



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

(11) BR 112014021531-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/02/2013

(45) Data de Concessão: 04/10/2022

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 491/04; A61P 19/00; A61P 21/00; A61P 43/00; C07D 491/052; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2012 US 61/605,487.

(73) Titular(es): PTC THERAPEUTICS, INC.; F. HOFFMANN-LA ROCHE AG..

(72) Inventor(es): CHANG-SUN LEE; SOONGYU CHOI; GARY MITCHELL KARP; HIROO KOYAMA; HASANE RATNI.

(86) Pedido PCT: PCT US2013028131 de 28/02/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/130689 de 06/09/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/08/2014

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS. São providos aqui compostos, composições e usos dos mesmos para o tratamento de atrofia muscular espinhal.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS

[0001] A tecnologia descrita aqui não foi feita com o apoio do Governo dos Estados Unidos.

REFERÊNCIA CRUZADA

[0002] Este pedido reivindica o benefício de prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos No. de série 61/605.487, apresentado em 1 de março de 2012, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade e para todos os efeitos.

DECLARAÇÃO SOBRE ACORDO DE PESQUISA CONJUNTA

[0003] O assunto divulgado foi desenvolvido e a invenção reivindicada foi feita por ou em nome de uma ou mais partes de um acordo de pesquisa conjunta que estava em vigor antes ou na data de apresentação eficaz da invenção reivindicada;

[0004] A invenção reivindicada foi feita como resultado das atividades desenvolvidas no âmbito do acordo de pesquisa conjunta; e

[0005] O pedido de patente para a invenção reivindicada divulga ou é alterado para divulgar os nomes das partes no acordo de investigação conjunta.

INTRODUÇÃO

[0006] Aqui são disponibilizados compostos, composições e uso para tratar Atrofia Muscular Espinhal.

ANTECEDENTES

[0007] Atrofia muscular espinhal (*spinal muscular atrophy* - SMA), no seu sentido mais lato, descreve uma série de doenças caracterizadas do sistema nervoso central (SNC) herdadas e adquiridas por perda progressiva de neurônios motores na medula espinhal e tronco cerebral que causam fraqueza muscular

e atrofia muscular. A forma mais comum de SMA é causada por mutações no gene Neurônio Motor Sobrevivente (NMS) e se manifesta através de uma ampla gama de gravidades que afetam crianças a adultos (Crawford e Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97).

[0008] SMA Infantil é a forma mais grave desta doença neurodegenerativa. Os sintomas incluem fraqueza muscular, tônus muscular fraco, choro, fraqueza ou uma tendência para cair, dificuldade de sucção e deglutição, acúmulo de secreções nos pulmões ou garganta, dificuldade de alimentação, e aumento da susceptibilidade a infecções do trato respiratório. As pernas tendem a ser mais fracas do que os braços e as metas de desenvolvimento, tais como levantar a cabeça ou sentar-se, não podem ser alcançadas. Em geral, quanto mais cedo os sintomas aparecem, mais curto o tempo de vida. Como as células do neurônio motor se deterioram, os sintomas aparecem logo em seguida. As formas graves da doença são fatais e todas as formas não têm cura conhecida. O curso da SMA está diretamente relacionado com a taxa de deterioração celular do neurônio motor e a gravidade resultante de fraqueza. Bebês com uma forma grave de SMA frequentemente sucumbem à doença respiratória devido à fraqueza dos músculos que suportam a respiração. Crianças com formas mais leves de SMA vivem muito mais tempo, embora elas possam precisar de um amplo apoio médico, especialmente aquelas na extremidade mais grave do espectro. O espectro clínico de distúrbios de SMA foi dividido nos seguintes cinco grupos.

[0009] (A) SMA Tipo 0 (SMA no Útero) é a forma mais grave da doença e começa antes do nascimento. Geralmente, o primeiro

sintoma de SMA tipo 0 é reduzido movimento do feto que pode ser observado em primeiro lugar entre 30 e 36 semanas de gravidez. Após o nascimento, esses recém-nascidos têm pouco movimento e têm dificuldades em engolir e respirar.

[0010] (B) SMA Tipo 1 (SMA infantil ou doença de Werdnig-Hoffmann) geralmente apresenta sintomas entre 0 e 6 meses. Esta forma de SMA também é muito grave. Os pacientes nunca atingem a capacidade de sentar-se, e a morte ocorre geralmente dentro dos primeiros 2 anos sem suporte ventilatório.

[0011] (C) SMA Tipo 2 (SMA Intermediária) tem uma idade de início em 7-18 meses. Pacientes atingem a capacidade de sentar-se sem apoio, mas nunca ficam de pé ou andam sem ajuda. O prognóstico neste grupo é em grande parte dependente do grau de comprometimento respiratório.

[0012] (D) SMA Tipo 3 (SMA juvenil ou doença Kugelberg-Welander) é geralmente diagnosticado após 18 meses. Indivíduos com SMA Tipo 3 são capazes de caminhar de forma independente, em algum momento durante o curso da doença, mas muitas vezes tornam-se em cadeira de rodas durante a juventude ou a idade adulta.

[0013] (E) SMA Tipo 4 (SMA em início no Adulto). Fraqueza geralmente começa no final da adolescência na língua, mãos ou pés, em seguida, avança para outras áreas do corpo. O curso de adulto com SMA é muito mais lento e tem pouco ou nenhum impacto na expectativa de vida.

