerca de 0,05 até 100

mg/kg de peso corporal; em certas modalidades, a partir de cerca de 0,10 até 10,0 mg/kg de peso corporal, e em certas modalidades, a partir de cerca de 0,15 até 1,0 mg/kg de peso corporal. Assim, para administração a uma pessoa de 70 kg, em certas modalidades, a faixa de dosagem seria de cerca de 3,5 até 7000 mg por dia; em certas modalidades, cerca de 7,0 até 750,0 mg por dia, e, em certas modalidades, cerca de 10,0 até 100,0 mg por dia. a quantidade da entidade química administrada será, certamente, dependente no estado da doença e do indivíduo que é tratado, a severidade da aflição, a maneira e programação de administração e a avaliação do médico que prescreve; por exemplo, uma faixa semelhante de dose para administração oral seria a partir de cerca de 70 até 700 mg por dia, enquanto que para administração intravenosa uma faixa semelhante de dose seria a partir de cerca de 70 até 750 mg por dia, dependendo da farmacodinâmica de composto. Em certas modalidades, a faixa de dose é cerca de 200 a 750 mg por dia, ou cerca de 300 a 600 mg por dia. Quantidades específicas de dosagem incluem 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600 e 750 mg por dia. Em modalidades adicionais, a entidade química é administrada em uma quantidade suficiente para manter uma concentração média de plasma de, pelo menos, cerca de 5 µg/ml por 24 horas, ou, alternativamente, 10 µg/ml, 12 µg/ml, 14 µg/ml, 16 µg/ml , ou 20 µg/ml por 24 horas.

[00608] A administração das entidades químicas descritas no presente documento pode ser através de qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem a utilidades similares que incluem, mas não se

limitam a, oral, sublingual, subcutâneo, intravenoso, intranasal, tópico, transdérmico, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal, ou intraocular. Em algumas modalidades, a administração oral ou parenteral é usada.

[00609] As composições farmacêuticamente aceitáveis incluem formas de dosagens sólidas, semissólidas, líquidas e aerosol, tais como, por exemplo, pastilhas, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, supositórios, aerosóis ou similares. As entidades químicas também podem ser administradas em formas de dosagem de liberação controlada ou prolongada, que inclui injeções de depósito, bombas osmóticas, comprimidos, emplastos transdérmicos (que incluem eletrotransporte), e similares, para administração pulsada, prolongada e/ou por tempo determinado, em uma taxa predeterminada. Em certas modalidades, as composições são fornecidas nas formas de dosagens unitárias adequadas para administração única de uma dose precisa.

[00610] As entidades químicas descritas no presente documento podem ser administradas também sozinhas ou mais tipicamente junto com um portador farmacêutico convencional, excipiente ou similar (por exemplo, manitol, lactose, amido, estereato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, croscarmelose de sódio, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e similares). Se desejado, a composição farmacêutica também pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamento de pH e similares

(por exemplo, acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, e similares). Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, a composição farmacêutica irá conter cerca de 0,005% a 95%; em certas modalidades, cerca de 0,5% a 50% em peso de uma entidade química. Métodos reais para preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, para aqueles versados na técnica; por exemplo, consulte *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia.

[00611] Em certas modalidades, as composições irão tomar a forma de um comprimido ou pastilha e, assim, a composição irá conter, junto com o ingrediente ativo, um diluente, tal como lactose, sacarose, fosfato dicálcico, ou similares; um lubrificante, tal como estereato de magnésio ou similar; e um aglutinante, tal como amido, goma de acácia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulose, derivados de celulose ou similares. Em outra forma sólida de dosagem, um pó, "marume", solução ou suspensão (por exemplo, em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídios) é encapsulado em uma cápsula de gelatina.

[00612] As composições líquidas farmacêuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas por dissolução, dispersão, etc. pelo menos uma entidade química e auxiliares opcionais farmacêuticos em um portador (por exemplo, água, salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol ou similares) para formar uma solução ou suspensão. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, também como soluções líquidas ou

suspensões, como emulsões, ou em formas sólidas adequadas para dissolução ou suspensão em líquido, antes da injeção. A porcentagem de entidades químicas contidas em tais composições parenterais é altamente dependente da natureza específica das mesmas, assim como da atividade das entidades químicas e das necessidades do indivíduo. Entretanto, porcentagens de ingrediente ativo de 0,01% até 10% em solução são empregadas, e serão maiores se a composição for um sólido que será subseqüentemente diluído para as porcentagens acima. Em certas modalidades, a composição irá compreender de cerca de 0,2 até 2% do agente ativo em solução.

[00613] As composições farmacêuticas das entidades químicas descritas no presente documento também podem ser administradas ao trato respiratório como um aerosol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, sozinhas ou junto com um portador inerte, tal como lactose. Em tal caso, as partículas da composição farmacêutica tem diâmetros de menos que 50 microns, em certas modalidades, menos de 10 microns.

[00614] Os compostos e as composições descritos e/ou revelados no presente documento podem ser administrados sozinhos ou junto com outras terapias e/ou agentes terapêuticos úteis no tratamento de uma doença ou distúrbio.

[00615] Os compostos e composições descritos e/ou revelados no presente documento podem ser combinados com uma ou mais outras terapias para tratar insuficiência cardíaca. Terapêuticos adicionais adequados incluem

digoxina, ome cantiva mecarbila, terapia com droga antiplaquetária, tal como aspirina, ticlopidina, e clopidogrel; terapia com beta-bloqueador, tal como metoprolol ou carvedilol; Inibidores ACE (isto é inibidores de enzima conversora de angiotensina) tal como perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, e ramipril; diuréticos tais como ácido etacrínico, torsemida, bumetanida, hidroclorotiazida, acetazolamida, metazolamida, espironolactona, canreonato de potássio, amilorida, e triantereno; bloqueadores de canal de cálcio, tais como anlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, isradipina, efonidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil, diltiazem, mibefradil, bepridil, fluspirileno e fendilina; estatinas, tais como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, e sinvastatina; antagonistas de aldosterona, tais como eplerenona, canrenona, prorenona, e mexrenona; e antagonistas receptores de angiotensina II, tais como losartana, candesartana, valsartana, irbesartana, telmisartana, perosartana, olmesartana, e azilsartana. Outras terapias adicionais adequadas incluem angioplastia, colocação de stent, ou cirurgia (por exemplo, cirurgia e ponte de safena ou cirurgia para remover uma placa aterosclerótica).

[00616] Os agentes terapêuticos acima, quando empregados junto com os compostos e composições revelados e/ou descritos no presente documento, podem ser usados, por

exemplo, naquelas quantidades indicadas no *Physicians' Desk Reference* (PDR) ou como, de outro modo, determinado por um indivíduo versado na técnica.

[00617] Os agentes terapêuticos acima, quando empregados junto com os compostos e composições revelados e/ou descritos no presente documento, podem ser administrados sequencialmente, simultaneamente, ou em várias combinações. Por exemplo, administração de composições da revelação é "A" e o terapêutico adicional é "B," combinações exemplificativas incluem A/B/A, B/A/B, B/B/A, A/A/B, A/B/B, B/A/A, A/B/B/B, B/A/B/B, B/B/B/A, B/B/A/B, A/A/B/B, A/B/A/B, A/B/B/A, B/B/A/A, B/A/B/A, B/A/A/B, A/A/A/B, B/A/A/A, A/B/A/A, A/A/B/A, e similares.

[00618] Os exemplos a seguir servem para descrever de forma mais completa os compostos revelados nos métodos. Deve-se compreender que esses exemplos, de forma alguma, serve para limitar o verdadeiro escopo desta invenção, mas, ao contrário, são apresentados com propósitos ilustrativos.

[00619] Exemplo 1: Efeito de um ativador de troponina de músculo esquelético rápido em tensão isométrica em fibras ativas de músculo FDB de rato

[00620] O ativador de troponina esquelética rápida 6-etinil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ol (Composto A) sensibiliza seletivamente o músculo esquelético rápido a íons de cálcio, ligando-se ao complexo sarcomérico de troponina e desacelerando a taxa de liberação de Ca^{2+} a partir de troponina C. Ao nível bioquímico, a adição de Composto A às miofibrinas esqueléticas rápidas resulta em um desvio para a esquerda

da relação de ATPase miosina para concentração de Ca^{2+} . O Composto A tem pouco ou nenhum efeito em miofibrinas, a partir de músculo cardíaco e esquelético lento que ilustra seu perfil de seletividade para músculo esquelético rápido. A calorimetria de titulação isotérmica confirmou adicionalmente uma interação direta de Composto A com troponina esquelética rápida ($K_d = 40 \text{ nM}$). Em fibras do vasto lateral humano "retiradas" quimicamente de biópsias musculares (com as membranas plasmáticas produzidas livremente permeáveis a Ca^{2+}), tratamento de fibras rápidas composto A desvia para a esquerda dramaticamente a plotagem da relação força-cálcio, sem aumentar a força máxima ou o formato da curva. As fibras musculares esqueléticas rápidas retiradas de músculo psoas de coelho mostram seletividade de tipo de fibra similar e desvio para a esquerda da relação força-cálcio. O desvio para a esquerda da relação força-cálcio de fibras musculares e um desvio correspondente na relação força-frequência de pares de músculo-nervo *in situ* demonstram que o Composto A aumenta a força muscular em estímulo de nervo submáximo e sensibiliza o músculo esquelético rápido a Ca^{2+} (A.J. Russell *et al.* *Nature Medicina*, 2011;378:667 a 675).

[00621] Os ratos machos Sprague-Dawley adultos (Charles River) entre 250 e 300g foram anestesiados com uma mistura de gás isoflurano e oxigênio e submetidos rapidamente à eutanásia por excisão cardíaca. Os pés traseiros foram rapidamente removidos pelo tornozelo e colocados em solução de Kerbs oxigenada a 4°C (composição: 1 mM de NaH_2PO_4 , 5 mM de KCl , 2 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgSO_4 , 137 mM de NaCl , 11 mM de glicose e 1 mM de NaHCO_3). Os pés

foram, então, imersos em tampão de Krebs oxigenado fresco à temperatura ambiente e a pele da sola do pé foi removida com tesouras. Em ratos, uma pequena ramificação do músculo flexor digitorum brevis FDB principal se estende do calcanhar do pé até o dedo mínimo. O mesmo foi dissecado e liberado com tesouras pequenas e os tendões em cada extremidade do músculo foram cortados. O músculo foi imerso em solução de Krebs e a fásia circundante foi removida. O fio de seda foi amarrado com um pequeno laço e, então, foi atado à extremidade de cada tendão, de modo a criar um laço de seda em cada extremidade do músculo. O mesmo foi, então, enganchado ao braço de alavanca fixo e transdutor de força de um sistema de análise 801A *in vitro* (Aurora Scientific, Ontario, Canadá) e perfundido com a solução de Krebs a 30 °C.

[00622] O efeito de 10 µM de Composto A na relação de força/frequência foi medido. Conforme mostrado na Figura 1, o Composto A aumentou o desenvolvimento de força submáxima do músculo FDB de rato *in vitro* (tensão de meio específico +/- S.D.; * p < 0,05 vs. linha de base; n = 6).

[00623] Exemplo 2: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético em fadiga de tensão isométrica em fibras vivas de músculo FDB de rato

[00624] O protocolo de tensão isométrica foi baseado em estudos publicados (Germinario et al, 2004). Os músculos FDB de rato isolados foram incubados a 4°C tanto com 0,1% de tampão de Krebs DMSO ou 5µM de Composto A que contém tampão durante 30 minutos. Os tecidos foram, então, transferidos para um transdutor de força isométrica a 30 °C

com a mesma concentração de DMSO ou Composto A. Os músculos foram estimulados através de eletrodos de campo com tensão supramáxima para tétano (estímulo de 120 Hz, pulsos de 1 ms, duração de 350 ms) a cada minuto e o comprimento ajustado para alcançar desenvolvimento de tensão máxima (L_0), o que foi gravado. A frequência de estímulo foi ajustada para alcançar 50% de força máxima para cada tecido: A frequência de estímulo média necessária para alcançar FMax de 50% (meio +/- sd) para 0,1% de DMSO foi: 32.4 +/- 3.3 Hz, e para Composto A de 5 μ M foi de 20,5 +/- 4,9 Hz. Os músculos foram, então, estimulados a cada seis segundos durante 15 minutos com eletrodos de campo (estímulos de 1 ms, sequências de 350 ms) o que produziu uma rápida queda de força desenvolvida ao longo do curso de 900 segundos tanto para as fibras de controle quanto para as fibras de Composto A, sendo que o grupo de controle mostrou uma queda superior e mais rápida de tensão que o grupo de Composto A. A Figura 2 mostra que a força máxima média (Fmax) de fibras de controle caiu para 24,38 \pm 4,3% de tensão inicial (11,8 \pm 1,9% de fMax) (plotagem inferior) enquanto o Composto A caiu apenas para 53,9 \pm 2,1% de tensão inicial a 900 segundos (28,4 \pm 1,2% de fMax) (plotagem superior).

[00625] Exemplo 3: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético em tempo de relaxamento de tensão isométrica em músculo EDL de rato *in situ*

[00626] Conforme com os estudos de músculo FDB *in vitro*, um outro tipo de fibra muscular predominantemente rápida, o extensor digitorum longus (EDL), foi estimulado para a contração em ratos *in situ* inconscientes. Em tais

estudos de músculo isométricos (medição de força em comprimento fixo), a força, o tempo até a contração de pico, o tempo até o meio relaxamento após a cessação de estímulo ($RT_{1/2}$) e tensão de linha de base foram determinados. Tais estudos têm a vantagem de que o par de nervo e músculo estavam intactos e tinham fluxo de sangue típico para o músculo sob investigação.

[00627] Os ratos foram colocados sob anestesia com o uso de isoflurano e a pele ao redor da perna experimental foi removida. A extremidade distal do músculo EDL e seus tendões associados foram, então, isolados. O rato foi, então, colocado sobre a plataforma de um equipamento de análise muscular *in situ* Aurora (806C), mantido à temperatura corporal através de um sistema de água de circulação. O joelho foi imobilizado em um grampo entre dois parafusos afiados e o tendão distal foi cortado e amarrado ao braço de um transdutor de força (Aurora Scientific, Ontario, Canadá) com o uso de uma sutura de seda. O músculo foi estimulado diretamente através do nervo peroneal. Para o isolamento do nervo, uma incisão de 1 cm foi realizada na parte superior de coxa e o músculo gastrocnêmio sobreposto foi cortado para expor um trecho de aproximadamente 5 mm do nervo peroneal. O mesmo foi dissecado e liberado do tecido de conexão circundante e um par de eletrodos de agulha de aço inoxidável (0,10 mm) foram enganchadas ao redor do nervo exposto. As propriedades de contração de músculo foram avaliadas aplicando-se uma corrente elétrica ao nervo e gravando-se a força gerada pelo músculo através de um servomotor. O comprimento de músculo foi ajustado para produzir a força

isométrica máxima (L_0) após o estímulo submáximo (30 Hz, pulsos de 1 ms, duração de sequência de 350 ms). Uma vez que a L_0 foi estabelecida, o nervo foi estimulado a cada 2 minutos com uma sequência de 30 Hz (estímulos de 1 ms, duração de 350 ms) durante o curso do experimento. Tal preparação esteve estável de 4 a 6 horas.

[00628] Uma vez que o comprimento do músculo foi ajustado e uma força de linha de base estável foi alcançada, as soluções do Composto A (50% de PEG 300/10% de EtOH/40% de Fórmulação de cavitron) foram administradas através de um cateter de artéria femoral conforme um bolo lento único ao longo de um período de 2 min. A ratos intensificação de dose foi comumente executada até 10 mg/Kg com um volume de dosagem máxima de 5 ml/Kg. O tratamento com o Composto A resultou em um aumento de força submáxima sem aumentar a força máxima, de modo similar às alterações de desenvolvimento de força observado em músculos FDB *in vitro*. O tempo de relaxamento *in situ* após a infusão arterial de *tirasemtiv* revelou alterações proporcionais no tempo de relaxamento com a força até uma dose de 10 mg/kg (Figura 3). Tais estudos confirmaram que o Composto A de ativador de troponina de músculo esquelético ativou a força submáxima de músculo esquelético *in situ* com um padrão similar de atividade aos estudos de fibra de músculo FDB *in vitro* e demonstrou um aumento correspondente em tempo de relaxamento por aproximadamente 3,5 vezes a doses de 10 mg/kg.

[00629] Exemplo 4: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético sobre a fadiga em músculo EDL de rato *in situ*

[00630] Com a preparação de músculo EDL de rato *in situ* descrita no Exemplo 3, um protocolo fatigante foi utilizado onde o músculo foi estimulado durante 600 segundos. Em ratos tratados por veículo, o músculo EDL foi eletricamente estimulado através do nervo peroneal a 30 Hz. Devido ao fato de que o Composto A reduz a frequência de estímulo necessária para alcançar a mesma tensão isométrica, a frequência de estímulo de nervo peroneal foi reduzida nos ratos tratados com Composto A (1mg/kg) para garantir uma produção de força similar aos níveis de pré-dose (a frequência de estímulo média de aproximadamente 26Hz foi utilizada para os ratos tratados com Composto A). O Composto A ou veículo foi distribuído através da cânula duodenal. Para gerar a fadiga muscular, o músculo EDL foi estimulado com sequências elétricas de 350 msec a cada 3 segundos durante dez minutos a uma frequência que produz uma força inicial igual a 50% de máxima (F_{Max50}) conforme determinado pela relação de força-frequência para cada animal. Os resultados, conforme resumidos na Figura 4, indicam que o Composto A diminuiu a fadiga muscular EDL de rato *in situ*.

[00631] Exemplo 5: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético na fadiga em músculo EDL de rato após a ligadura de artéria femoral (FAL)

[00632] Com a preparação de músculo EDL de rato *in situ* descrita no Exemplo 3, um protocolo fatigante foi utilizado onde o músculo foi estimulado durante 600 segundos. O músculo tratado com veículo foi eletricamente estimulado a 30 Hz enquanto a frequência de estímulo foi reduzida em ratos tratados com Composto A para garantir uma

produção de força similar aos níveis de pré-dose, antes da ligadura de artéria femoral (frequência de estímulo média de 29 e 26Hz, para 0,5 mg/kg e 1mg/kg de Composto A, respectivamente). Tal protocolo produziu uma fadiga robusta e passível de reprodução no músculo EDL após ligadura de artéria femoral, com um aumento de transição para $136,0 \pm 6,8\%$ de força inicial ao longo dos primeiros 90 a 100 segundos, seguido de uma rápida queda na força antes da estabilização a aproximadamente 40% de força inicial. Acredita-se que a elevação inicial na tensão se deve aos aumentos induzidos por Pi em Ca^{2+} intracelular livre devido à inibição de ATPases de Ca^{2+} do retículo sarco(endo)plasmático (SERCAs) que é bombeado para o interior do SR (Allen, *Physiol Rev* 88:287 a 332, 2008). Após a ligadura da artéria femoral (R.A. Challiss et al. *Biochem J.* 1986 Dezembro 1;240(2):395 a 401) o Composto A foi administrado em solução (50% de PEG300/10% de EtOH/40% de Fórmulação de Cavitron) através de um cateter de veia jugular conforme um bolo lento único ao longo de um período de 2 min.

[00633] Conforme mostrado na Figura 5, o tratamento com o Composto A produziu um aumento no tempo até a fadiga dependente de dose e capacidade de geração de tensão nos ratos de FAL em comparação com os animais tratados por veículo. Dessa forma, o protocolo de fadiga nos ratos tratados com o Composto A resultou em uma elevação maior de um aumento inicial superior em força para $156,3 \pm 10,4\%$ de força inicial ao longo de 160 a 170 segundos, em comparação com os animais tratados com veículo. O tempo para a força diminuir para 50% da força

inicial foi medido de 259 ± 30 segundos a 752 ± 64 segundos ($P < 0,0001$, teste-T).

[00634] Exemplo 6: Efeito de ativadores rápidos de troponina de músculo esquelético em força e potência do flexor plantar de rato *in situ*

[00635] Os ratos foram colocados sob a anestesia com o uso de isoflurano e o nervo ciático da perna experimental exposta. O rato foi, então, colocado sobre a plataforma de um equipamento de análise muscular *in situ* Aurora (806C), mantido à temperatura corporal através de um sistema de água de circulação. O joelho foi imobilizado em um grampo entre dois parafusos afiados e o pé fixado seguramente à base de um transdutor de força (Aurora Scientific, Ontario, Canadá) com o uso de fita de laboratório. O músculo foi estimulado diretamente através do nervo ciático. Para o isolamento do nervo, uma incisão de 1 cm foi realizada na parte de coxa superior e o músculo sobreposto foi dissecado para expor uma extensão de aproximadamente 5 mm do nervo ciático. O mesmo foi dissecado e liberado do tecido de conexão circundante e um par de eletrodos de agulha de aço inoxidável (0,10 mm) foram enganchadas ao redor do nervo exposto. A ramificação peroneal foi dilacerada para remover a inervação dos grupos de músculo de extensão planar. As propriedades de contração de músculo foram avaliadas aplicando-se uma corrente elétrica ao nervo e gravando-se a força gerada pelo músculo através de um servomotor. As propriedades contração isocinética foram avaliadas como a força gerada durante um movimento pré-programado da base. Os movimentos de base foram de 0,7 radianos de tamanho (40° C).

[00636] As soluções do Composto A (50% de PEG300/10% de EtOH/40% de Fórmulação de cavitron) foram administradas através de um cateter de veia femoral conforme um bolo lento único ao longo de um período de 2 minutos, com um volume de dosagem máxima de 5 ml/Kg. Durante o experimento, o sangue foi extraído através da veia caudal para a análise de concentração de composto. Ao final de cada ensaio, o comprimento e peso do músculo foi gravado e a força medida é normalizada à massa do músculo (N/g).

[00637] Os resultados são resumidos nas Figuras 6A a 6D. Conforme mostrado na Figura 6A, a relação de força isométrica-frequência para músculos flexores plantares de rato tiveram um aumento de faixa de submáxima de maneira dependente de dose após a administração do Composto A. Conforme mostrado na Figura 6B, a relação de força isométrica-frequência (a 3,1 radianos/s ou 178°) aumentou na faixa submáxima de maneira dependente de dose após a administração do Composto A. Conforme mostrado na Figura 6C, a relação de força-velocidade a 30Hz aumentou ao longo de todas as velocidades de uma maneira dependente de dose e dependente de velocidade. Conforme mostrado na Figura 6D, a saída de potência que corresponde às velocidades de força na Figura 6C exibiram um aumento dependente de dose, enquanto mantiveram características de potência máxima similares. A Figura 6E mostra a geração de força durante um protocolo de fadiga isocinético de 1 flexão por segundo a 3,1 radianos/s (178°) com deslocamento de 0,7 radiano (40°) e 30 Hz de frequência de estímulo. O Composto A aumentou a geração de força ao longo da curva para gerar um total de

55% a mais de trabalho ao longo do período de 300 segundos, enquanto manteve um perfil similar ao do veículo.

[00638] O mesmo protocolo foi repetido com um segundo ativador de troponina de músculo esquelético, 1-((1R)-1-metilpropil)-6-cloro-7-pirazolimidazo[4,5-b]piridin-2-ol (Composto B). O Composto B e ativadores de troponina de músculo esquelético análogo são revelados na Patente nº U.S. 7.989.469. Os resultados são resumidos nas Figuras 7A a 7F. Conforme mostrado na Figura 7A, a relação de força isométrica-frequência para músculos flexores plantares de rato aumentou na faixa submáxima de maneira dependente de dose após a administração do Composto B. Conforme mostrado na Figura 7B, a relação de força isométrica-frequência (a 3,1 radianos/s ou 178°) aumentou na faixa submáxima de maneira dependente de dose após a administração do Composto B. Conforme mostrado na Figura 7C, a relação de força-velocidade a 30 Hz aumentou ao longo de todas as velocidades de maneira dependente de dose e dependente de velocidade. Conforme mostrado na Figura 7D, a saída de potência que corresponde às curvas de velocidade de potência na Figura 7C exibiu um aumento dependente de dose, enquanto manteve as características de potência máxima similares. A Figura 7E mostra a geração de força durante um protocolo de fadiga isocinético de 1 flexão por segundo a 3,1 radianos/s (178°) com 0,7 radiano (40°) de deslocamento e 30 Hz de frequência de estímulo. O Composto B aumentou a geração de força ao longo da curva para gerar um total de 105% a mais de trabalho ao longo do período de 300 segundos, enquanto manteve um perfil similar ao do veículo. A Figura 7F mostra a geração de força durante um

protocolo de fadiga isocinético de 1 de flexão por segundo a 3,1 radianos/s (40°). O deslocamento de 0,7 radiano (40°) e a frequência de estímulo são calculados para fornecer 50% de tensão isocinética máxima. O Composto B manteve a geração de força ao longo da curva, a quase 50% de frequência de estímulo de veículo, para gerar o mesmo trabalho total ao longo do período de 300 segundos, enquanto manteve um perfil similar ao do veículo.

[00639] Exemplo 7: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético em tempo de suspensão em grade de gaiola em ratos saudáveis

[00640] A fadiga estática em ratos conscientes foi avaliada pela medição do período de tempo que os ratos fêmeas saudáveis ficavam suspensos de cabeça para baixo de uma grade de gaiola. Os ratos foram treinados para ficarem suspensos de cabeça para baixo de uma grade de gaiola e o tempo para a queda no acolchoamento macio abaixo foi gravado. Os tempos de suspensão de linha de base foram gravados para cada animal ($n = 24$) durante um período de tempo de duas semanas. Os ratos foram, então, tratados com o Composto A (200 ppm) na ração durante duas semanas enquanto os tempos de suspensão foram monitorados diariamente. Finalmente, os ratos foram retirados do Composto A em suas rações durante cinco dias enquanto os tempos de suspensão foram gravados diariamente.

[00641] O desempenho de suspensão de gaiola médio nos ratos ao longo do período da linha de base mostrou um aperfeiçoamento significativo na habilidade dos mesmos de se suspender de cabeça para baixo. Dessa forma, o desempenho de tempo de suspensão no final do período de

linha de base foi significativamente superior à iniciação do período de linha de base em comparação com o desempenho individual (os três dias finais de teste de linha de base renderam um aumento para $116 \pm 4\%$ de média \pm sem, de desempenho de linha de base para ratos de controle; 618 ± 65 seg.). Conforme mostrado na Figura 8, os ratos alimentados com ração que contém o Composto A (200 ppm), ao longo do período de duas semanas, aumentaram seus tempos de suspensão na grade de 116% para $160 \pm 18\%$ a cerca dos três dias finais de dosagem de Composto A em comparação à linha de base ($p < 0,02$ por teste-T pareado; 899 ± 157 segs.). A remoção do Composto A durante cinco dias levou a uma diminuição no desempenho de tempo de suspensão na maioria dos animais, conforme medido pelo desempenho normalizado (cerca de três dias finais de um período de cinco dias $=124 \pm 12\%$, $p < 0,001$ po teste-T pareado; 698 ± 122 seg.).

[00642] Exemplo 8: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético em ensaio de corrida de rotarod em ratos saudáveis

[00643] Os ratos fêmeas Sprague Dawley (210 a 260g) foram obtidos dos Laboratórios Charles River e adaptados nas instalações de teste durante um mínimo de seis dias antes do início do estudo. Todos os ratos foram treinados no dia anterior da administração do composto. O treinamento consistiu em colocar os ratos no tambor giratório (rod), iniciando a uma velocidade baixa e constante (10 RPM). Os ratos foram adaptados para andar sobre o tambor durante 5 minutos antes de descansar. Uma segunda sessão de treino de uma velocidade crescente de 14 a 16 RPM foi iniciada após todos os ratos no grupo

experimental terminarem a primeira sessão de treinamento. Os ratos que não puderam correr durante o curso do treinamento foram removidos do experimento. No dia do experimento, a dose foi administrada aos animais foram trinta minutos antes do início do teste. O teste começou com uma primeira sessão de 5 minutos, pela qual os animais correram a uma velocidade crescente de 14 a 16 RPM ao longo de 5 minutos. Os ratos, então, correram a uma taxa de aceleração constante de 12 RPM a 25 RPM ao longo do curso de 10 minutos. Uma vez que 25 RPM foi alcançado, uma velocidade constante de 25 RPM foi mantida durante 5 minutos adicionais. O tempo até a queda foi gravado, sendo que o teste foi finalizado em 900 segundos.

[00644] O Composto A foi administrado através de gavagem oral 30 minutos antes da avaliação. Cada dose foi Formulada como uma suspensão que contém 0,2% de Tween 80, 0,5% de HPMC e água. O volume da dose foi de 5 ml/kg. Os veículo (0,2% de Tween, 80, 0,5% HPMC e água) foi administrado de modo similar. Os tratamentos de controle foram escolhidos com base na associação com a melhora da fadiga central (cafeína, Davis, 2003), fadiga muscular (creatina, Boyadjiev, 2007) e fadiga dual, central/muscular (fosfoserina, Fanelli, 1976). A creatinina (300 mg/kg), cafeína (10 mg/kg) e fosfoserina (1.000 mg/kg) foram administrados em água através de gavagem oral 60 min, 30 min e 24 horas antes do teste respectivamente.

[00645] Conforme mostrado na Figura 9 e na Tabela 1 abaixo, os ratos administrados com Composto A mostraram um aumento de dependente de dose no tempo de corrida em uma rotarod de aceleração lenta, sendo que a

dose de 3 mg/kg mostra mais que o dobro de tempo de corrida à dose máxima testada. Os ratos administrados com creatina, cafeína e fosfoserina (compostos que mostraram, anteriormente, que melhoram o desempenho em outros ensaios de exercício) não mostraram nenhuma diferença significativa.

TABELA 1

Dose (mg/kg)	Tempo de corrida (s) média ± SEM	Valor-P
Veículo	169 ± 28	N/A
0,3	301 ± 36	NS
1	334 ± 29 ()	p < 0,05
3	389 ± 65 ()	p < 0,01

[00646] Exemplo 9: Efeito de um ativador rápido de troponina de músculo esquelético em ensaio de corrida de esteira em ratos saudáveis

[00647] Os ratos machos Sprague-Dawley (Charles River), de 10 a 12 de idade, 250 a 400 g. Os ratos foram adaptados durante um mínimo de 2 dias e o peso foi medido semanalmente. A capacidade de estamina dos ratos foi avaliada com o uso de um teste de exercício progressivo conforme anteriormente descrito (A. Aaker et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 353 a 362, 1996; B. Helwig et al. *J Appl Physiol*. 2003 Jun; 94(6):2225-36). Após a familiarização com o aparelho de esteira, os ratos correram em uma velocidade de esteira de 30 metros por minuto (m/min) com uma inclinação de 5%. A cada 15 minutos, a velocidade de esteira foi aumentada por 5 metros por minuto e os ratos continuaram o exercício até que alcançassem o ponto de fadiga e não pudessem continuar o exercício (Figura 1A). O tempo de exercício foi medido em minutos enquanto a distância de exercício foi gravada em metros. O

Composto A foi administrado através de gavagem oral 2 horas antes da avaliação. Cada dose foi Formulada conforme uma suspensão que contém 1% de hidróxipropil metilcelulose (HPMC), 0,2% de Tween 80 e Composto A micronizado e o volume de dose foi de 5 ml/kg. Os veículo (0,2% de Tween, 80, 1% HPMC e água) foi administrado de modo similar.

[00648] As doses de 10 e 20 mg/kg de Composto A resultaram no aumento de tempo de corrida de esteira de 20% ao longo da linha de base e 50% ao longo do controle de veículo (**Figura 10A**). Aumentos equivalentes foram percebidos na corrida de distância (**Figura 10B**). Tais resultados são tabulados na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2

	Distância (m)			Tempo (Min)		
	Média ± SEM			Média ± SEM		
	Composto A	Veículo	Valor-P	Composto A	Veículo	Valor-P
Pré-dose	1527 ± 127	1330 ± 134	NS	49,3 ± 3,2	44,2 ± 3,6	NS
10 mg/kg	1972 ± 176	1140 ± 129	< 0,01	60,7 ± 4,2	38,9 ± 3,6	< 0,01
20 mg/kg	1943 ± 205	1281 ± 101	< 0,05	59,4 ± 4,7	42,9 ± 2,8	< 0,05

[00649] Exemplo 10: Teste de Elevação de Calcanhar Concêntrica Bilateral

[00650] Os pacientes com doença arterial periférica (PAD) e claudicação experimentam sintomas passíveis de reprodução de dor na perna durante o exercício de caminhada. O sintoma de claudicação se deve à incompatibilidade de perfundição de isquemia induzida por exercício dos músculos nas pernas. A dor de claudicação é mais comumente experimentada nos músculos da panturrilha, de modo a limitar tanto a distância de caminhada quanto a capacidade de exercício funcional. O desempenho de

exercício de pico medido como tempo de caminhada máximo durante um teste de esteira graduado padronizado é o padrão ouro para avaliar a capacidade de exercício funcional em PAD e é, frequentemente, usado como o ponto final principal em experimentos clínicos. Devido às perturbações hemodinâmicas e metabólicas locais em pacientes com claudicação, presumiu-se que um teste de elevações de calcanhar repetidas bilaterais iriam: 1) gerar sintomas de dor de claudicação da perna e 2) fornecer uma avaliação funcional para fadiga e resistência musculares limitada pelo sintoma. Tal experimento demonstra a utilidade e reprodutibilidade de um teste inovador de elevação de calcanhar de função muscular e desempenho de exercício limitado pela claudicação em pacientes com PAD e claudicação.

[00651] Os objetivos do estudo incluem: 1) determinar as características de linha de base e variância de teste de elevação de calcanhar bilateral dentre os pacientes com PAD; e 2) determinar a variância e coeficientes de correlação intraclasse de parâmetros de teste de elevação de calcanhar dentre três medições de linha de base repetidas

[00652] Conforme uma parte de um experimento multicêntrico, o teste de elevação de calcanhar bilateral foi empregado para avaliar fadiga e resistência musculares limitadas pelo sintoma em três visitas, cada uma separada por 1 semana. Os instrumentos de teste consistem em um goniômetro eletromecânico, processador de dados portátil, computador pessoal e software de coleta de dados automatizado. O aspecto lateral do tornozelo da perna

dominante foi instrumentado com um goniômetro eletromecânico para avaliar a posição de ângulo de tornozelo e alcance de movimento (Noraxon U.S.A., Inc., Scottsdale, AZ) (**Figura 11**). A flexão de plantar de tornozelo foi monitorada e gravada com o uso do processador portátil de goniômetro conectado a um sistema de coleta de dados à base de PC. Os pacientes foram posicionados de pé em uma entrada de clínica e instruídos a realizar elevações de calcanhar na frequência conforme direcionada por um indicador medido e audível (1 elevação de calcanhar a segundos intercalados ~ 0,5 Hz). Os indivíduos reportaram os sintomas de início de claudicação e o teste foi realizado até a dor e fadiga de claudicação intolerável/máxima. A quantidade total de elevações de calcanhar, tempo e um índice calculado de trabalho realizado foram avaliados do começo do teste até o início de claudicação e até o exercício máximo. Um índice de trabalho realizado foi calculado: Índice de Trabalho de Elevação de Calcanhar (HRWI) = $(\text{sen}\theta * \text{comprimento do pé}) * \text{massa corporal}$. A quantidade de elevações de calcanhar foram definidas conforme a quantidade de elevações de calcanhar que alcança ou excede 20 graus de flexão plantar de tornozelo. Um modelo de efeitos misturados foi empregado (efeito fixo de Visita e interrupções aleatórias para os pacientes) para determinar o coeficiente intraclasse (ICC) e avaliar as diferenças de potencial dentre os meios de pré-tratamento dos testes de elevação de calcanhar repetida.

[00653] Os demográficos e coeficientes de correlação intraclasse do estudo são mostrados nas tabelas

abaixo. Demográficos

N = 61 *Média ± SD exceto observado	
Idade (Anos)	67,3 ± 9,2
Peso (Kg)	76,96 ± 17,30
Fumando atualmente (%)	39,3%
Masculino (%)	85,2%

Coeficientes de Correlação Intraclasse	
Tempo para Início de Claudicação	79,2%
Quantidade de repetições até o início de claudicação	78,4%
Trabalho realizado até o início de claudicação	72,2%
Tempo até claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha	78,7%
Quantidade de repetições até claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha	76,3%
Trabalho realizado até a claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha	75,2%

[00654] Os resultados do teste de elevação de calcanhar estão tabulados abaixo.

Parâmetro de Teste de Elevação de Calcanhar por Visita				
Menor média quadrada ± SE	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Valor -p*
Tempo até o início de Claudicação (s)	44,2 ± 2,3	41,3 ± 2,3	44,2 ± 2,3	0,0972
Quantidade de repetições até o início de claudicação (#)	20,8 ± 1,1	20,7 ± 1,1	22,5 ± 1,1	0,0527
Trabalho realizado até o início de claudicação (kg-m)	86,7 ± 5,0	85,9 ± 5,0	96,8 ± 5,2	0,0155

Tempo até a claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha (s)	78,4 ± 6,0	70,9 ± 6,1	75,3 ± 6,2	0,1806
Quantidade de repetições até a claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha (#)	36,0 ± 2,9	34,5 ± 2,9	36,9 ± 3,0	0,3361
Trabalho realizado até a claudicação intolerável ou fadiga muscular de panturrilha (kg-m)	146,01 ± 9,68	142,39 ± 9,74	153,09 ± 9,95	0,5261

*Comparação de menor média quadrada computada pelo modelo de efeito misturado para diferenças entre as visitas.

[00655] Tal estudo mostra que as elevações de calcanhar bilaterais realizadas de acordo com um protocolo especificado gerou dor de claudicação em indivíduos de teste e forneceu uma medida de funcionalidade relevante, fácil de dispor e de custo efetivo de estamina e fadiga de músculo de panturrilha em pacientes com PAD. Os parâmetros avaliados a partir de um único teste de elevação de calcanhar concêntrico bilateral demonstraram confiabilidade dentre as medições de linha de base ao longo do período de 3 semanas em pacientes com PAD e claudicação. Dessa forma, o teste de elevação de calcanhar concêntrico bilateral pode ser usado como uma ferramenta de diagnóstico para pacientes que sofrem de doenças vasculares (tais como PAD e/ou claudicação) e para determinar a eficácia de drogas (por exemplo, ativadores de troponina de músculo esquelético) para tratar os sintomas da doença, inclusive fadiga de músculo esquelético.