[0014] O gene NMS foi mapeado por análise de ligação a uma região complexa no cromossomo 5q. Nos seres humanos, esta região contém um a cerca de 500 mil pares de bases (kb) de duplicação invertida resultando em duas cópias quase idênticas

do gene NMS. SMA é causada por uma mutação de inativação ou eliminação da cópia do gene telomérico (NMS1) em ambos os cromossomas, resultando na perda da função do gene NMS1. No entanto, todos os pacientes mantêm a cópia do gene centromérico (NMS2), e o número de cópias do gene NMS2 na SMA geralmente correlaciona-se inversamente com a gravidade da doença; isto é, os pacientes com SMA menos grave têm mais cópias de NMS2. No entanto, NMS2 é incapaz de compensar completamente para a perda da função NMS1 devido ao splicing alternativo do exon 7 causado por uma mutação de C a T traducionalmente silencioso no exon 7. Como resultado, a maioria dos transcritos produzidos a partir de NMS2 perde o exon 7 (SMN2 Δ 7), e que codifica uma proteína truncada Smn que tem uma função diminuída e é rapidamente degradada.

[0015] A proteína Smn é pensada para desempenhar um papel no processamento de RNA e do metabolismo, que tem uma função bem caracterizada de mediar a montagem de uma classe específica de complexos de RNA-proteína denominados snRNPs. Smn podem ter outras funções em neurônios motores, no entanto o seu papel na prevenção da degeneração seletiva dos neurônios motores não está bem estabelecida.

[0016] Na maioria dos casos, a SMA é diagnosticada com base em sintomas clínicos e pela ausência de todas as cópias do exon 7 do gene NMS1, conforme determinado pelo teste genético. No entanto, em cerca de 5% dos casos, a SMA é causada por outros que uma deleção do gene NMS1 inteiro ou outros do que a deleção de todo o exon 7 de mutações do gene NMS1, alguns conhecidos e outros ainda não definidos. Nesses casos, quando o teste de gene NMS1 não é viável ou a sequência do gene NMS1

não mostra qualquer anormalidade, podem ser indicados outros testes, como uma eletromiografia (EMG) ou biópsia muscular.

[0017] Cuidados médicos para pacientes com SMA no momento são limitados a terapia de suporte incluindo cuidado respiratório, cuidados nutricionais e de reabilitação; não existe qualquer droga conhecida para tratar a causa subjacente da doença. O tratamento atual para SMA consiste de prevenção e gestão dos efeitos secundários da perda de unidade motora crônica. O maior problema de gestão na SMA Tipo 1 é a prevenção e o tratamento precoce de problemas pulmonares, que são a principal causa de morte na maioria dos casos. Enquanto algumas crianças que sofrem com SMA crescem até adultos, as pessoas com SMA tipo 1 têm uma expectativa de menos de dois anos de vida.

[0018] Vários modelos de rato com SMA têm sido desenvolvidos. Em particular, o modelo de NMS Δ 7 (Le *et al*, Hum Mol Genet, 2005, 14: 845) transporta o gene NMS2 e várias cópias do cDNA de NMS2 Δ 7 e recapitula muitas das características fenotípicas de SMA Tipo 1. O modelo NMS Δ 7 pode ser utilizado para ambos os estudos de expressão de NMS2, bem como a avaliação da função motora e sobrevivência. O modelo do rato C/C-alelo (Jackson Laboratory estirpe No.: 008.714) fornece um modelo menos grave de doença SMA, com camundongos tendo níveis reduzidos de ambos NMS2 de comprimento total de proteínas (NMS2 FL) mRNA e NMS. O fenótipo de C/C de alelo do gene do rato tem NMS2 e um gene mNMS1-NMS2 híbrido que sofre splicing alternativo, mas não tem a fraqueza muscular evidente. O modelo de rato de C/C de alelo é usado para estudos de expressão NMS2.

[0019] Como resultado de uma melhor compreensão da base genética e fisiopatologia da SMA, diversas estratégias de tratamento têm sido exploradas, mas nenhuma ainda demonstrou sucesso na clínica.

[0020] Substituição do gene NMS1, utilizando vetores de entrega virais, e a substituição de células, utilizando células-tronco de NMS1 diferenciadas +/+, demonstraram eficácia em modelos animais de SMA. Mais pesquisas são necessárias para determinar a segurança e resposta imune e para abordar a necessidade de se iniciar o tratamento na fase neonatal antes dessas abordagens poderem ser aplicadas aos seres humanos.

[0021] Correção de splicing alternativo de NMS2 em cultura de células também tem sido conseguida usando ácidos nucleicos sintéticos como agentes terapêuticos: oligonucleotídeos (i) anti-senso que têm como alvo elementos de sequência em NMS2 pré-mRNA e deslocam o resultado da reação de splicing para a produção de NMS2 de comprimento completo do RNAm (Passini *et al*, *Sci Transl Med*, 2011, 3: 72ra18 e, Hua *et al*, *Nature*, 2011, 478: 123) e (ii) moléculas de RNA com splicing trans que fornecem um RNA totalmente funcional na sequência que substitui o fragmento mutante durante o splicing e gera um NMS1 de RNAm de comprimento total (Coady e Lorson, *J Neurosci*, 2010, 30: 126).

[0022] Outras abordagens em exploração incluem a procura de drogas que aumentam os níveis de NMS, realçam a função de NMS residual, ou compensam a perda de NMS. Os aminoglicosídeos têm sido mostrados para aumentar a expressão de proteína NMS estabilizada produzida a partir de RNAm por NMS2 Δ 7 promovendo

a translação através da leitura do codon de paragem aberrante, mas tem uma fraca penetração do sistema nervoso central e são tóxicos depois da administração repetida. Os agentes quimioterapêuticos, tais como aclarubicina, têm mostrado aumentar a proteína NMS em cultura de células; no entanto, o perfil de toxicidade destes fármacos proíbe o uso a longo prazo em pacientes com SMA. Alguns medicamentos sob investigação clínica para o tratamento de SMA incluem ativadores de transcrição, tais como histona-desacetilase ("HDAC") (por exemplo, inibidores de Butiratos, ácido valpróico, e hidroxíureia), e estabilizadores de RNAm (RNAm inibidor de destampamento de Repligen RG3039), destinam-se a aumentar a quantidade de RNA total transcrito a partir do gene NMS2. No entanto, o uso de inibidores de HDAC ou estabilizadores de mRNA não trata a causa subjacente da SMA e pode resultar em um aumento global da transcrição e expressão gênica com potenciais problemas de segurança em humanos.

[0023] Em uma abordagem alternativa, os agentes neuroprotetores, como olesoxima, foram escolhidos para investigação. Tais estratégias não são destinadas a aumentar a produção de NMS funcional para o tratamento da SMA, mas em vez disso estão sendo exploradas para proteger os neurônios motores de NMS com deficiência de neurodegeneração.

[0024] Um sistema destinado a identificar compostos que aumentam a inclusão do exon 7 de NMS em RNA transcrito a partir do gene NMS2 e certos compostos benzoxazol e benzoisoxazol identificados deste modo foram descritos no Pedido Internacional PCT/US2009/003238 depositado em 27 de maio de 2009 (publicado como Número de Publicação

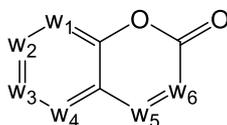
Internacional WO2009/151546 e Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0086833). Um sistema destinado a identificar os compostos que produzem uma proteína estabilizada NMS NMS2Δ7 de RNAm e de determinados compostos de isoindolinona identificados deste modo foram descritos no pedido internacional PCT/US2009/004625 depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236 e na Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284). Cada um dos documentos anteriores é aqui incorporado na sua totalidade e para todos os efeitos.

[0025] Todos os outros documentos aqui referidos são incorporados por referência o presente pedido como se totalmente aqui estabelecidos.

[0026] Apesar dos progressos alcançados na compreensão da base genética e fisiopatologia da SMA, permanece a necessidade de identificar compostos que alterem o curso da atrofia muscular espinhal, uma das doenças neurológicas mais devastadoras da infância.

RESUMO

[0027] Num aspecto, proporcionam-se aqui Compostos de Fórmula (I):



(I)

[0028] ou uma forma sua, em que w1, w2, w3, w4, w5 e 6w são como aqui definidos. Numa forma de realização, é aqui proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa forma

de realização específica, é aqui proporcionado um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua para o tratamento da atrofia muscular espinhal (SMA).

[0029] SMA é causada pela deleção ou pela mutação do gene NMS1, resultando na degeneração seletiva dos neurônios motores NMS deficientes. Embora os sujeitos humanos retenham várias cópias do gene NMS2, a pequena quantidade de proteína NMS funcional expressa a partir de NMS2 não compensa inteiramente a perda de NMS que foram expressas a partir do gene NMS1. Os compostos, suas composições e utilizações aqui descritos com os mesmos são baseados, em parte, na descoberta de candidatos que um composto de Fórmula (I) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir de um minigene NMS2. O minigene que reproduz a reação de splicing alternativo do exon 7 de NMS2 que resulta no salto do exon 7 na maioria dos NMS2 transcritos. Assim, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, podem ser utilizados para modular a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2. Os requerentes também descobriram que um composto de Fórmula (I) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir de um minigene NMS1. Assim, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, podem ser utilizados para modular a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1.

[0030] Numa forma de realização específica, são fornecidos neste documento compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, que podem ser usados para modular a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2. Numa outra forma de realização específica, são fornecidos aqui compostos de

Fórmula (I) ou uma forma sua, que podem ser usados para modular a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1. Em ainda outra forma de realização, proporcionam-se aqui Compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua que podem ser utilizados para modular a inclusão do exon 7 de NMS1 e NMS2 em RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, respectivamente.

[0031] Em outro aspecto, é aqui fornecido o uso de um composto de Fórmula (I) ou um seu formato para o tratamento de SMA. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. O composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é preferencialmente administrado a um sujeito humano de uma composição farmacêutica. Numa outra forma de realização específica, é aqui fornecido o uso de um composto de Fórmula (I) para o tratamento da SMA, em que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2. Sem ser limitado pela teoria, os compostos de Fórmula (I) aumentam a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir dos níveis de genes NMS2 e aumento de proteína NMS produzida a partir do gene NMS2, e, assim, podem ser utilizados para tratar a SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo.