[00656] Exemplo 11: Use de teste de calcanhar para avaliar o efeito dos ativadores de troponina de músculo esquelético em pacientes com claudicação

[00657] Tal estudo foi um estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, com três períodos de duração, de Fase II de geração de hipótese em pacientes com doença arterial periférica e claudicação. O objetivo principal do estudo foi demonstrar um efeito de doses únicas de um ativador de troponina de músculo esquelético (Composto A) em medidas de função e fadigabilidade de músculo esquelético. Os objetivos incluem (a) avaliação e caracterização da relação, se houver, entre as doses e concentrações plasmáticas do Composto A e seus efeitos farmacodinâmicos e (b) avaliação da segurança e tolerabilidade do Composto A administrado como doses únicas.

[00658] Os critérios-chave de inclusão para o estudo incluem: 1) A claudicação estável durante os últimos 6 meses (Estágio de Fontaine II) em, pelo menos, um músculo de panturrilha; 2) Doença arterial periférica: índice tornozelo-braquial em repouso < 0,90 em, pelo menos, uma perna em que o paciente experimenta a claudicação; 3) Habilidade de realizar o teste de elevação de calcanhar bilateral a desempenho de músculo máximo limitado por claudicação a uma frequência de concentração de uma vez a cada segundo intercalado; 4) Habilidade de completar um Teste de Caminhada de 6 minutos.

[00659] Os critérios-chave de exclusão do estudo incluem: 1) Isquemia de perna de Estágio de Fontaine III-IV (dor de repouso, necrose de tecido ou gangrena); 2)

Cirurgia de perna, quadril ou joelho no período dos últimos 6 meses antes da aleatorização; 3) Nos últimos 3 meses antes da aleatorização: a) qualquer procedimento de revascularização (coronária ou periférica); b) Arritmias ventriculares, angina instável, derrame, e/ou infarto de miocárdio que ameaçam a vida; e c) insuficiência cardíaca de classe NYHA III ou IV; e 4) Teste de Elevação de Calcânhar de triagem de Teste de Caminhada de 6 minutos não limitado pela claudicação.

[00660] As doses únicas de cada um dentre Composto A de 375 mg, Composto A de 750 mg e placebo foram administradas em ordem aleatória com uma lavagem de 6 a 10 dias entre cada dose. O protocolo foi alterado após 33 pacientes devido a eventos adversos em dois pacientes em 750 mg; o restante recebeu Composto A de 500 mg ao invés de 750 mg. A avaliações incluem 1) Teste de Elevação de Calcânhar Bilateral (conforme descrito abaixo) com o uso de eletrogoniometria em 3 e 6 horas após a dosagem e 2) Tese de Caminhada de 6 minutos em 4 horas após a dosagem. Os resultados foram analisados com o uso de uma ANCOVA (análise de covariância) de medições repetidas com o tratamento, sequência, período, linha de base e paciente no modelo. No evento de violações de presunção de modelo, os métodos não paramétricos foram utilizados.

[00661] No teste de elevação de calcânhar bilateral, o aspecto lateral do tornozelo na perna dominante foi instrumentado com um goniômetro eletromecânico conectado a um sistema de coleta de dados à base de PC para monitorar e gravar a posição de ângulo de tornozelo e o alcance de movimento (Noraxon U.S.A., Inc.,

Scottsdale, AZ). Os pacientes foram instruídos a realizar elevações de calcanhar na frequência conforme dirigida por um indicador medido, audível (1 elevação de calcanhar a cada segundo intercalado ~ 0,5Hz) Os pacientes reportaram os sintomas de início de claudicação e o teste foi realizado até a dor de claudicação e fadiga intoleráveis/máximas. A quantidade total de elevações de calcanhar, tempo e um índice calculado de trabalho realizado foram avaliados do começo do teste até o início de claudicação e até o exercício máximo. Um índice de trabalho realizado foi calculado da seguinte forma: Índice de Trabalho de Elevação de Calcanhar (HRWI) = (sen θ * comprimento do pé) * massa corporal.

[00662] A população de pacientes que participou do estudo é descrita nas tabelas abaixo.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

	Média (SD) ou N (porcentagem do total)
Total N	61 (100%)
Idade (anos)	67,3 (9,2)
Sexo: Feminino	9 (14,8%)
Masculino	52 (85,2%)
BMI (kg/m ²)	26,4 (3,6)
Fumante	
Corrente	24 (39,3%)
Anterior	35 (57,4%)
Nunca	2 (3,3%)
Uso de tabaco (unidades/dia)	14,7 (11,0)
Raça:	
Asiático	1 (1,6%)
Negro	7 (11,5%)
Branco	52 (85,2%)
Outro	1 (1,6%)
Etnia:	
Hispanico	7 (11,5%)
Não hispanico	54 (88,5%)

DESEMPENHO DE LINHA DE BASE EM MEDIDAS DE RESULTADO

FARMACODINÂMICO

	Média (SD)
Tempo para o início de claudicação (segundos)	43,7 (17,9)
Tempo para final do teste (segundos)	78,4 (48,1)
Quantidade de repetições completas até o início de claudicação	20,6 (8,6)
Quantidade de repetições completas até o final do teste	36 (23,1)
Índice de trabalho até o início de claudicação (kg-m)	87,0 (39,1)
Índice de Trabalho total até o final do teste (kg-m)	145,8 (74,3)
Distância total de caminhada de 6 minutos	1078,8 (204,0)

[00663] Os resultados dos estudos farmacocinéticos são representados na **Figura 12**, que mostra as concentrações plasmáticas de Composto A médias (\pm SD) ao longo do tempo. As concentrações plásmicas de Composto A médias mostraram aumentos relativamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas médias permaneceram dentro da faixa de ativas farmacologicamente ao longo do período de 24 horas de observação, mesmo com a dose de 375 mg.

[00664] Os resultados do teste de elevação de calcanhar bilateral são mostrados nas **Figuras 13A a 13C**. **A Figura 13A** mostra o tempo até o início de claudicação ou o final do teste (isto é, falha ou dor de claudicação intolerável) para cada uma das três doses de Composto A em 3 e 6 horas após a dose. **A Figura 13B** mostra a quantidade das repetições de elevação de calcanhar completas até o início de claudicação ou o final do teste para cada uma dentre as três doses de Composto A em 3 e 6 horas após a dose. **A Figura 13C** mostra o trabalho realizado até o início de claudicação e o final do teste para cada uma das três doses do Composto A em 3 e 6 horas após a dose. Todos os

valores estão representados como medianas \pm intervalos interquartílicos. (Símbolos: @ $p < 0,10$; # $p < 0,05$; * $p < 0,01$; + $p < 0,002$).

[00665] A análise de PK/PD mostra uma forte reação entre as concentrações plasmáticas de Composto A e resultado (**Figura 14**). As amostras farmacocinéticas foram obtidas no momento de que Teste de Elevação de Calcanhar. Todas as concentrações de Composto A de plasma medidas foram divididas em quartis. A alteração de média de LS corrigido por placebo da linha de base \pm SEM para o valor obtido simultaneamente de cada medida de resultado é plotada no ponto médio de cada compartimento de concentração. Houve uma forte relação positiva entre as concentrações plasmáticas de Composto A e todos os resultados no Teste de Elevação de Calcanhar. Os níveis de relevância para comparações individuais para o placebo são indicados na tabela no painel inferior direito. Os símbolos acima das barras horizontais em cada gráfico no Composto A indicam o Valor-P para o declive da relação de concentração/resposta.

[00666] A administração do composto A foi associada a uma diminuição dependente de dose e concentração na distância que os pacientes atravessaram durante um Teste de Caminha de 6 minutos (**Figuras 15A a 15B**). Na **Figura 15A**, os valores exibidos são alterações de médias de LS corrigido por placebo que são da linha de base \pm SEM; ** $p < 0,0001$ para a resposta à dosagem geral (indicados pela barra horizontal sobre a Figura) e para comparação entre a dose de 750 mg dose e o placebo. Na **Figura 15B** todas as concentrações de Composto A de plasma

medidas foram divididas em quartis. Uma alteração de média de LS corrigido por placebo da linha de base \pm SEM para o valor obtido simultaneamente de cada resultado medido foi plotado no ponto médio de cada faixa de concentração. ** $p < 0,0001$ para a resposta à concentração geral (indicado por uma barra horizontal sobre a Figura) e para comparação da maior faixa de concentração com o placebo; # $p < 0,05$ para a comparação da segunda faixa maior para placebo. Observa-se que as alterações de placebo corrigido mostradas são pequenas em relação à distância média de 1.079 pés (329 metros) percorrida em uma visita de triagem.

[00667] Os resultados de tais estudos indicam que o Composto A de ativador rápido de troponina de músculo esquelético aumentou o desempenho do músculo de panturrilha em pacientes com claudicação de panturrilha conforme evidenciado pelo teste de elevação de calcanhar. Tanto o aumento no desempenho de músculo quanto eventos adversos parecem relacionados ao aumento tanto da dose quanto da concentração de Composto A de plasma. O desempenho no Teste de Caminha de 6 minutos foi inversamente relacionado à dose e concentração plásmica de Composto A. Os eventos adversos relacionados à dose, especificamente a tonteira e outros relacionados à caminhada, podem explicar tal efeito negativo na caminhada de 6 minutos.

[00668] Exemplo 12: Efeito de um ativador de troponina esquelética rápida na fadiga muscular em ratos saudáveis

[00669] O efeito do ativador rápido de troponina de músculo esquelético 1-(2-(((trans)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)

metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

(Composto C) sobre a fadiga muscular em ratos saudáveis foi determinada por um teste de tempo de corrida de ratarod. O Composto C foi administrado aos ratos de teste nas doses entre 0,3 mg/kg e 100 mg/kg (~70 nM a 28 µM). No dia da avaliação, os animais começaram correndo à velocidade crescente de 14 a 16 RPM ao longo do tempo 5 minutos. Os ratos, então, correram a uma taxa de aceleração constante de 12 RPM a 25 RPM ao longo do curso de 10 minutos. O tempo até a queda foi gravado, sendo que o teste foi finalizado em 600 segundos. Os níveis de plasma foram determinados no final dos experimentos (não em C_{max}). Os níveis de plasma para as doses indicadas foram determinados como os seguintes:

Dose (mg/kg)	[Plasma] (µM)
0,01	0,003
0,03	0,007
0,1	0,024
0,3	0,083
1	0,204
3	0,478
10	1,95
30	3,64
100	28,0

[00670] Conforme mostrado na **Figura 16**, os aumentos significativos foram observados no tempo de corrida em tal modelo de fadiga para os ratos tratados por Composto A vs. controles de veículo entre 0,3 mg/kg e 100 mg/kg. Dessa forma, o Composto A aumenta o tempo de corrida no teste de rotarod de fadiga em ratos saudáveis.

[00671] Exemplo 13: Efeito de um ativador de troponina esquelética rápida em modelo de insuficiência cardíaca de rato

[00672] Para determinar o efeito do Composto C em função de músculo esquelético em pacientes com insuficiência cardíaca, um modelo de insuficiência cardíaca de rato foi usado. Os ratos fêmeas Sprague Dawley (< 250g) foram obtidos junto aos Laboratórios Charles River sendo que têm a artéria coronária descendente anterior esquerda ligadas antes do envio (ratos LAD-HF). Os controles operados por Sham foram, também, obtidos a partir da mesma preparação cirúrgica (controles de sham). Todos os ratos foram submetidos à avaliação de função cardíaca após uma adaptação de três dias para fornecer níveis de linha de base. Os animais foram avaliados nas semanas 4, 7 e 10 para observar o progresso de intolerância a exercício, pelo menos, 3 dias após a ecocardiografia. O desempenho de exercício foi avaliado com o uso do protocolo de rotarod fatigante descrito no Exemplo 11 (a corrida em subida de 5 minutos de 14 a 16 RPM, seguida pela avaliação de tempo de corrida durante uma subida de 10 minutos de 12 a 25 RPM). Os ratos de LAD-HF foram selecionados com base em um encurtamento fracionado ventricular esquerdo < 25% e tempo de corrida reduzido comparado com os controles de sham. Conforme mostrado na **Figura 17**, o fenótipo de insuficiência cardíaca dos ratos LAD-HF se desenvolveu ao longo de diversas semanas após a cirurgia. As diminuições em encurtamento fracionado (determinado pela ecocardiografia) foram aparentes.

[00673] Os animais foram atribuídos a uma moda cruzada, pela qual a metade dos animais recebeu o Composto C (10 mg/kg de PO) e a metade recebeu o veículo (19,3% de PEG: 80% (15%) de captisol, pH3, 0,2% de tween, 0,5% de

HPMC) através da gavagem oral 30 minutos antes da avaliação de rotarod no Dia 1 e, então, o tratamento oposto no Dia 2.

[00674] Conforme mostrado na **Figura 18**, os ratos sham tratados com veículo correram por mais tempo que os ratos LAD-HF tratados com veículo (198 ± 26 segundos vs. 111 ± 32 segundos, $p = 0,042$, média \pm S.E.). A **Figura 18** mostra, também, que os ratos LAD-HF tratados com o Composto C aumentaram seu tempo de corrida de rotarod aproximadamente 2,5 vezes em comparação com o tratamento por veículo (277 ± 32 segundos vs. 111 ± 32 segundos, $p = 0,0004$ de um controle de modelo de ANCOVA para linha de base, coorte de rato, dia de tratamento e sequência). Dessa forma, a administração do Composto C aumentou a resistência à fadiga em tal modelo de rato de insuficiência cardíaca.

[00675] Exemplo 14: *Efeito In vivo* de um ativador de troponina esquelética rápida em um modelo de insuficiência cardíaca de rato

[00676] Em uma avaliação *in situ* de animais selecionados a partir do Exemplo 12 foi executada no final do estudo para avaliar as características funcionais de músculos extensores digitorum longus (EDL) em animais Sham e LAD. Os efeitos com e sem o Composto C (3mg/kg IV) foram avaliados.

[00677] Os ratos foram colocados sob anestesia e a pele ao redor da perna experimental foi removida. A extremidade distal do músculo extensor digitorum longus (EDL) e seu tendão associado foram, então, isolados. O rato foi, então, colocado na plataforma de um equipamento de análise de músculo *in situ* Aurora, em que, o joelho foi imobilizado e o tendão distal cortado e amarrado ao braço

de um transdutor de força. O músculo foi estimulado diretamente através de eletrodos de agulha de aço que entram em contato com o nervo peroneal. As propriedades de contração de músculo foram avaliadas aplicando-se uma corrente elétrica ao nervo e gravando-se a força gerada pelo músculo através de um servomotor. O comprimento de músculo foi ajustado para produzir a força isométrica máxima (L_0) após o estímulo submáximo (30 Hz, pulsos de 1 ms, duração de sequência de 350 ms). Uma vez que a L_0 foi estabelecida, o nervo foi estimulado a cada 2 minutos com uma sequência de 30 Hz (estímulos de 1 ms, duração de 350 ms) durante o curso do experimento.

[00678] Uma vez que a preparação estava estável, uma relação de força-frequência foi avaliada, então, o Composto C (3 mg/kg IV) ou veículo, foi injetado e uma segunda frequência de força foi avaliada. A frequência de estímulo foi definida de modo que produzisse 50% da força máxima e um protocolo de estímulo de fadiga de 5 minutos de 1 sequência por segundo foi executado ao longo de 5 minutos.

[00679] Os resultados de tal experimento mostraram pouca diferença entre animais LAD-HF e sham, em geral. O Composto C aumentou a resposta a estímulo de baixa frequência em ambos os grupos, embora o aumento tenha sido ligeiramente superior no grupo LAD-HF (**Figura 19** e **Figura 20**). Quando a tensão de linha de base foi subtraída das segundas medições de tensão na presença de veículo, ficou evidente que a segunda relação força-frequência foi, substancialmente inferior, provavelmente devido à fadiga do músculo (**Figura 21**). Entretanto, na presença do Composto C,

a segunda curva de força-frequência foi aumentada tanto no músculo EDL de cirurgia de sham quanto no músculo EDL de LAD-HF (**Figura 21**). A resposta ao Composto C foi superior no músculo de rato LAD-HF em comparação com o sham.

[00680] Exemplo 15: Efeito *In vitro* de um ativador de troponina esquelética rápida em fibras de músculo retiradas em um modelo de insuficiência cardíaca de rato

[00681] Procedimento geral para estudos de fibras retiradas:

[00682] O tecido muscular para estudos de fibra retirada *in vitro* foi preparado com o uso de um protocolo adaptado com base em Lynch e Faulkner (Am J Physiol 275:C1548-54 (1.998)). Brevemente, o músculo de rato de animais sham e HF foi rapidamente dissecado, enxaguados em salina fisiológica e, então, incubadas em solução de extração (125 mM propionato de K-, 20 mM de imidazol, 5 mM de EGTA, 2 mM de MgCl₂, 2 mM de ATP, pH 7,0) suplementada com 0,5% de TritonX-100 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) durante 30 minutos a 4°C. O tampão foi, então, alterado para uma solução de armazenamento (125 mM de proprionato de K, 20 mM de imidazol, 5 mM de EGTA, 2 mM de MgCl₂, 2 mM de ATP, glicerol de 50%, pH 7,0) e armazenado a -20 °C para uso posterior.

[00683] Para a análise de fibra retirada, as fibras musculares únicas foram dissecadas de segmentos maiores de tecido em tampão rigor a 4 °C (20 µM de MOPS, 5 µM de MgCl₂, 120 µM de acetato de potássio, 1 µM de EGTA, pH 7,0). As mesmas foram, então, suspensas entre um transdutor de força de 400A (Aurora Scientific, Ontario,

Canadá) e um poste fixo e presos com 2 a 4 μ l de 5% de solução de metilcelulose em acetona. As fibras foram, então, incubadas a 10 °C em um tampão de relaxamento (20 μ M de MOPS, 5,5 μ M de $MgCl_2$, 132 μ M de acetato de potássio, 4,4 μ M de ATP, 22 μ M de fosfato de creatina, 1 mg/ml de cinase de creatina, 1 mM de DTT, 44 ppm de antiespumante, pH 7,0) e tensão de linha de base ajustada. A tensão foi gerada em cada fibra alterando-se o tampão de fibra para tampão de relaxamento suplementado com 1 mM de EGTA e uma solução de cloreto cálcico de 15 mM e calculado com o uso do recurso da web (www.stanford.edu/~cpatton/webmaxc/webmaxcS.htm). O Composto A foi adicionado a tais tampões de uma solução de DMSO (concentração de DMSO final = 1%).

[00684] Os músculos EDL foram colhidos dos animais sham e HF conforme descrito acima. Conforme mostrado na **Figura 22**, não houve diferença na relação de força-pCA entre fibras EDL de SHAM e HF. Entretanto, 3 μ M de Composto C causou, significativamente, um deslocamento para a esquerda na relação força- Ca^{2+} tanto no músculo EDL de sham quanto de HF.