[0032] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui os iniciadores e/ou sondas descritas abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13, e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de NMS, tais

como o ID SEQ. 3 ou 10) e a utilização desses iniciadores e/ou sondas. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionada uma sequência nucleotídica isolada compreendendo a SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13. Em outra forma de realização específica, é aqui fornecida uma sequência de nucleotídeos isolada consistindo essencialmente da SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13. Em outra forma de realização específica, é aqui fornecida uma sequência de nucleotídeos isolada que consiste na SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13.

[0033] Em certas formas de realização, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 pode ser utilizado como um biomarcador para a SMA, tal como aqui divulgado. Em outras formas de realização, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 pode ser utilizada como um biomarcador para o tratamento de um paciente com um composto, tal como aqui divulgado. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0034] Em certas formas de realização, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, bem como a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 podem ser utilizados como biomarcadores para o tratamento de um paciente com um composto, tal como aqui divulgado. Numa forma de realização específica, o

paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0035] De acordo com estas formas de realização, um iniciador(s) NMS e/ou uma sonda de NMS descritos abaixo podem ser utilizados em ensaios, tais como PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por círculo rolante, e RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) para avaliar e/ou quantificar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou gene NMS2 e faz ou não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2.

[0036] Numa forma de realização específica, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de NMS, tais como o SEQ. ID 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir de um gene NMS2.

[0037] Numa forma de realização específica, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de NMS, tais como a SEQ. ID 3 ou 10) é utilizada em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula

(I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir de um gene NMS1.

[0038] Numa forma de realização específica, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de NMS, tais como a SEQ. ID 3 ou 10) é utilizada em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou em RNAm que NMS2 é transcrito a partir de um NMS1 e/ou gene NMS2.

[0039] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas, tais como NMS da SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorizar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS2 numa amostra do paciente. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0040] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12,

e/ou sondas, tais como NMS da SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorizar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e inclui o exon 7 de NMS1 numa amostra do paciente. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0041] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas, tais como NMS da SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorizar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra do paciente. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0042] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de NMS tal como SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal

como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorizar a resposta de um paciente de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra forma de realização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0043] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS2 aqui ou no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, apresentado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador (s) aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 1 e/ou 2), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR terminal, qPCR ou amplificação por círculo rolante; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é

transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2.

[0044] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador (s) aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 1 e/ou 2), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR terminal, qPCR ou amplificação por círculo rolante; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS1, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é

transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1.

[0045] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS2 aqui ou no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, apresentado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com uma sonda descrita aqui (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, conforme o caso, Northern blot ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença de do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na

quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2.

[0046] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de fórmula (I) aqui divulgado) com uma sonda descrita aqui (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, conforme o caso, Northern blot ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS1, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença de do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na

quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2.

[0047] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS2 aqui ou no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, apresentado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador (s) (por exemplo, SEQ ID NO. 1 ou 2) e/ou uma sonda descrita aqui (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, quando aplicável, de transferência de Northern blot ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença de do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é

transcrito a partir do gene NMS2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS2 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2.

[0048] Numa outra forma de realização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1, que compreende (a) contactar RNAm que é transcrito a partir de um minigene NMS1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Número de Publicação dos Estados Unidos US2011/0172284, na presença de um composto (por exemplo, um composto de fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador (s) (por exemplo, SEQ ID NO. 1 ou 2) e/ou uma sonda descrita aqui (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, quando aplicável, de transferência de Northern blot ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 da NMS1, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença de do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e

inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1.

[0049] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui kits compreendendo um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de NMS, tais como o ID SEQ. 3 ou 10) e a sua utilização.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0050] A Figura 1, que é referida no Exemplo Biológico 1, é um desenho esquemático do NMS2 - Um constructo do minigene, que produz dois transcritos de splicing alternativo de RNAm: o RNAm de comprimento completo, que contém o exon 7 e um RNAm $\Delta 7$ que não tem o exon 7. O nucleotídeo adenina inserido no exon 7 de NMS2 - A, após o resíduo nucleico 48 é representado pela letra "A". Alternativamente, as sequências de nucleotídeos também podem ser selecionadas a partir de citosina ou timina. Devido à inserção de um nucleotídeo (A, C, ou T) após o resíduo nucleico 48, o RNAm de comprimento completo não contém um códon de parada no quadro de leitura aberta NMS, ao passo que o RNAm $\Delta 7$ tem um códon de parada em Exon 8 que é indicado pela palavra "Stop".

[0051] A Figura 2, referenciada no Exemplo Biológico 1, fornece uma sequência de DNA do minigene a partir do NMS2-A do constructo do minigene da SEQ ID NO. 21 (Figura 2a). Como mostrado na Figura 2b, as seguintes sub-sequências podem ser encontradas:

1-70: 5'UTR (grau);

71-79: exon 6: codon de partida e sítio BamHI

(atgggatcc);

80-190: exon 6;

191-5959: intron 6;

5960-6014: exon 7 com nucleotídeo adenina "A" inserido

(posição 6008);

6015-6458: intron 7;

6459-6481: parte do exon 8;

6482-8146: sítio BamHI (sequência na extremidade 5'),

sequência de codificação da luciferase iniciando com

o codon 2 (sem códon de partida), sítio NotI

(sequência na extremidade 3'), codon de parada TAA;

e

8147-8266: 3'UTR (grau).