[00685] Exemplo 16: Efeito *In vitro* de troponina esquelética em fibra muscular de diafragma retirada em um modelo de insuficiência cardíaca de rato

[00686] Os músculos de diafragma foram colhidos de ratos sham e ratos LAD-HF conforme descrito no Exemplo 14. Em comparação com os diafragmas de sham, as fibras de diafragma de LAD-HF tinham uma sensibilidade a Ca^{2+} significativamente inferior. 3 μ M do Composto C aumentaram significativamente a sensibilidade a Ca^{2+} tanto em fibras

de diafragma de sham quanto de LAD-HF (**Figura 23**).

[00687] Exemplo 17: Efeito *In vitro* de um ativador de troponina esquelética rápida em relação força-frequência de diafragma em um modelo de insuficiência cardíaca de rato

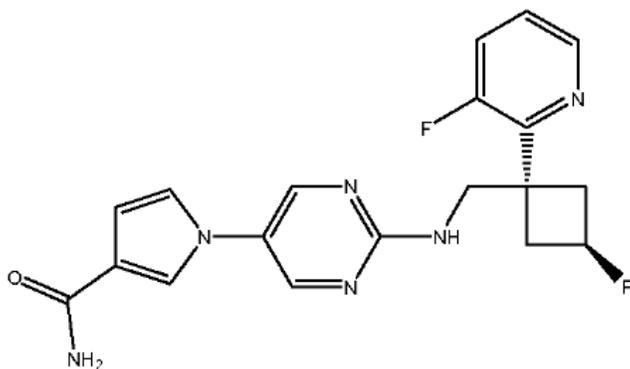
[00688] As forças de contração de diafragma foram medidas pelo estímulo de campo elétrico em um sistema de banho de órgão com base em um protocolo de operação padrão adaptado da página web Treat NMD (http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/sops/dmd/MDX/DMD_M.1.2.002.pdf). O diafragma e a última costela flutuante de animais sham e HF foram excisadas, enxaguadas em salina fisiológica e colocadas em uma câmara com camisa de água de temperatura controlada (26 a 27 °C) que contém tampão de Krebs-Henseleit (118 mM de NaCl, 10 mM de glicose, 4,6 mM de KCl, 1,2 mM de KH₂PO₄, 1,2 mM de MgSO₄*7H₂O, 24,8 mM de NaHCO₃, 2,5 mM de CaCl₂, 50 mg/L de tubocurarina, 50 U/L de insulina, pH: 7,4) que foi continuamente gaseificado com 95% de O₂ /5% de CO₂. Após 10 minutos de equilíbrio, as tiras verticais que abrangem a costela flutuante ao tendão central foram cortadas dos diafragmas. As suturas de seda trançadas foram amarradas ao tendão central e à costela flutuante e fixadas a um transdutor de força entre dois eletrodos de platina. As tiras de diafragma foram definidas a um comprimento que produziu a tensão de espasmo máxima (L₀). O perfil de força-frequência do músculo foi obtido estimulando-se o músculo a frequências entre 10 a 150 Hz (Estimulador Grass, duração de sequência de 800 ms, comprimento de pulso de 0,6 ms). O Composto C foi suspenso em DMSO e diretamente adicionado ao banho.

[00689] Conforme mostrado na **Figura 24**, o músculo de diafragma de LAD-HF produziu uma força significativamente inferior em comparação aos diafragmas de sham. 30µM do Composto C aumentaram significativamente a força tanto em diafragmas de sham (**Figura 25**, painel superior) quanto em LAD-HF (**Figura 25**, painel inferior) a frequências submáximas de estímulo elétrico. Dessa forma, tais estudos indicam que a sensibilidade a Ca^{2+} de músculo de diafragma crescente pela administração de um ativador de troponina tal como um Composto C aperfeiçoa a saída de tensão em um diafragma enfraquecido.

[00690] Embora algumas modalidades tenham sido mostradas e descritas, diversas modificações e substituições podem ser realizadas às mesmas sem que se afaste do espírito e escopo da invenção. Por exemplo, para os propósitos de construção de reivindicação, não se pretende que as reivindicações doravante estabelecidas sejam interpretadas de qualquer maneira menos abrangente que a linguagem literal das mesmas e, assim, não se pretende que as modalidades exemplificadoras do relatório descritivo sejam interpretadas nas reivindicações. Consequentemente, deve-se entender que a presente invenção foi descrita a título de ilustração e não de limitação do escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aperfeiçoar a resistência à fadiga de músculo esquelético em um indivíduo, sofrendo de uma afecção selecionada de isquemia muscular, infarto do miocárdio e anemia; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:

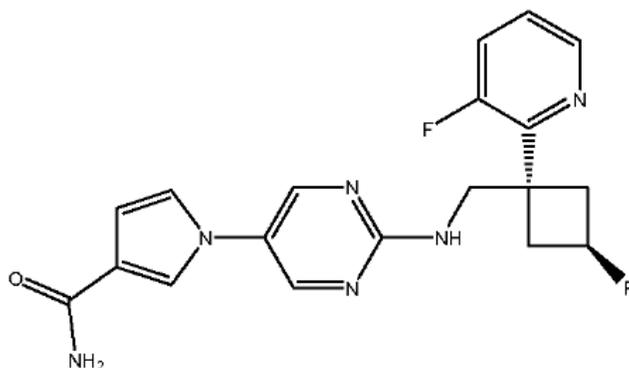


2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo sofre de claudicação.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 a 2, **caracterizado** pelo fato de que o ativador de troponina de músculo esquelético aumenta a tensão submáxima no músculo esquelético ou o ativador de troponina de músculo esquelético reduz o cálcio intramuscular exigido pelo

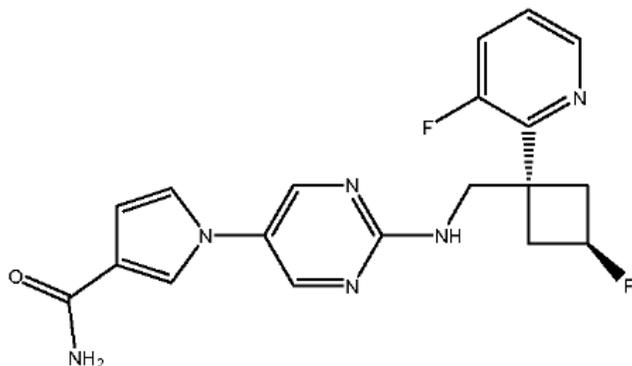
músculo esquelético para gerar força.

4. Uso de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar a intolerância a exercício em um paciente que sofre de insuficiência cardíaca; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:

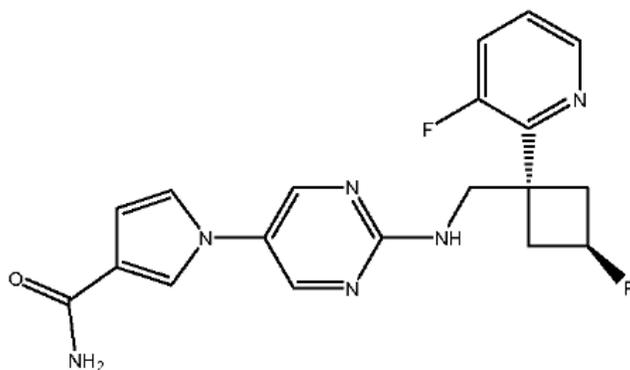


5. Uso de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aperfeiçoar o desempenho de estamina física de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-

carboxamida é definido pela seguinte estrutura:

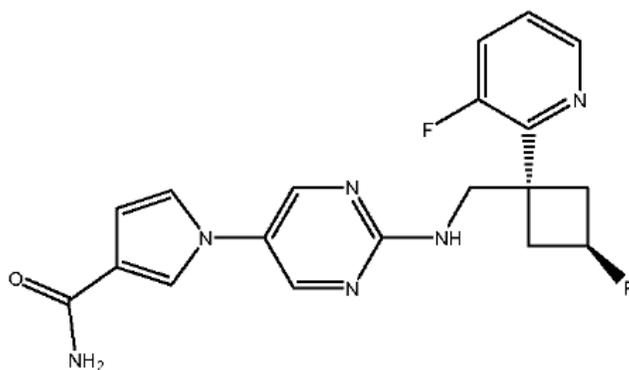


6. Uso de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aperfeiçoar a função, atividade, eficiência, sensibilidade ao cálcio ou tempo até a fadiga de músculo esquelético de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:



7. Uso de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-

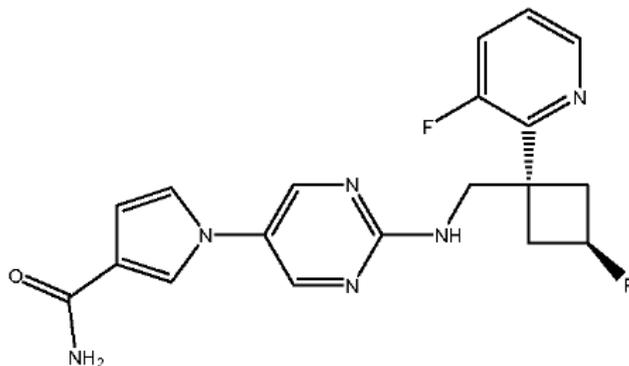
2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aperfeiçoar a função de músculo esquelético de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:



8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o ativador de troponina de músculo esquelético é um ativador rápido de troponina de músculo esquelético.

9. Composição **caracterizada** pelo fato de que é para melhorar a resistência à fadiga do músculo esquelético em um indivíduo sofrendo de uma afecção selecionada de isquemia muscular, infarto do miocárdio e anemia, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3-fluoropiridina-2-

il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:



10. Composição **caracterizada** por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de de 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para:

a) tratar a intolerância ao exercício em um paciente que sofre de insuficiência cardíaca;

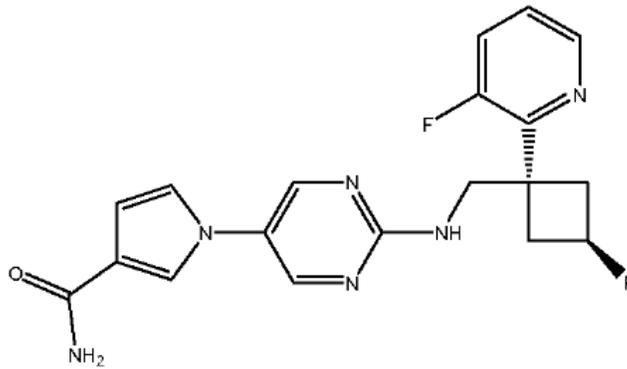
b) melhorar a performance de resistência física de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca;

c) aumentar a função, a atividade, eficácia, sensibilidade ao cálcio, ou o tempo de fadiga do músculo esquelético de um paciente que sofre de insuficiência

cardíaca; ou

d) melhorar a função do músculo esquelético de um paciente que sofre de insuficiência cardíaca; e

em que 1-(2-(((trans)-3-flúor-1-(3 fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida é definido pela seguinte estrutura:



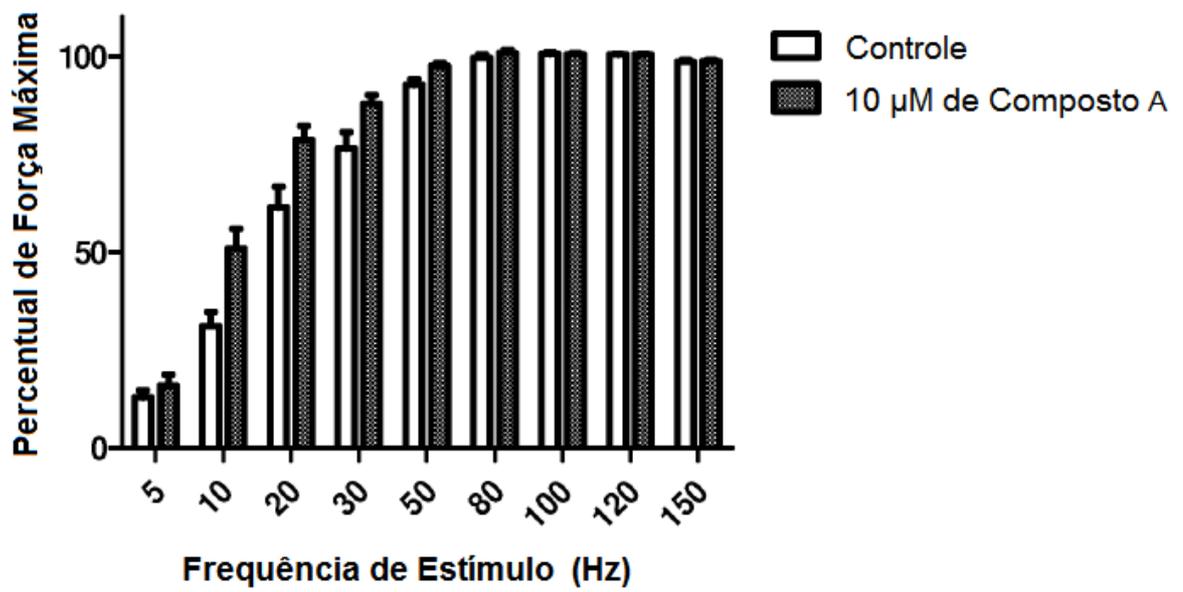


FIG. 1

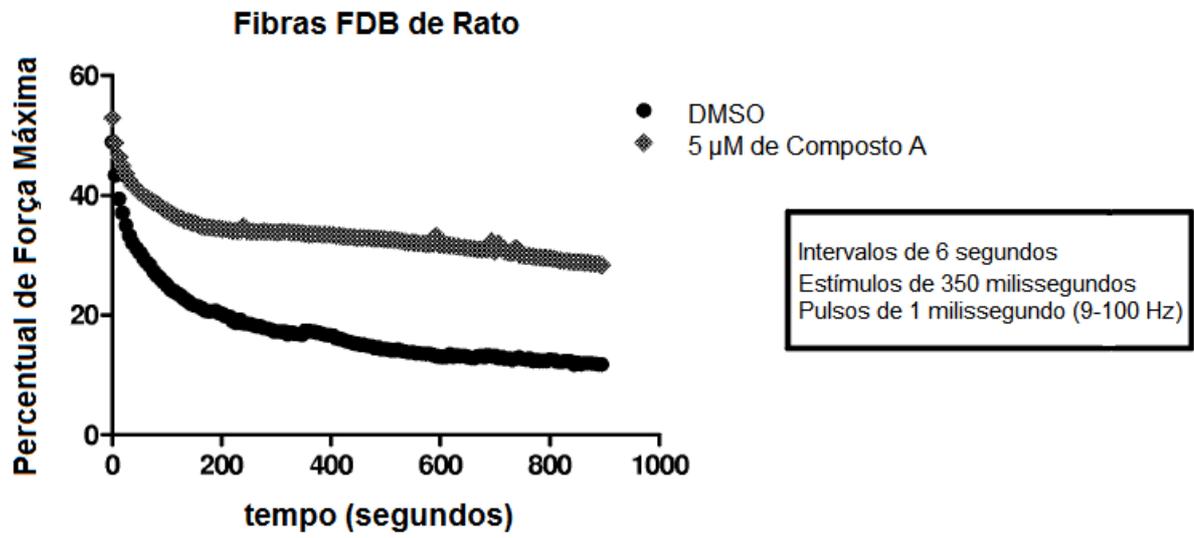


FIG. 2

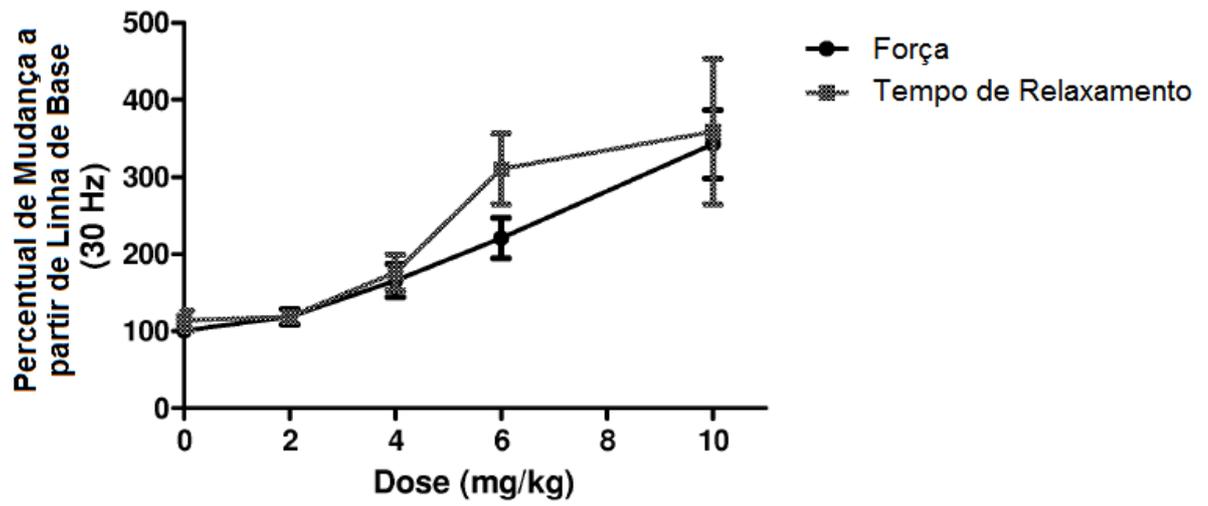


FIG. 3

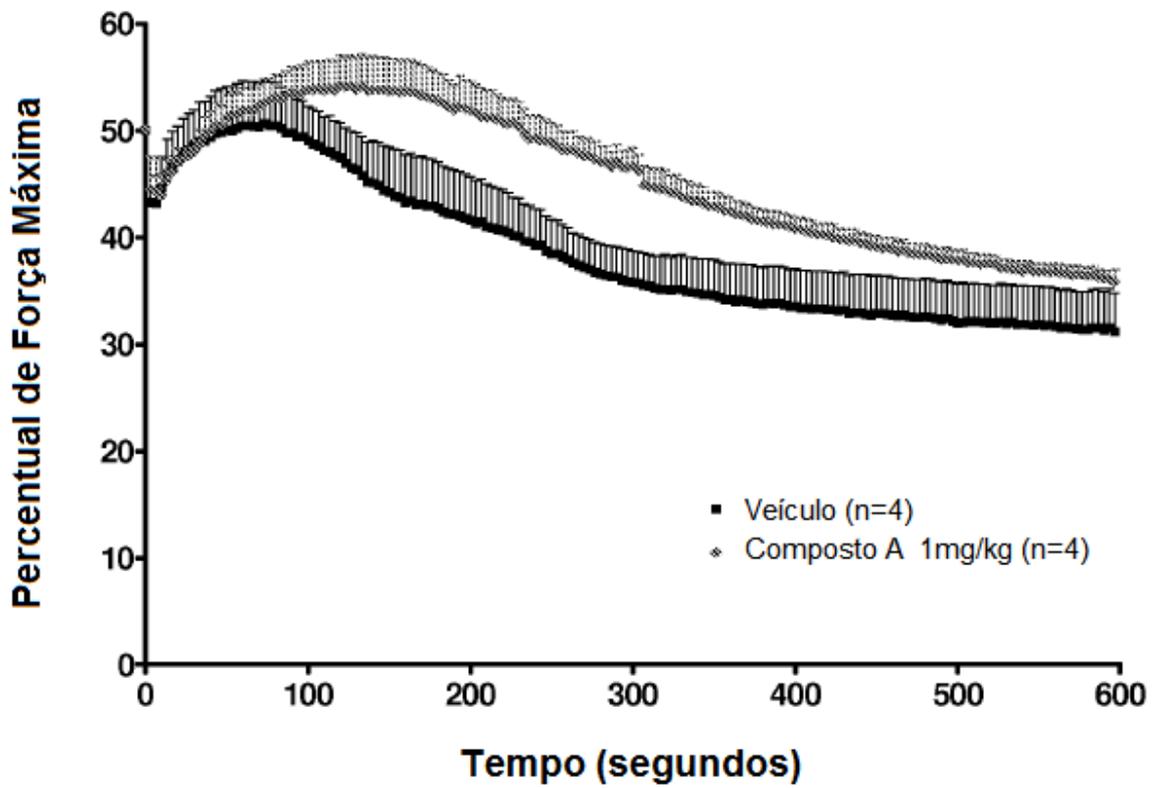


FIG. 4

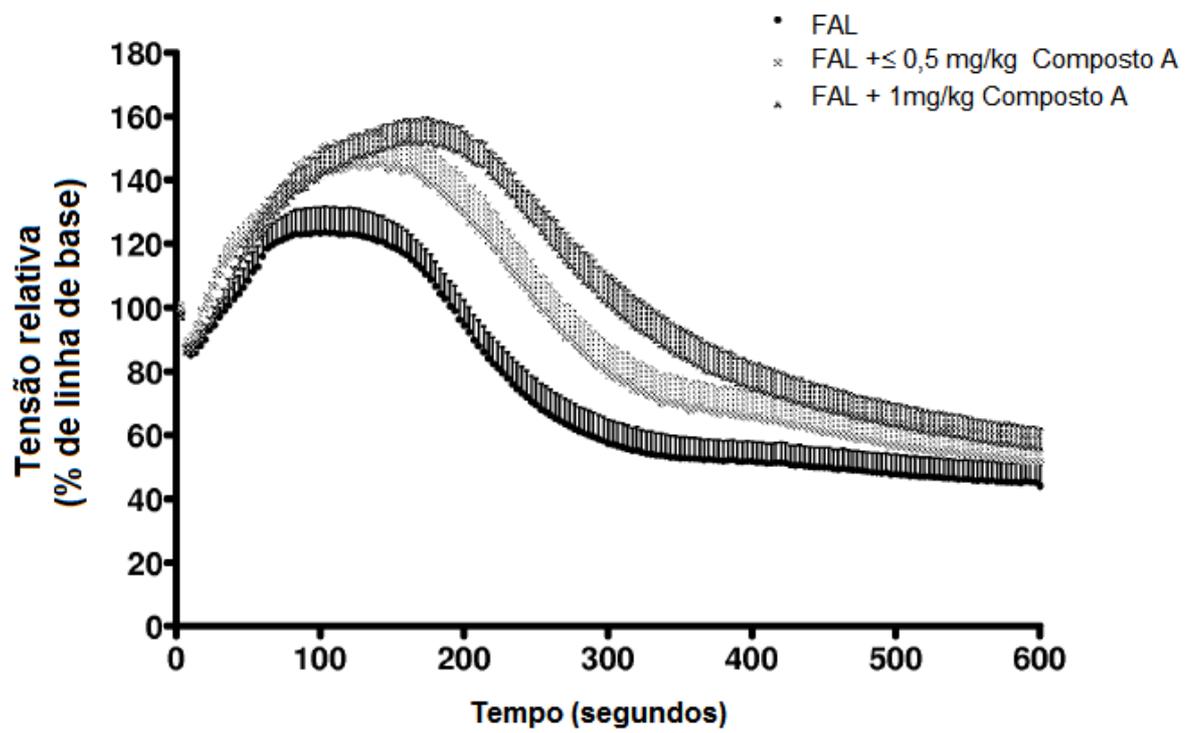


FIG. 5

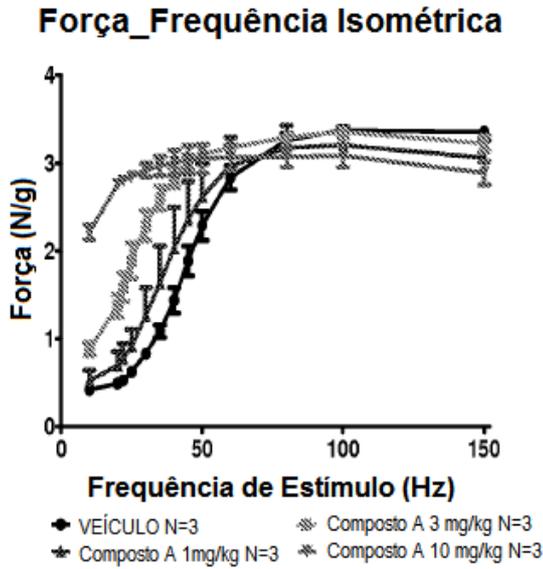


FIG. 6A

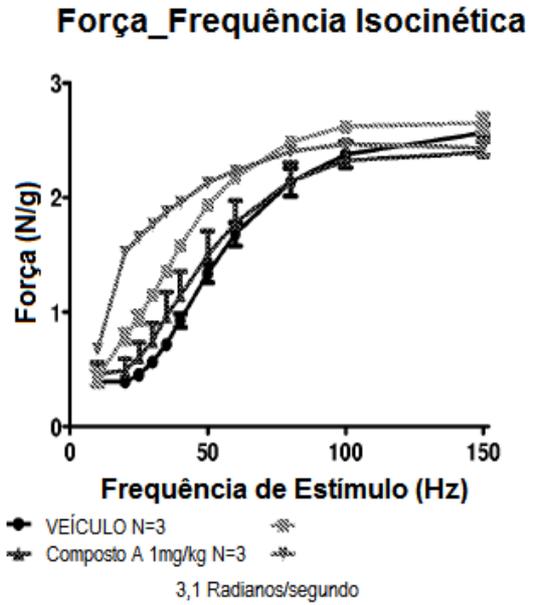


FIG. 6B

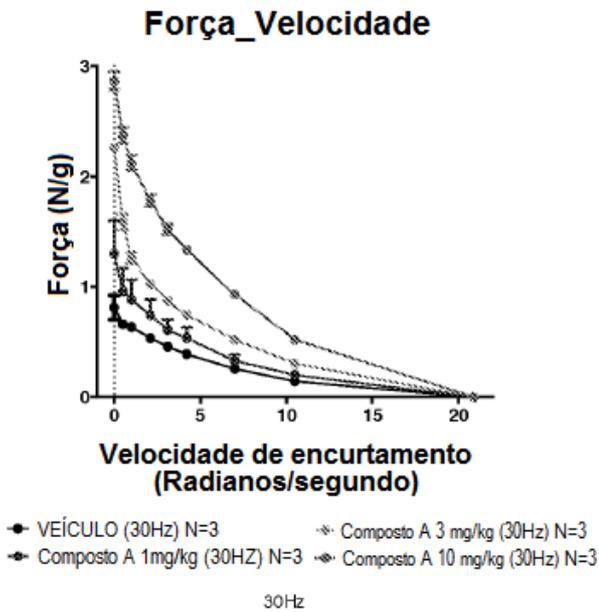


FIG. 6C

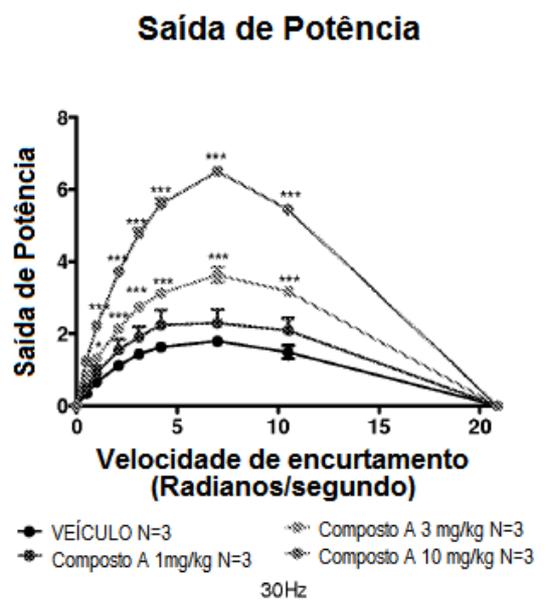
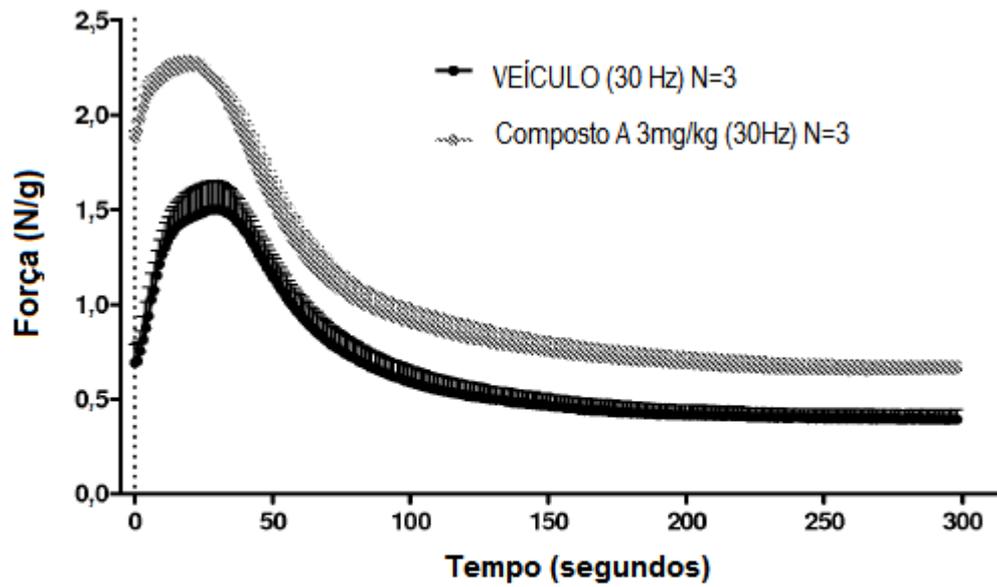


FIG. 6D



3,1 Radianos/segundos

FIG. 6E

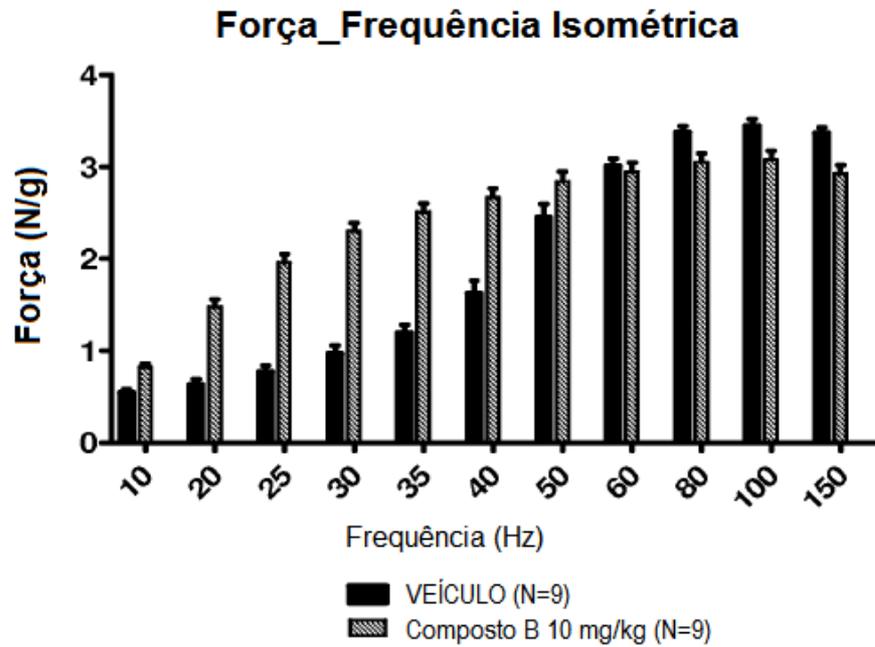
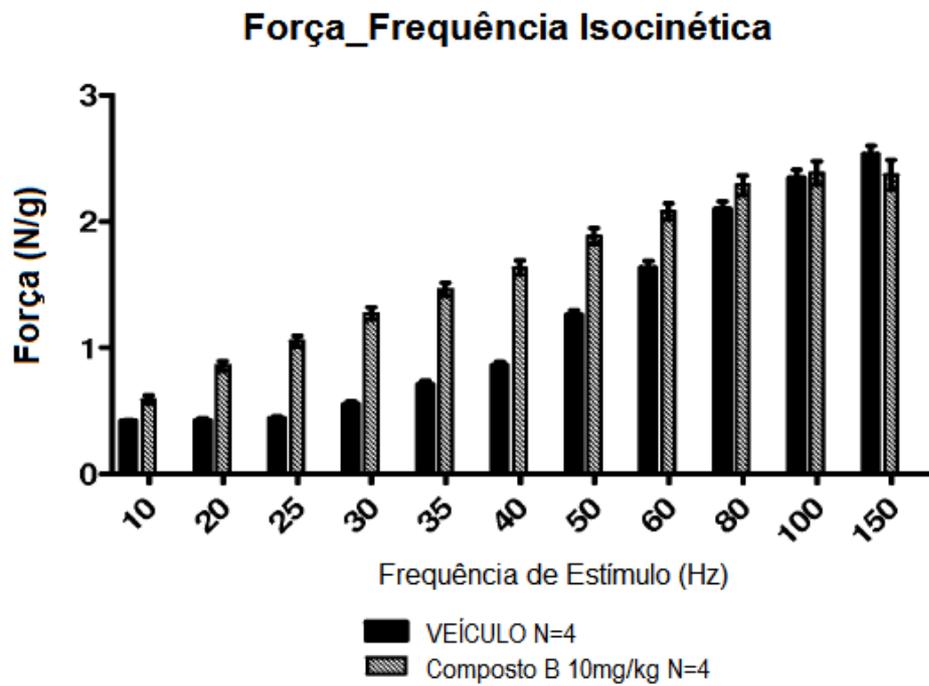


FIG. 7A



3,1 Radianos/segundos

FIG. 7B

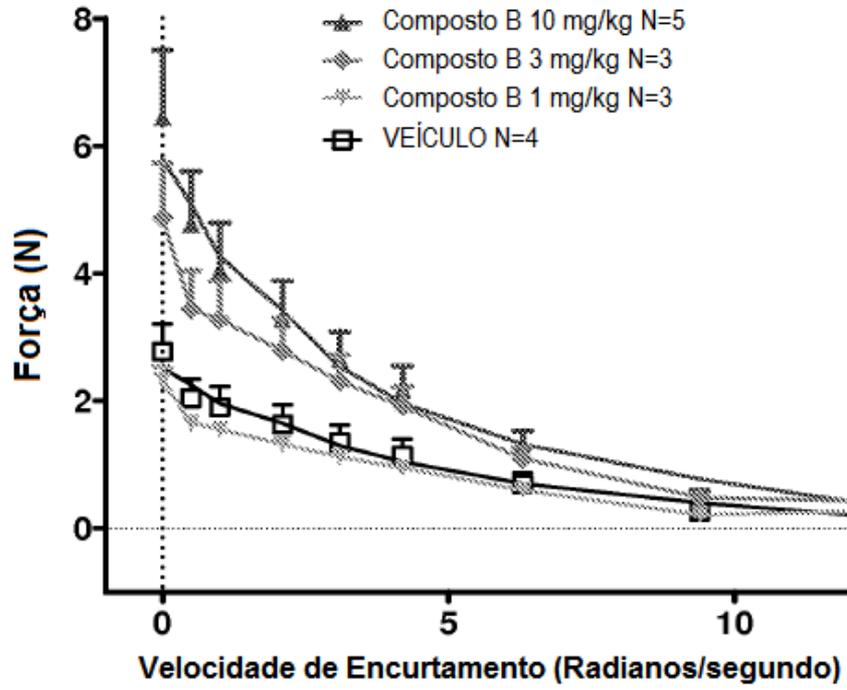


FIG. 7C

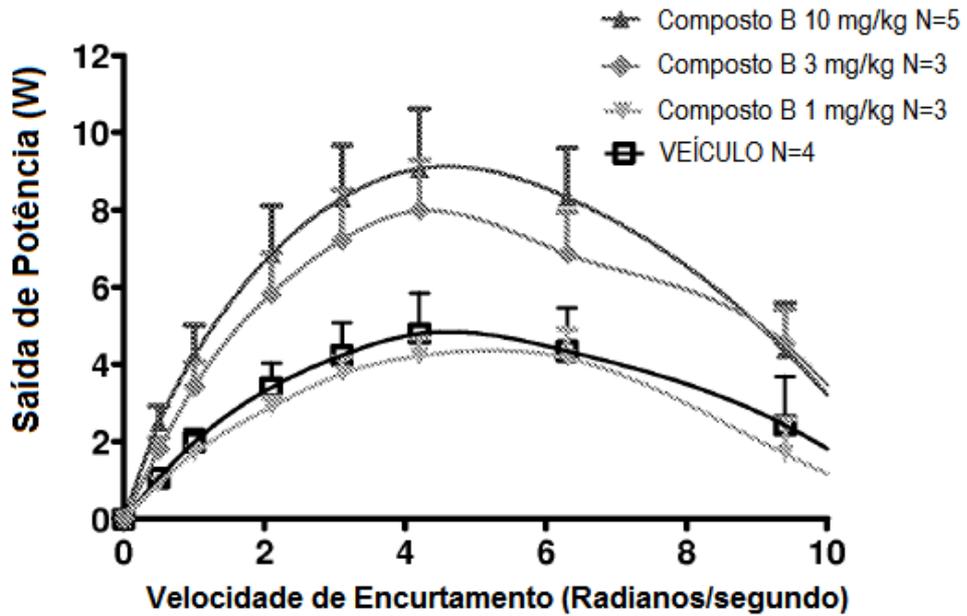


FIG. 7D

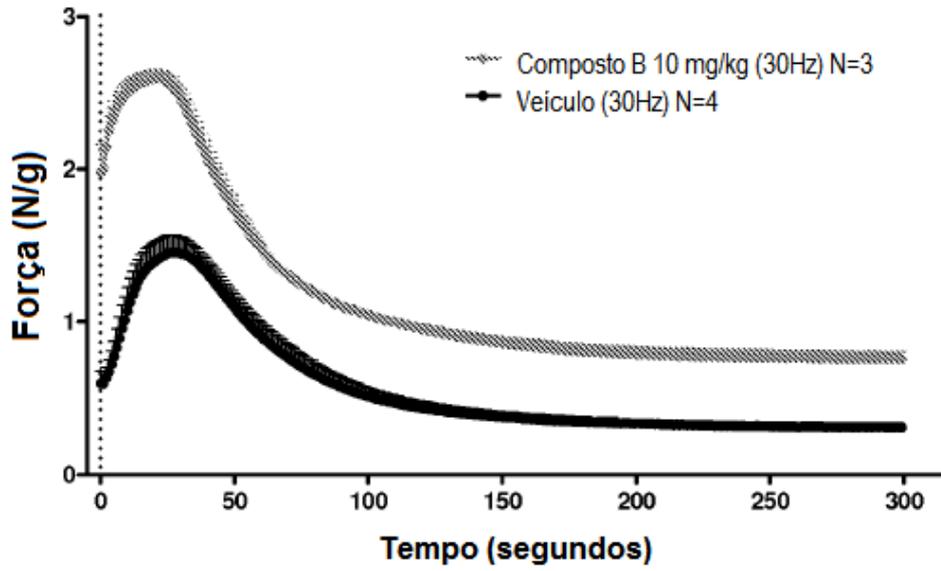
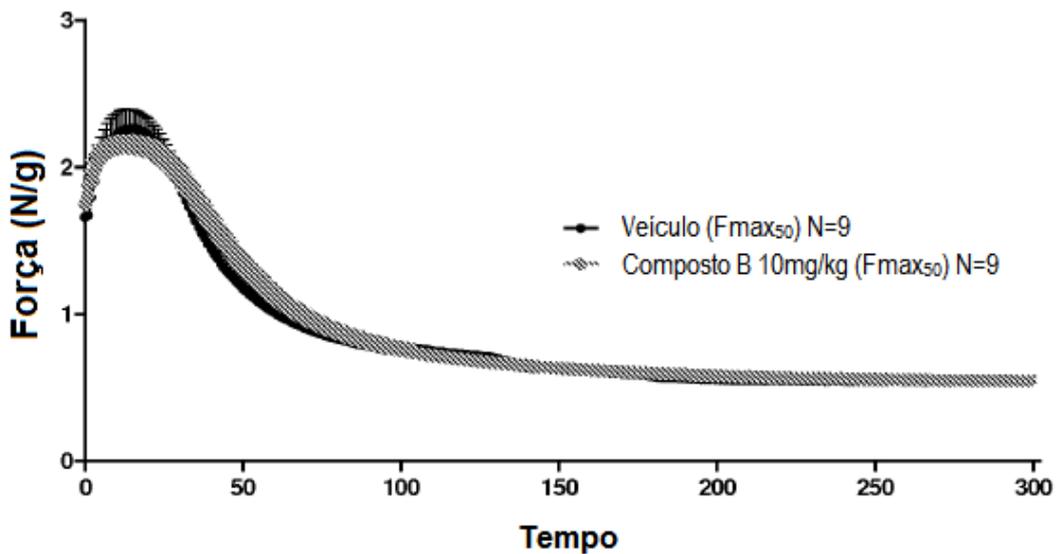


FIG. 7E

Fadiga (Fmax₅₀)



Veículo	MÉDIA	Composto B	MÉDIA
Frequência calculada (Hz)	41.77777778	Frequência calculada (Hz)	23
Frequência usada (Hz)	42.77777778	Frequência usada (Hz)	25

FIG. 7F

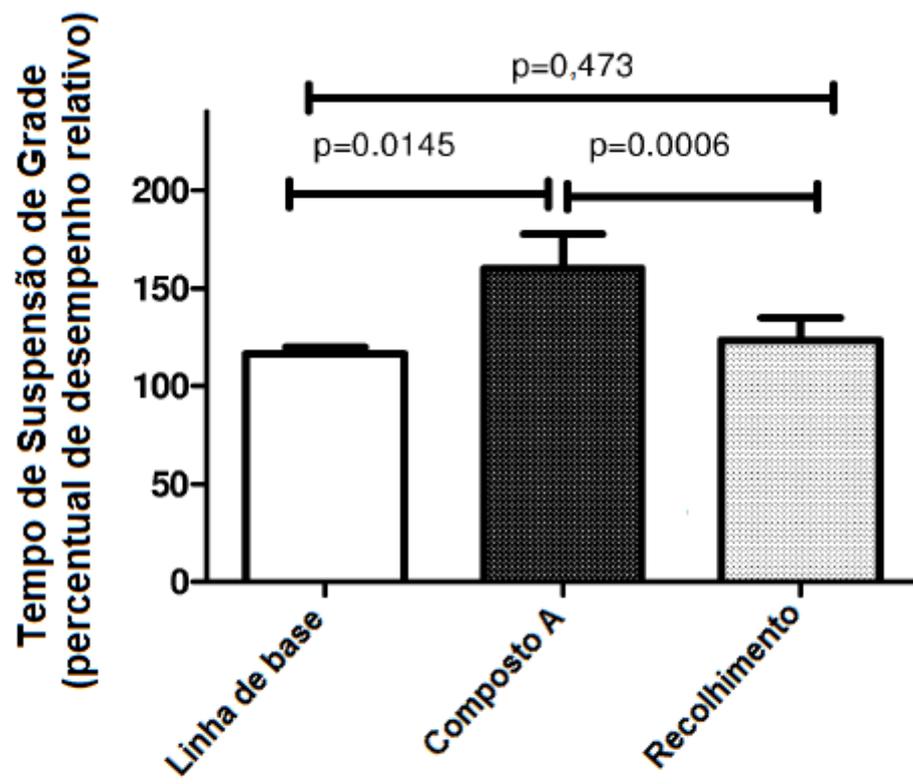


FIG. 8

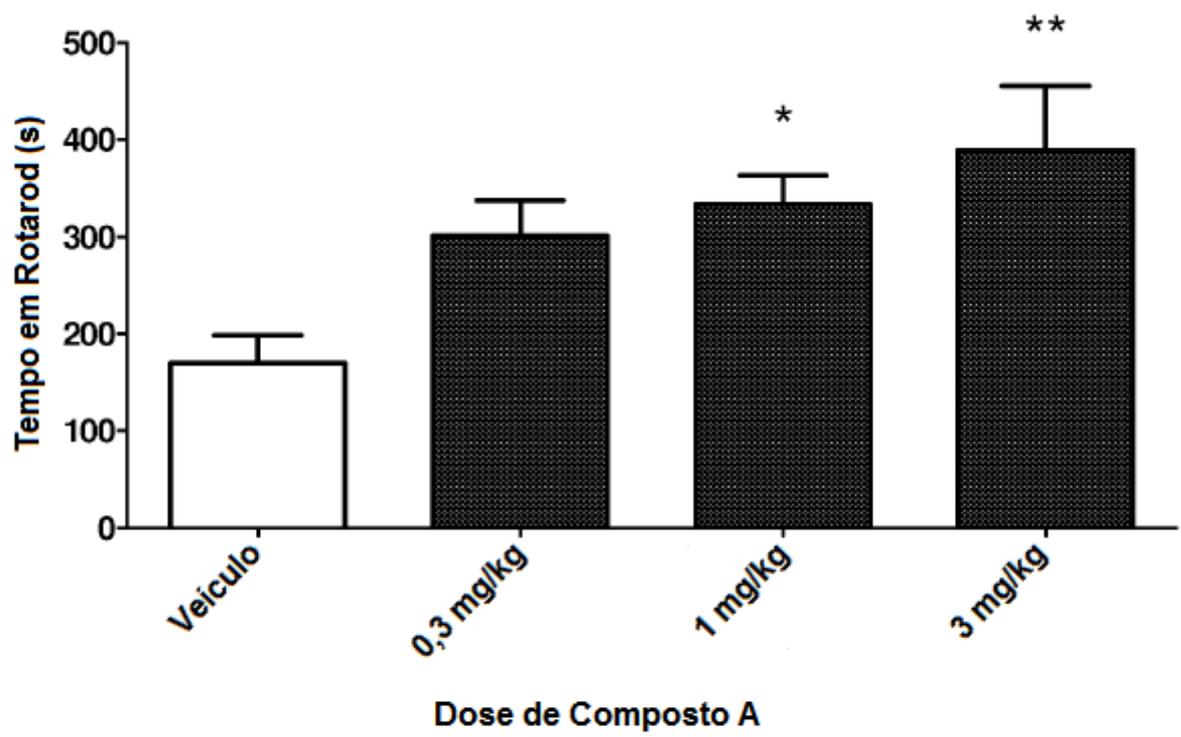


FIG. 9

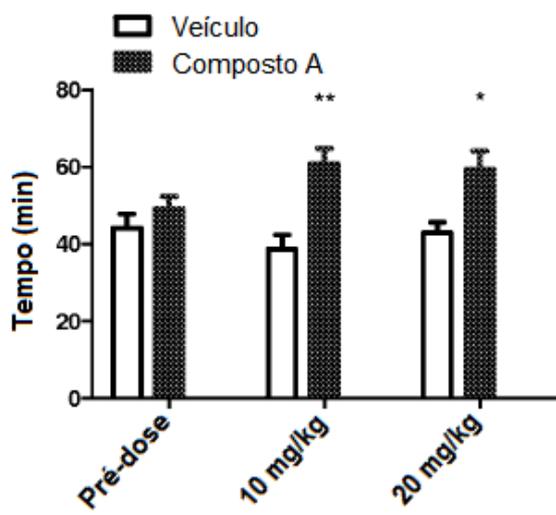


FIG. 10A

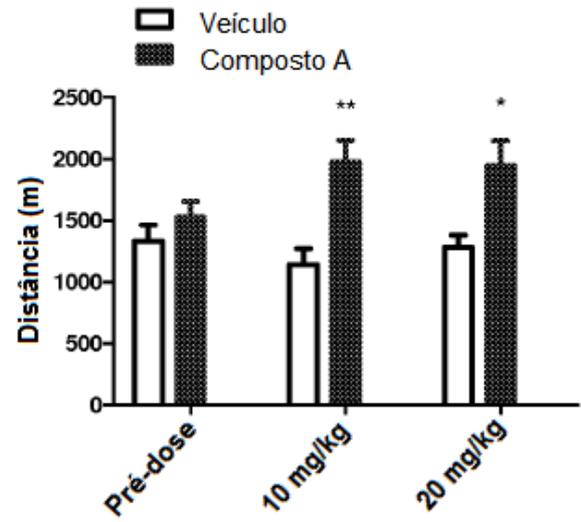


FIG. 10B

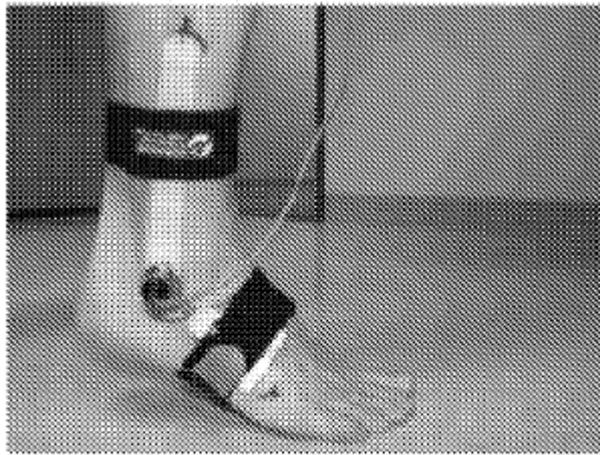
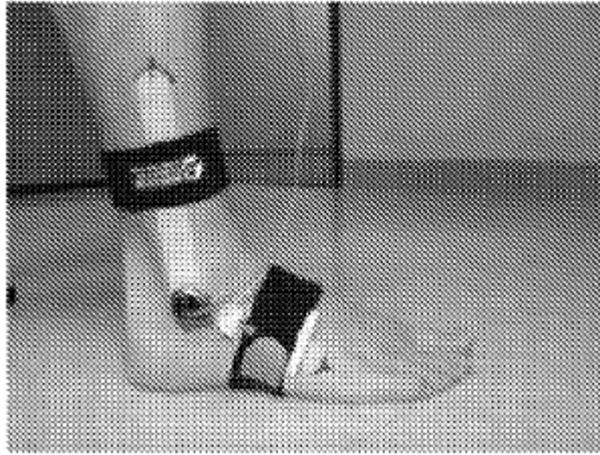