[0052] Para gerar a versão NMS1 do minigene, no sexto nucleotídeo no exon 7 (um resíduo de timina) do constructo de minigene NMS2-A é alterado para citosina, usando mutagênese dirigida. Assim, semelhante ao constructo do minigene NMS2-A, o constructo do minigene NMS1 tem um único resíduo de adenina inserido após resíduo nucleico 48 do exon 7. O constructo do minigene NMS1 é referido como NMS1-A. Do mesmo modo, as sequências de nucleotídeos inseridas no constructo do minigene NMS1 após o resíduo nucleico 48 do exon 7 também podem ser

selecionadas, alternativamente, a partir de citosina ou timina.

[0053] A Figura 3, que é referida no Exemplo Biológico 2, mostra a correção de splicing alternativo do minigene NMS2 em células tratadas com concentrações crescentes do Composto 5 (Figura 3a) e Composto 27 (Figura 3b) ao longo de um período de 24 horas. Os níveis de RNAm de comprimento total do minigene NMS2 foram quantificados por transcrição reversa-PCR quantitativo (RT-qPCR). O nível de RNAm de comprimento completo do minigene NMS2 em amostras tratadas com composto foi normalizado nas amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

[0054] A Figura 4, referenciada no Exemplo Biológico 3, mostra a correção de splicing alternativo de NMS2 em fibroblastos de pacientes com SMA Tipo 1 tratados com concentrações crescentes de Composto 5 (Figura 4a) e Composto 27 (Figura 4b) ao longo de um período de 24 horas. Os níveis de NMS2 de comprimento total e $\Delta 7$ mRNA foram quantificados por RT-qPCR. Os níveis de comprimento completo e NMS2 $\Delta 7$ RNAm em amostras tratadas com composto foram normalizados para aqueles em amostras tratadas com o veículo e representados graficamente em função da concentração de composto.

[0055] Figura 5, referenciada no Exemplo Biológico 4, mostra a correção de splicing alternativo de NMS2 em fibroblastos de pacientes com SMA tipo 1 tratados com o aumento da concentração do Composto 5 (Figura 5a) e Composto 27 (Figura 5B) ao longo de um período de 24 horas. O NMS2 de comprimento total e NMS2 $\Delta 7$ RNAm foram amplificados usando transcrição

reversa-PCR terminal (RT-PCR) e produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose. As bandas superior e inferior correspondem ao NMS2 de comprimento total e $\Delta 7$ RNAm respectivamente. A intensidade de cada banda é proporcional à quantidade de RNA presente na amostra.

[0056] A Figura 6, que é referida no Exemplo Biológico 7, mostra um aumento dependente da dose, na expressão da proteína NMS em fibroblastos de humanos com SMA Tipo 1 tratados ao longo de um período de 48 horas com o Composto 5 (figura 6a) e Composto 27 (Figura 6b).

[0057] A Figura 7, referenciada no Exemplo Biológico 8, mostra um aumento nas contagens de saltos nucleares (gemas) em fibroblastos de pacientes com o Tipo 1 de SMA tratados com o Composto 5 ao longo de um período de 48 horas. Saltos foram contados utilizando microscopia de fluorescência. O número de manchas em amostras tratadas com composto foi normalizado para as amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

[0058] A Figura 8, referenciada no Exemplo Biológico 11, mostra o aumento da expressão de proteínas NMS no cérebro, medula espinhal, e os tecidos musculares em um modelo de rato com SMA C/C- alelo resultante de um tratamento durante 10 dias, duas vezes por dia (BID) com 50 mg/kg do Composto 5 (n=10). O valor p por ANOVA é indicado com três estrelas (***) para $p < 0.001$.

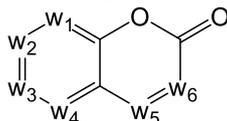
[0059] A Figura 9, que é referida no Exemplo Biológico 12, mostra um aumento dependente da dose, na expressão de proteínas em tecidos, em um modelo de rato com $\Delta 7$ NMS neonatal de SMA, resultante do tratamento durante 7 dias, uma vez por

dia (QD) com o Composto 27 (cérebro, Figura 9a; medula espinhal, Figura 9b, e, músculo, Figura 9c). O valor p de variância em cada figura é indicado com um asterisco (*) para $p < 0,05$ e três estrelas (***) para $p < 0.001$.

[0060] A Figura 10, referenciada no Exemplo Biológico 16, mostra um aumento dependente da dose no mRNA de comprimento total do NMS1 do minigene e uma diminuição dependente da dose em NMS1 do minigene $\Delta 7$ mRNA em células humanas HEK293H tratadas durante um período de sete horas com Composto 5 (Figura 10a) e Composto 27 (Figura 10b). O minigene NMS1 de comprimento total e $\Delta 7$ RNAm foram cada um amplificados utilizando RT-PCR. Os produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose. As bandas superior e inferior correspondem ao comprimento total do minigene NMS1 e $\Delta 7$ RNAm, respectivamente. A intensidade de cada banda é proporcional à quantidade de RNA presente na amostra.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0061] São aqui fornecidos compostos de Fórmula (I):



(I)

[0062] ou uma sua forma, em que:

[0063] w_1 é C- R_b ou N;

[0064] w_2 e w_6 são independentemente C- R_1 ou C- R_2 ;

[0065] w_3 , w_4 e w_5 são independentemente C- R_a ou N;

[0066] em que um de w_2 e w_6 é C- R_1 e o outro é C- R_2 , desde que,

[0067] quando w_2 é C- R_1 , então w_6 é C- R_2 ; ou, quando w_2 é C- R_2 , quando w_6 é C- R_1 ; e,

[0068] em que um, dois ou três de w_1 , w_3 , w_4 e w_5 são independentemente N;

[0069] R_1 é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi, amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino, (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino, (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,

hidroxi-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxi-C₁₋₈alkyl-amino,
(hidroxi -C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonyl,
heterociclil-carbonyl-oxi, C₃₋₁₄cycloalquil,

aryl-C₁₋₈alquil-amino, (aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aryl-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₈alquil,
heteroaryl-C₁₋₈alcoxi, heteroaryl-amino,
heteroaryl-C₁₋₈alquil-amino,
(heteroaryl-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heteroaryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heteroaryl-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heteroaryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(heteroaryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil;

[0070] em que, cada caso de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaryl está opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₃ e, opcionalmente, com um substituinte adicional R₄; ou,

[0071] em que, cada caso de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaryl está opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes R₃;

[0072] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaryl ou heteroaryl-amino;

[0073] em que, cada caso de aril, heterociclil e heteroaryl é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₆ e, opcionalmente, com um substituinte adicional R₇;

[0074] R_a é em cada caso, independentemente selecionado a partir de hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;

[0075] R_b é hidrogênio, halogênio, C₁₋₈alquil ou C₁₋₈alcoxi;

- [0076] R₃ é, em cada caso, independentemente selecionado a partir de ciano, ciano, halogênio, hidroxí, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino, hidroxí-C₁₋₈alquil, hidroxí-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxí-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxí-C₁₋₈alquil)₂-amino ou (hidroxí-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino;
- [0077] R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil, C₃₋₁₄cicloalquil-amino, aril-C₁₋₈alquil, aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil, heterociclil ou heterociclil-C₁₋₈alquil; em que, cada caso de C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heterociclil é facultativamente substituído com um, dois ou três substituintes R₅;

- [0078] R₅ é, em cada caso, independentemente selecionado a partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio;
- [0079] R₆ é, em cada caso, independentemente selecionado a partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, C₂₋₈alcenil, halo-C₁₋₈alquil, hidroxí-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; e,
- [0080] R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril, heterociclil ou heteroaril.

MANIFESTAÇÕES

- [0081] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₁ é C-R_b.
- [0082] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₁ é N.
- [0083] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₃ é C-R_a.
- [0084] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₃ é N.
- [0085] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₄ é C-R_a.
- [0086] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₄ é N.
- [0087] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w₅ é C-R_a.

[0088] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_5 é N.

[0089] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_2 é C-R₁ e w_6 é C-R₂.

[0090] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_2 é C-R₂ e w_6 é C-R₁.

[0091] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_3 , w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N, em que um, dois, ou três de w_1 , w_3 , w_4 e w_5 são simultaneamente N.

[0092] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_3 , w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N, em que um, dois, ou três de w_1 , w_3 , w_4 e w_5 são simultaneamente N.

[0093] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_5 são N.

[0094] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_3 e w_5 são N.

[0095] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_4 e w_5 são N.

[0096] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_1 , w_3 e w_5 são N.

[0097] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_1 , w_4 e w_5 são N.

[0098] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I), w_3 , w_4 e w_5 são N.

[0099] Em uma forma de realização de um composto de Fórmula (I),

[00100] R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi, amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino, (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino, (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,

hidroxi-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
o,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,

aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil,
 heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em
 que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e
 heteroaril é opcionalmente substituído por
 substituintes R₃ e R₄.

[00101] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I),

[00102] R₁ é amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,

(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil,
C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,

[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
o,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino, (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil, heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil, aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e

heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00103] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I),

[00104] R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi, amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,

(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxi-C₁₋₈alquil,
 hidroxi-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino
 ou
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino.

[00105] Numa outra forma de realização de um composto de Fórmula (I),

[00106] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil,
 heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em
 que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e
 heteroaril é opcionalmente substituído com
 substituintes R₃ e R₄.

[00107] Numa outra forma de realização de um composto de
 Fórmula (I),

[00108] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,

(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil or
heterociclil-carbonil-oxi; em que, cada um de
heterociclil é opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00109] Numa outra forma de realização de um composto de
Fórmula (I), R₁ é heterociclil opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00110] Numa outra forma de realização de um composto de
Fórmula (I), R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00111] Noutra forma de realização do composto de Fórmula (I),

[00112] R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em que,
cada um de aril é opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00113] Noutra forma de realização do composto de Fórmula (I),
R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00114] Noutra forma de realização do composto de Fórmula (I),

[00115] R₁ é heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil,
heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino,
heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,

(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00116] Noutra forma de realização do composto de Fórmula (I), R₁ é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00117] Noutra forma de realização do composto de Fórmula (I),

[00118] R₁ é heterociclil selecionado a partir de azetidil, tetrahidrofuranyl, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 1,4-diazepanyl, 1,2,5,6-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, (4*aR*, 7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, (4*aS*, 7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-one, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,