FIG. 11

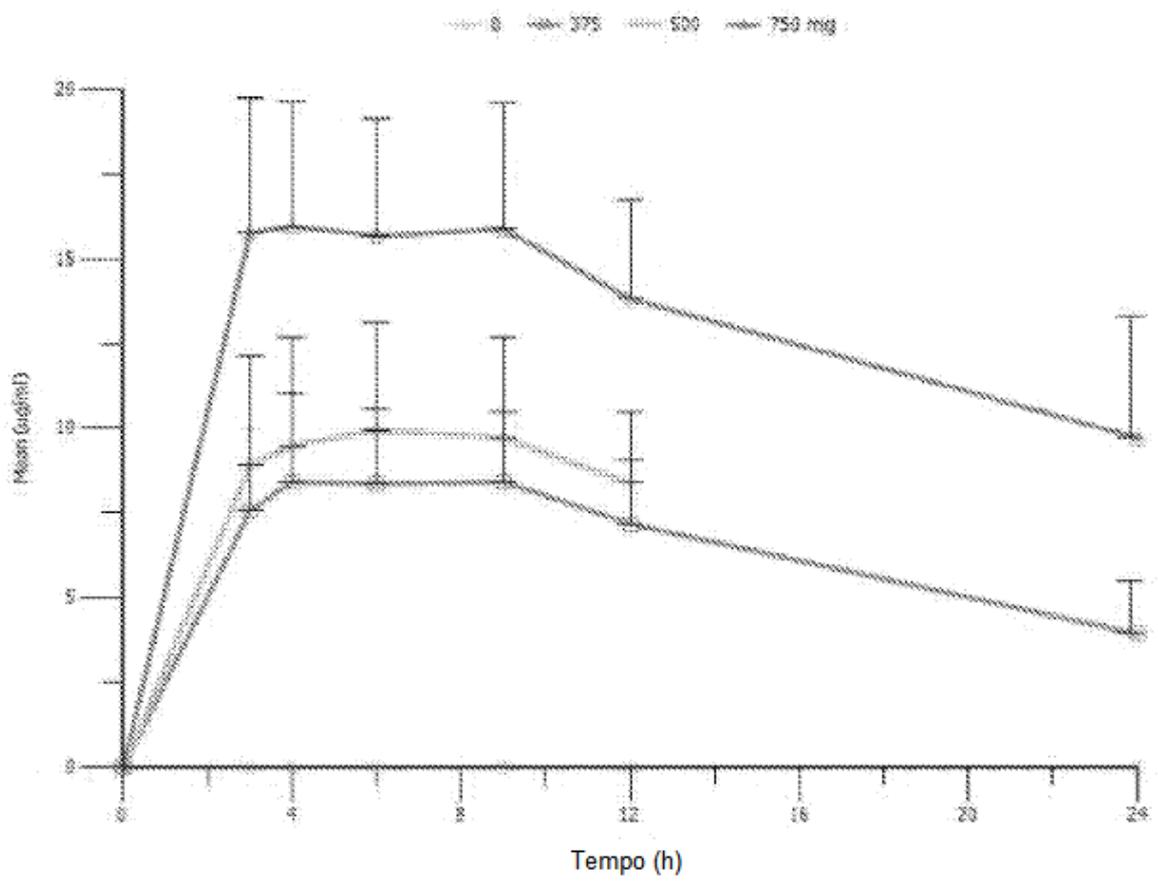


FIG. 12

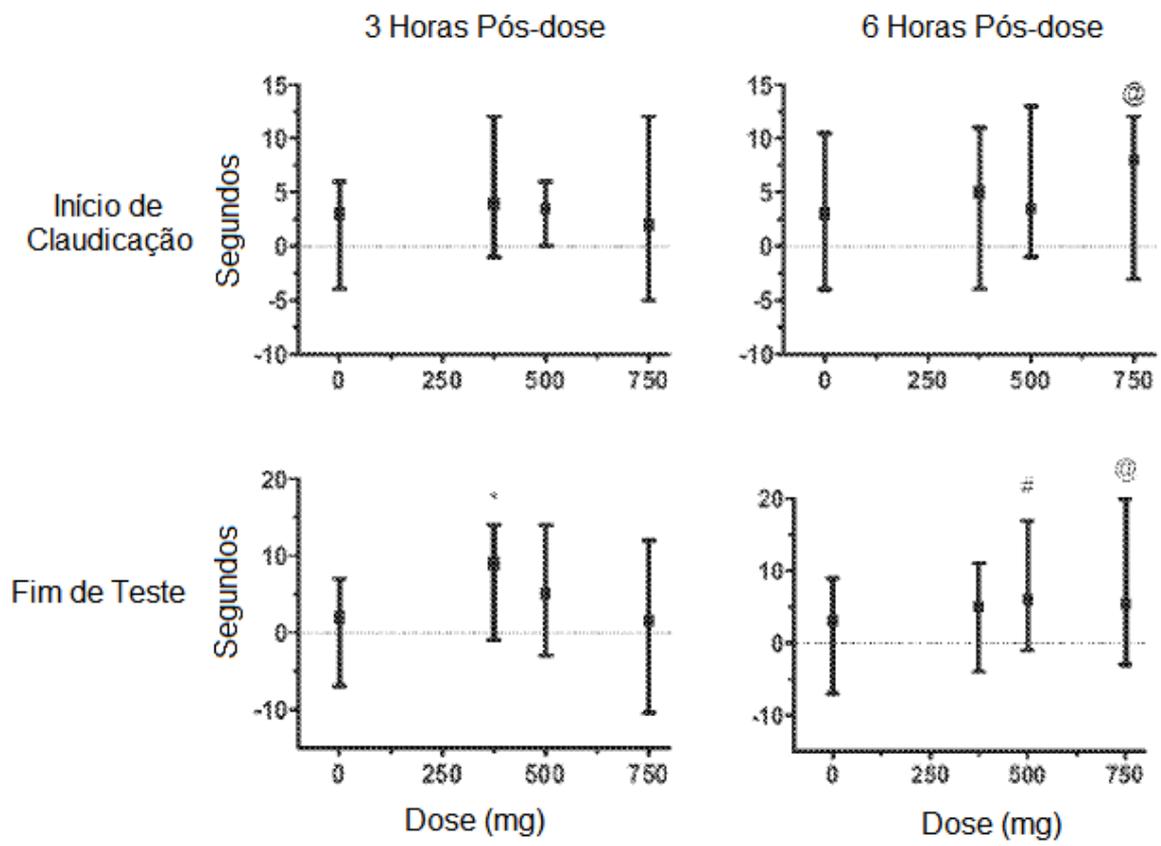


FIG. 13A

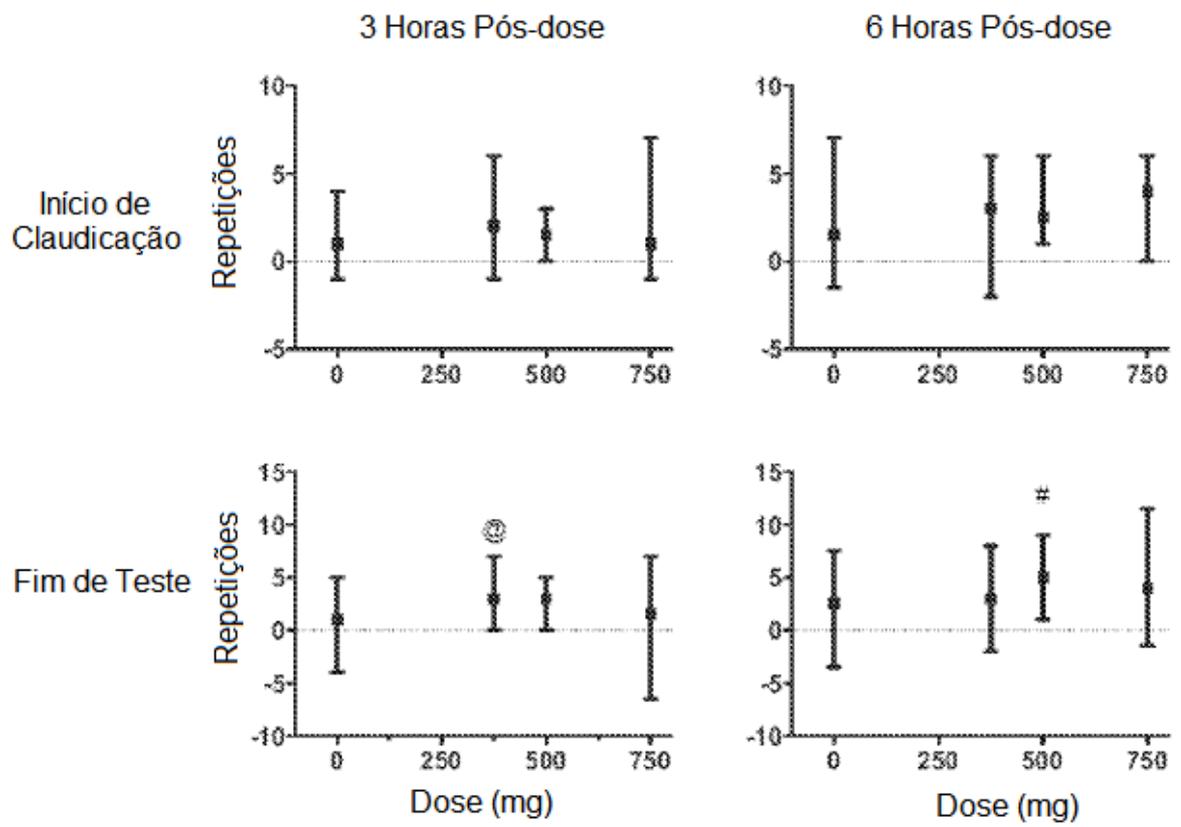


FIG. 13B

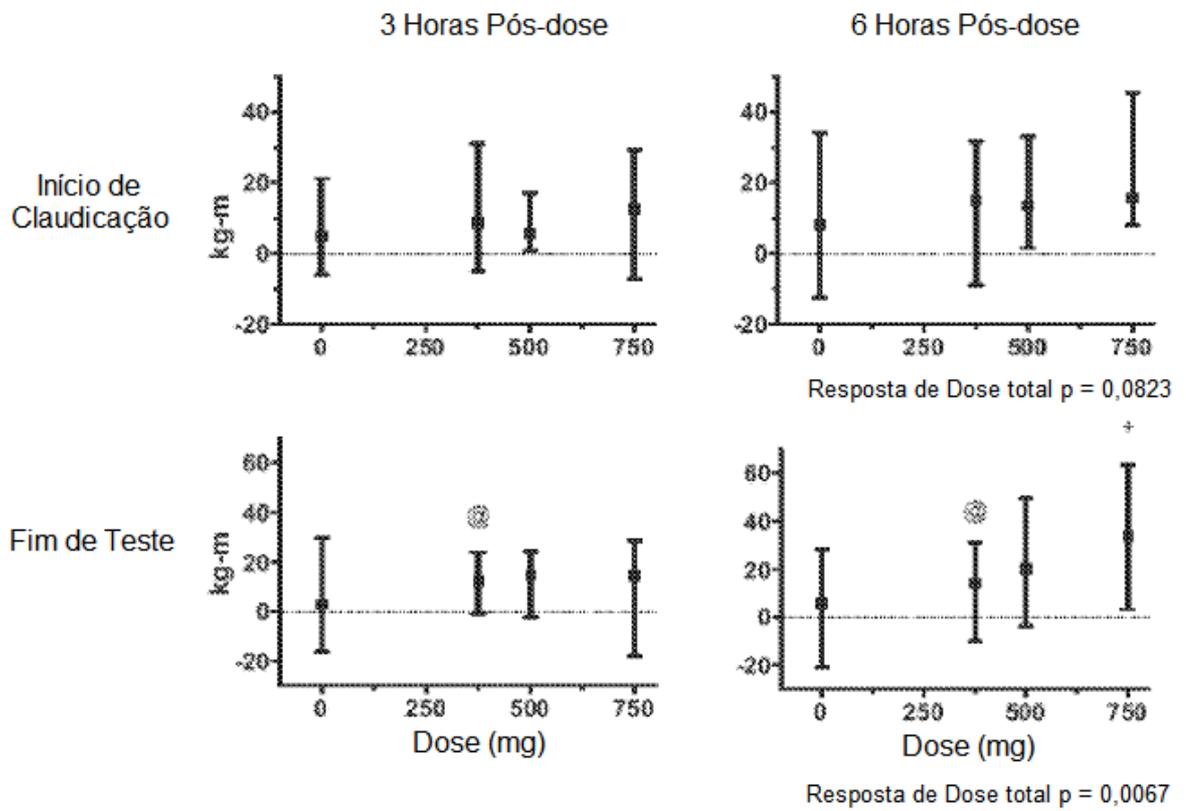


FIG. 13C

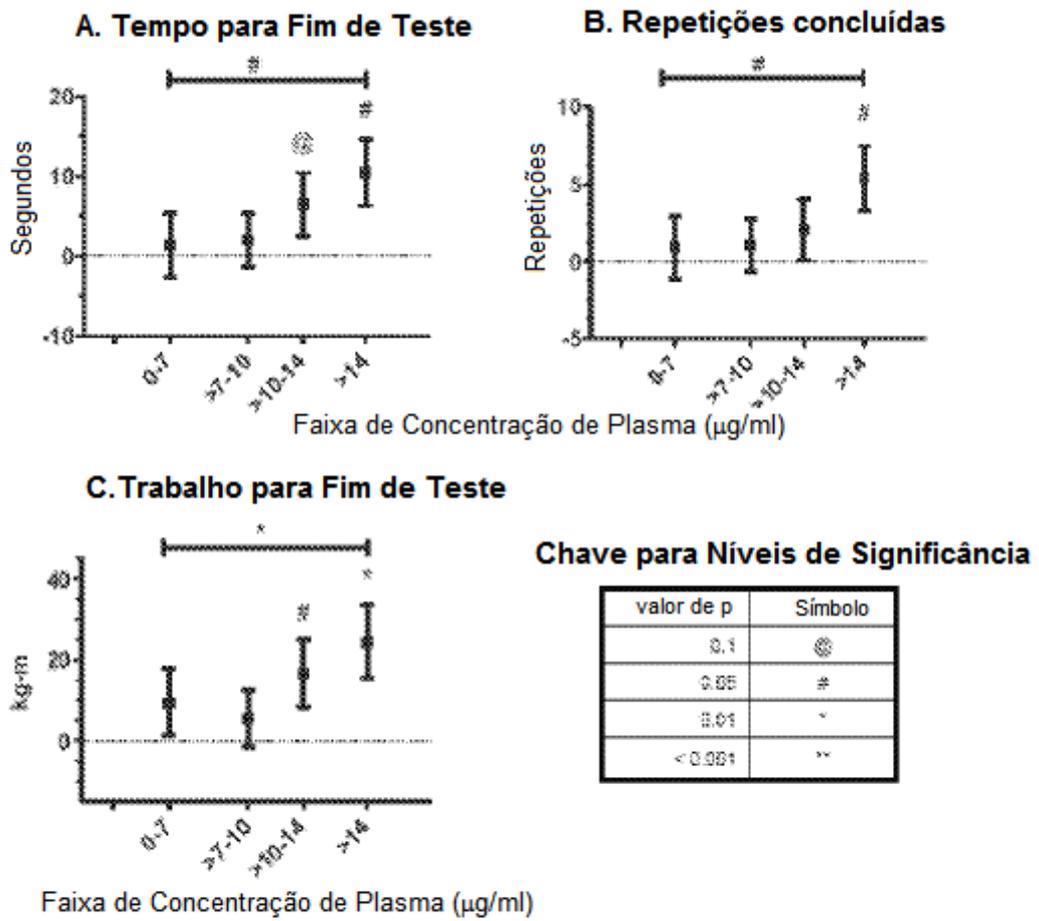


FIG. 14

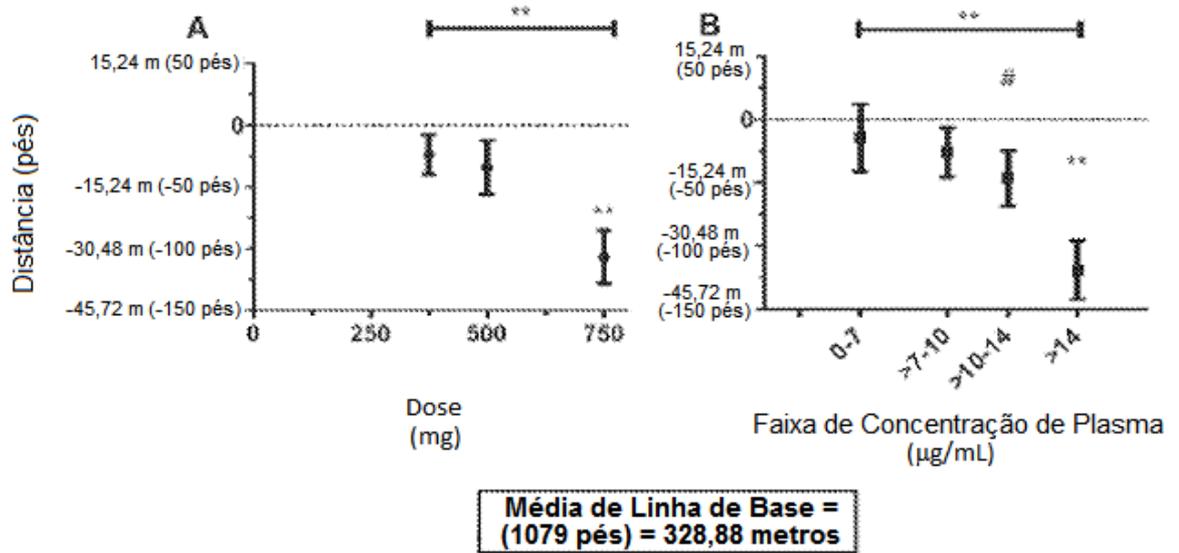
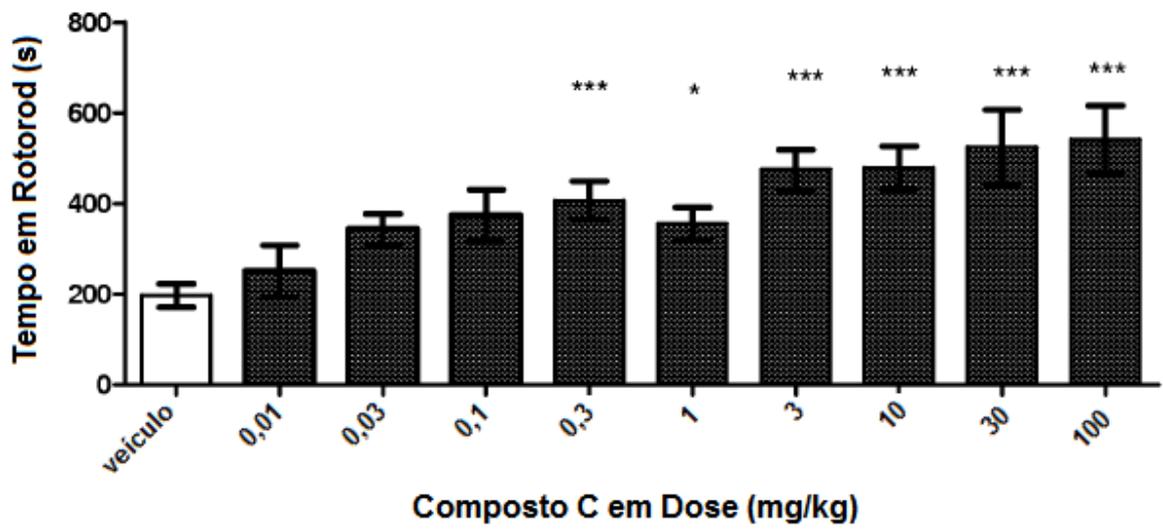


FIG. 15A

FIG. 15B



*=P<0,05, ***=P< 0,0001 por 1 caminho ANOVA e teste de Dunnett *Post Hoc*

FIG. 16

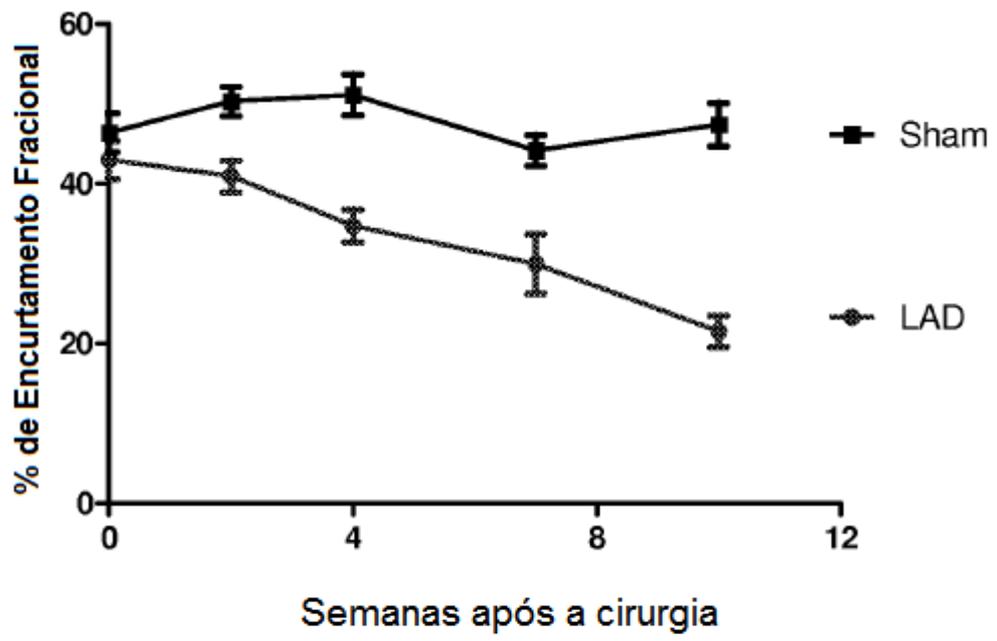


FIG. 17

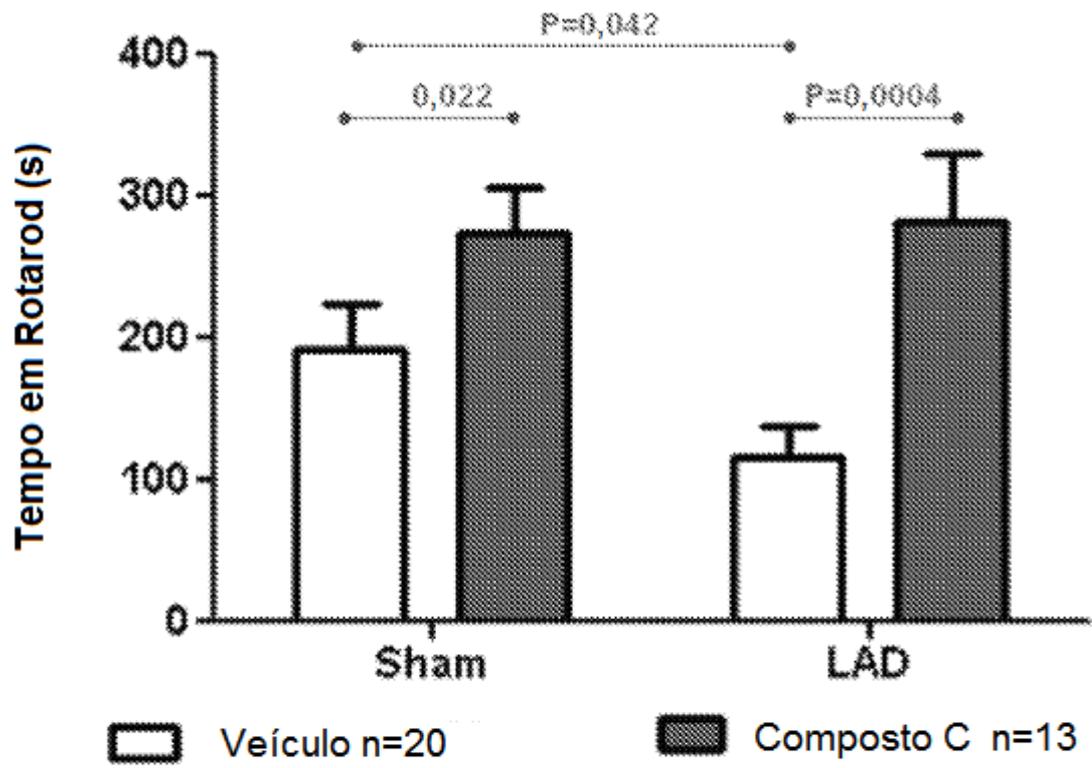


FIG. 18

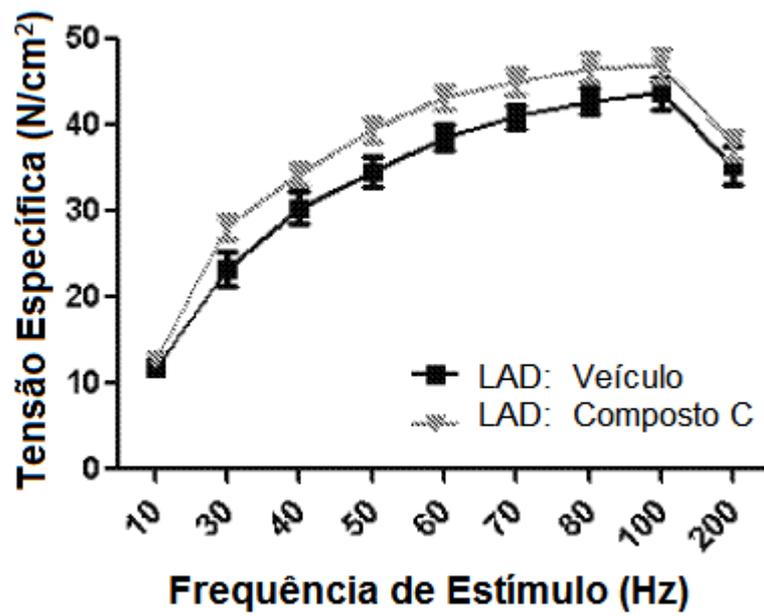
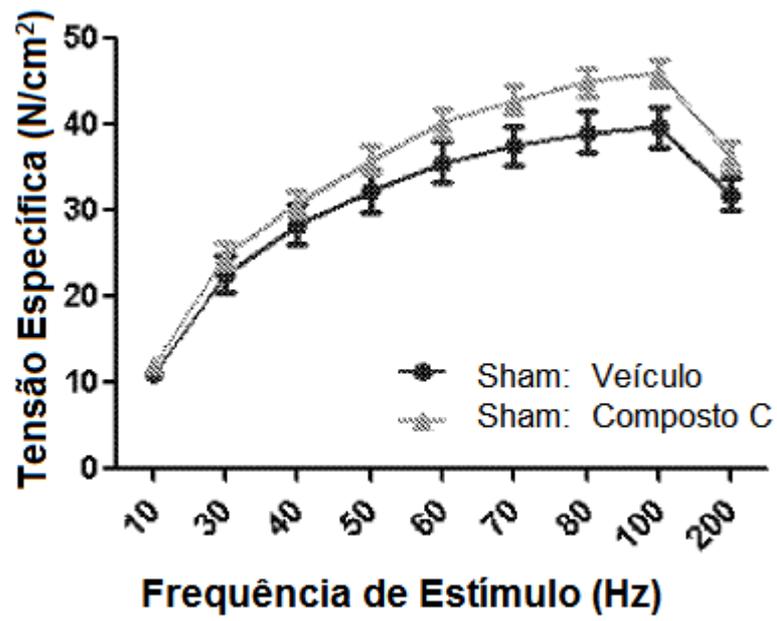