(7*R*, 8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil,
 3-azabicciclo[3,1.0]hexil,
 (1*R*, 5*S*)-3-azabicciclo[3,1.0]hexil,
 8-azabicciclo[3,2.1]octil,
 (1*R*, 5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]octil,
 8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-enil,
 (1*R*, 5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-enil,
 9-azabicciclo[3,3.1]nonil,
 (1*R*, 5*S*)-9-azabicciclo[3,3.1]nonil,
 2,5-diazabicciclo[2,2.1]heptil,
 (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicciclo[2,2.1]heptil,
 2,5-diazabicciclo[2,2.2]octil,
 3,8-diazabicciclo[3,2.1]octil,
 (1*R*, 5*S*)-3,8-diazabicciclo[3,2.1]octil,
 1,4-diazabicciclo[3,2.2]nonil, azaspiro[3,3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3,3]heptil, 2,7-diazaspiro[3,5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3,5]nonil, 2,7-diazaspiro[4,4]nonil
 ou 6,9-diazaspiro[4,5]decil; em que, cada um dos
 heterociclil é opcionalmente substituído com
 substituintes R₃ e R₄.

[00119] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00120] R₁ é heterociclil selecionado a partir de
 azetidín-1-il, tetrahidrofuran-3-il,
 pirrolidín-1-il, piperidín-1-il, piperidín-4-il,

piperazin-1-il, 1,4-diazepan-1-il,
1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-il,
1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il,
octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
(4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
(4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(2*H*)-ona,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il,
3-azabicciclo[3,1.0]hex-3-il,
8-azabicciclo[3,2.1]oct-3-il,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]oct-3-il,
8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-en-3-il,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-en-3-il,
9-azabicciclo[3,3.1]non-3-il,
(1*R*,5*S*)-9-azabicciclo[3,3.1]non-3-il,
2,5-diazabicciclo[2,2.1]hept-2-il,

(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]hept-2-il,
 2,5-diazabicyclo[2,2.2]oct-2-il,
 3,8-diazabicyclo[3,2.1]oct-3-il,
 (1*R*,5*S*)-3,8-diazabicyclo[3,2.1]oct-3-il,
 1,4-diazabicyclo[3,2.2]non-4-il,
 azaspiro[3,3]hept-2-il, 2,6-diazaspiro[3,3]hept-2-il,
 2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il,
 5,8-diazaspiro[3,5]non-8-il, 2,7-diazaspiro[4,4]non-2-il ou 6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il; em que, cada um dos heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00121] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00122] R₁ é heterociclil substituído selecionado a partir de

4-metil-1,4-diazepan-1-il,
 (3*aS*,6*aS*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
 (3*aS*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il,
 (3*aR*,6*aR*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
 (3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
 (3*aR*,6*aS*)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
 (3*aR*,6*aS*)-5-(propan-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
 (3*aR*,6*aS*)-5-etilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
 (4*aR*,7*aR*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-

6-il,
 (4a*R*,7a*R*)-1-etiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
 (4a*R*,7a*R*)-1-(2-hidroxietyl)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
 (4a*S*,7a*S*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
 (4a*S*,7a*S*)-1-(2-hidroxietyl)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
 (7*R*,8a*S*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
 (8a*S*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
 (8a*R*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(dimetilamino)-3-azabicciclo[3,1.0]hex-3-il, (1*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicciclo[3,2.1]oct-3-il,
 9-metil-9-azabicciclo[3,3.1]non-3-il,
 (3-*exo*)-9-metil-9-azabicciclo[3,3.1]non-3-il,
 (1*R*,5*S*)-9-metil-9-azabicciclo[3,3.1]non-3-il,
 (1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2.1]hept-2-il ou
 (1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2,2.1]hept-2-il.

[00123] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil, em que heterociclil é selecionado a partir de morfolinil, piperidinil, piperazinil, imidazolil ou pirrolidinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00124] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de

morfolin-4-il-metil, morfolin-4-il-etil, morfolin-4-il-propil,
piperidin-1-il-metil, piperazin-1-il-metil,
piperazin-1-il-etil, piperazin-1-il-propil,
piperazin-1-il-butil, imidazol-1-il-metil, imidazol-1-il-etil,
imidazol-1-il-propil, imidazol-1-il-butil,
pirrolidin-1-il-metil, pirrolidin-1-il-etil,
pirrolidin-1-il-propil ou pirrolidin-1-il-butil; em que, cada
um de heterociclil é opcionalmente substituído com
substituintes R₃ e R₄.