FIG. 19

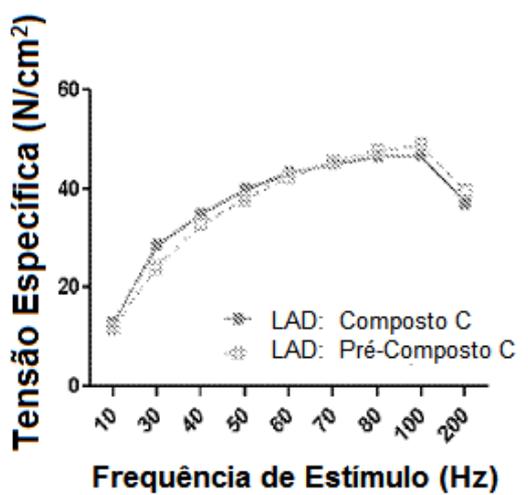
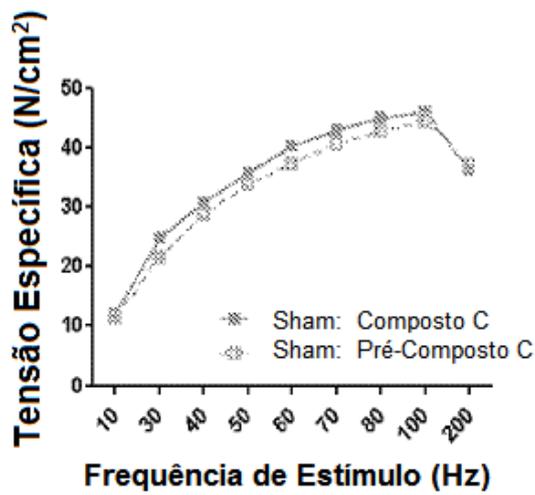
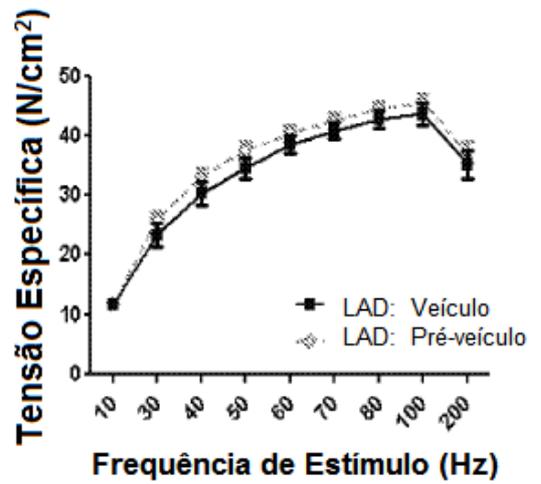
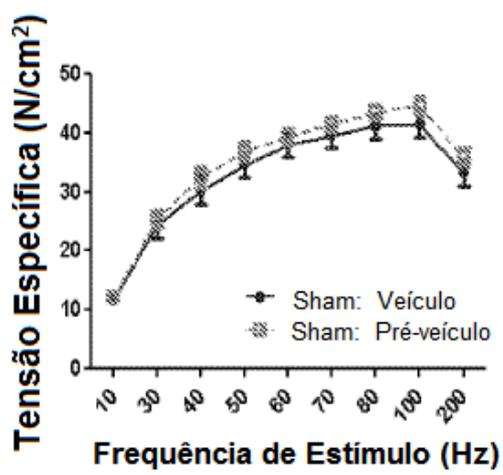


FIG. 20

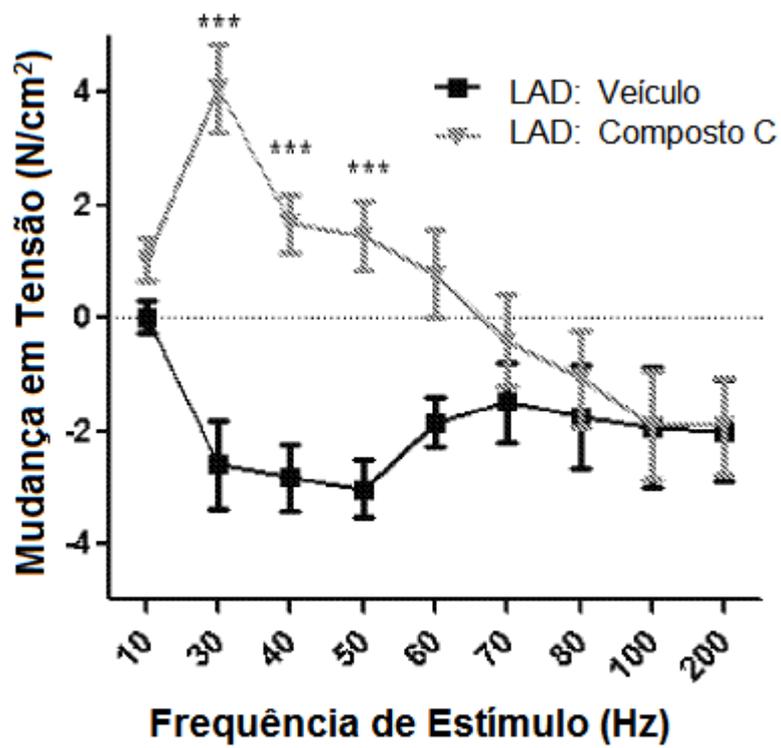
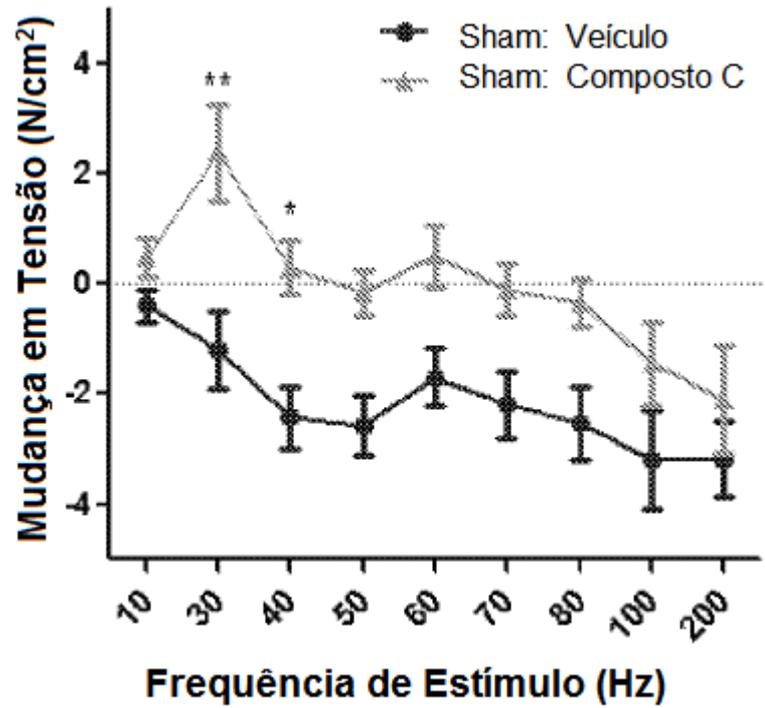


FIG. 21

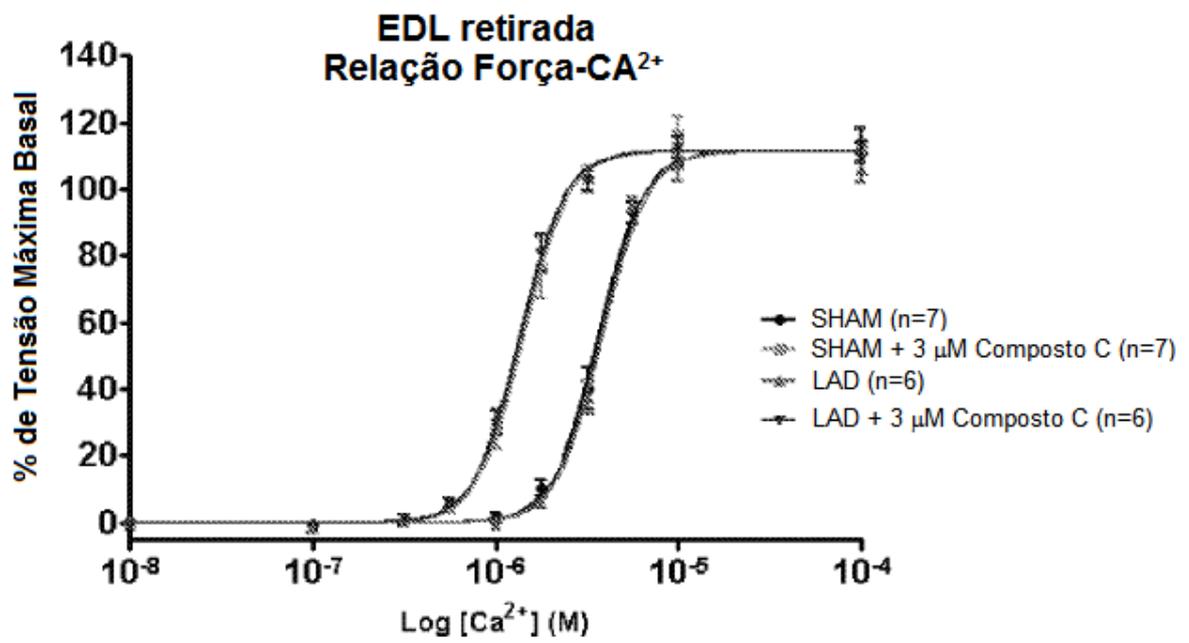


FIG. 22

Diafragma Retirado
Relação Força - Ca^{2+}

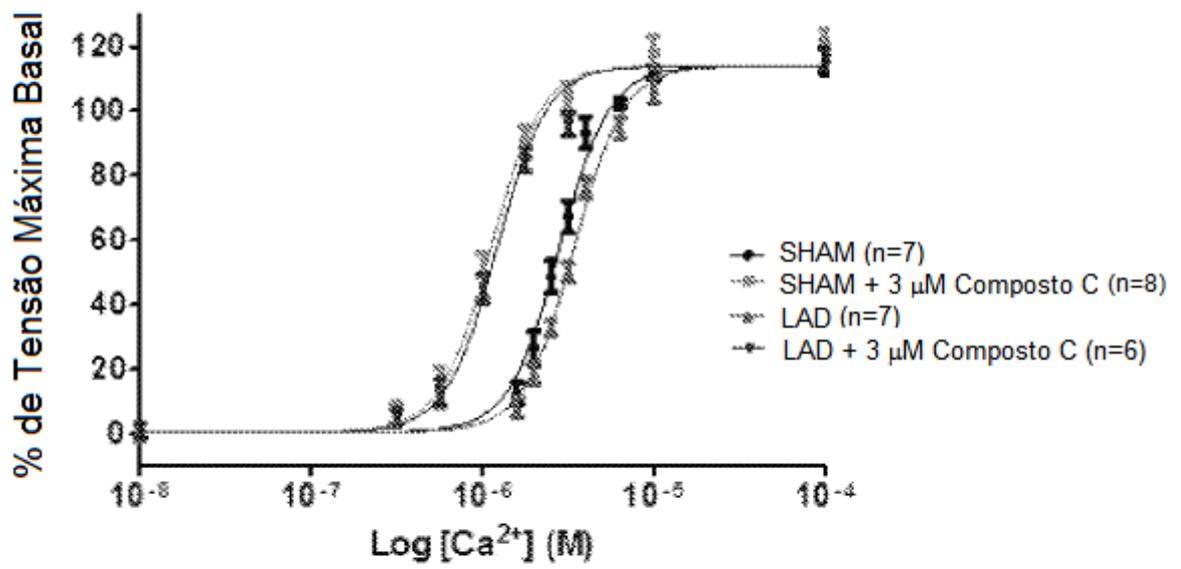


FIG. 23

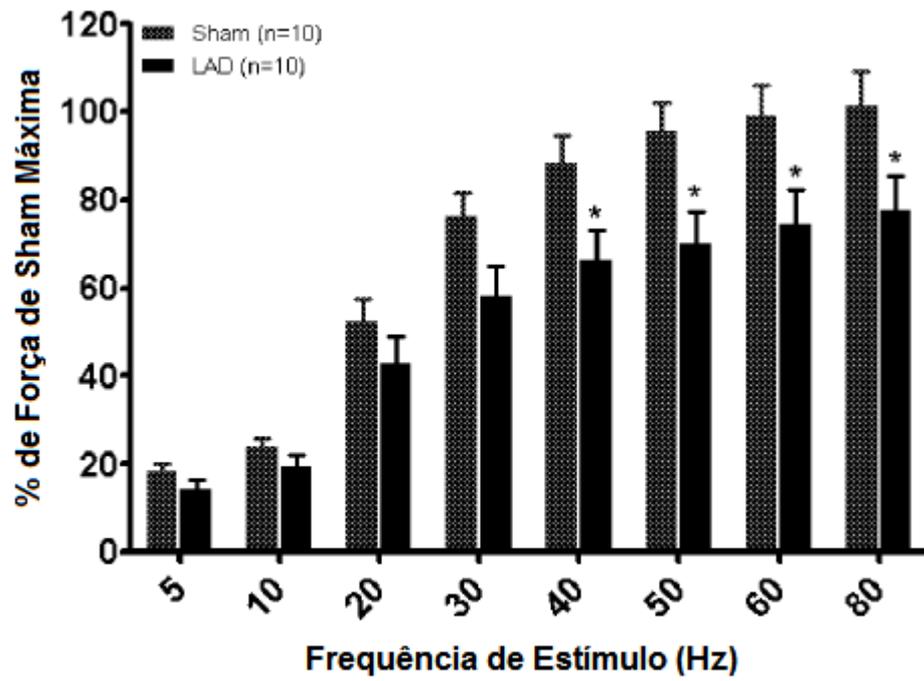


FIG. 24

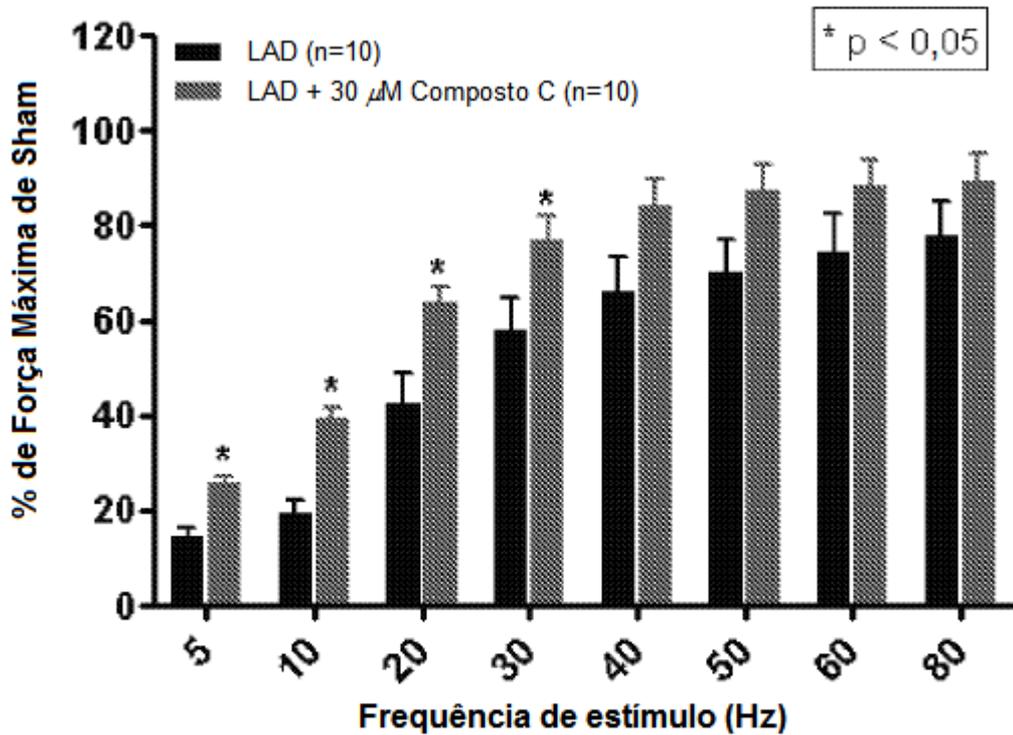
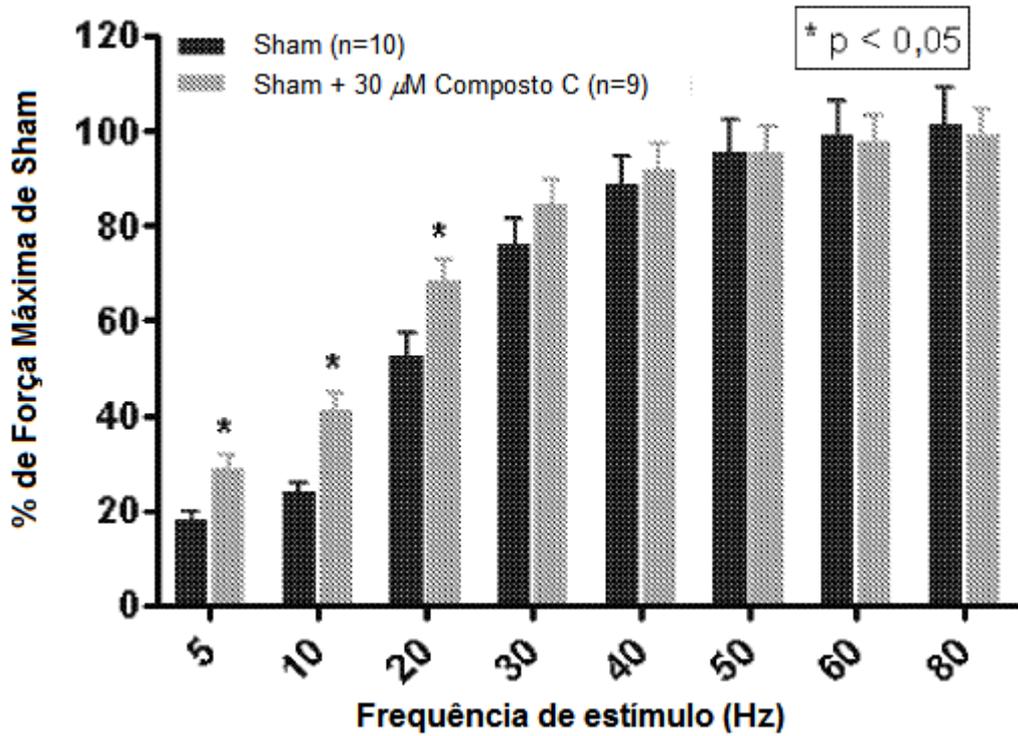


FIG. 25