[00125] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alcoxi, em que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil, piperidinil ou morfolinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00126] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de pirrolidin-2-il-metoxi, pirrolidin-2-il-etoxi, pirrolidin-1-il-metoxi, pirrolidin-1-il-etoxi, piperidin-1-il-metoxi, piperidin-1-il-etoxi, morfolin-4-il-metoxi ou morfolin-4-il-etoxi; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00127] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino, em que heterociclil é selecionado a partir de azetidil, pirrolidinil, piperidinil, 9-azabicyclo[3,3.1]nonil ou (1R,5S)-9-azabicyclo[3,3.1]nonil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00128] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino selecionado a partir de azetidín-3-il-amino, pirrolidín-3-il-amino, piperidín-4-il-amino, 9-azabíciclo[3,3.1]non-3-il-amino, (1R,5S)-9-azabíciclo[3,3.1]non-3-il-amino, 9-metil-9-azabíciclo[3,3.1]non-3-il-amino, (3-exo)-9-metil-9-azabíciclo[3,3.1]non-3-il-amino ou (1R,5S)-9-metil-9-azabíciclo[3,3.1]non-3-il-amino; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00129] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é (heterociclil)(C₁₋₈alquil)amino, em que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidínil ou piperidínil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00130] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é (heterociclil)(C₁₋₈alquil)amino selecionado a partir de (pirrolidín-3-il)(metil)amino ou (piperidín-4-il)(metil)amino; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00131] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, em que heterociclil é selecionado a partir de tetrahidrofuranil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00132] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, selecionado a partir de 3-(tetrahidrofuran-3-il-amino)propil; em que, cada um de

heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00133] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, em que heterociclil é selecionado a partir de tetrahydrofuranil, tienil ou piridinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00134] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, selecionado a partir de 3-[(tetrahydrofuran-2-ilmetil)amino]propil, 3-[(tienil-3-ilmetil)amino]propil, 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil ou 3-[(piridin-4-ilmetil)amino]propil; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00135] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-oxi, em que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil ou piperidinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00136] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-oxi selecionado a partir de pirrolidin-3-il-oxi ou piperidin-4-il-oxi; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00137] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil, em que heterociclil é selecionado a partir de piperazinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00138] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil selecionado a partir de

piperazin-1-il-carbonil; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00139] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil-oxi, em que heterociclil é selecionado a partir de piperazinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00140] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil-oxi selecionado a partir de piperazin-1-il-carbonil-oxi; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00141] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, cyclobutil, cyclopentil, cyclohexil, cyclohexenil ou cycloheptil; em que, cada um de C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituído com R₃ e R₄ substituintes.

[00142] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é C₃₋₈cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, cyclobutil, cyclopentil, cyclohexil, cyclohexenil ou cycloheptil; em que, cada um de C₃₋₈cicloalquil é opcionalmente substituído com R₃ e R₄ substituintes.

[00143] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, em que aril é selecionado a partir de fenil; e, em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00144] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil selecionado a partir de 3-(benzilamino)propil; em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00145] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril, em que heteroaril é selecionado a partir de piridinil; e, em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00146] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril selecionado a partir de piridin-4-il; em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00147] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril-C₁₋₈alquil, em que heteroaril é selecionado a partir de 1H-imidazolil; e, em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00148] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril-C₁₋₈alquil selecionado a partir de 1H-imidazol-1-il-metil; em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00149] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, em que heteroaril é selecionado a partir de piridinil; e, em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00150] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino selecionado a partir de (piridin-3-ilmetil)(metil)amino; em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00151] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, em que heteroaril é selecionado a partir de tienil ou piridinil; e, em que, cada

um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00152] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil selecionado a partir de tien-3-il-metil-amino-propil, piridin-2-il-metil-amino-propil, piridin-3-il-metil-amino-propil ou piridin-4-il-metil-amino-propil; em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00153] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino, hidroxil-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino ou (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino.

[00154] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino, hidroxil-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,

hidroxi-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino ou (hidroxi-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino.

[00155] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou tert-butil.

[00156] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou tert-butil.

[00157] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00158] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, trihalo-propil ou dihalo-propil; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00159] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é hidroxi-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxi-metil, hidroxi-etil, hidroxi-propil, dihidroxi-propil, hidroxi-butil ou dihidroxi-butil.

[00160] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é hidroxi-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxi-metil, dihidroxi-propil, hidroxi-butil ou dihidroxi-butil.

[00161] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

[00162] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_3 é halo- C_{1-8} alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00163] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_3 é C_{1-8} alcoxi-carbonil-amino selecionado a partir de metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, tert-butoxi-carbonil-amino.

[00164] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-14} cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; em que, cada um de C_{3-14} cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R_5 .

[00165] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-8} cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; em que, cada um de C_{3-8} cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R_5 .

[00166] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquil, em que C_{3-14} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, em que, cada um de C_{3-14} cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R_5 .

[00167] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-8} cicloalquil- C_{1-8} alquil, em que C_{3-8} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil

ou cicloheptil; e, em que, cada um de C₃₋₈cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00168] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil-amino, em que C₃₋₁₄cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, em que, cada um de C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00169] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é C₃₋₈cicloalquil-amino, em que C₃₋₈cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, em que, cada um de C₃₋₈cicloalquil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00170] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é aril-C₁₋₈alquil, aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil ou aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil, em que aril é selecionado a partir de fenil; e, em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00171] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é aril-C₁₋₈alquil ou aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, em que cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00172] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 1,3-dioxanil ou morfolinil, em que cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00173] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil selecionado a partir de oxetan-3-il, pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il,

1,3-dioxan-5-il ou morfolin-4-il, em que cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00174] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil-C₁₋₈alquil, em que cada um de heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil ou piperidinil; e, em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00175] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de pirrolidin-1-il-C₁₋₈alquil ou piperidin-1-il-C₁₋₈alquil, em que cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₅.

[00176] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é selecionado a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; em que, halogênio e halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00177] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é hidroxil.

[00178] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil, n-butil ou tert-butil.

[00179] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou tert-butil.

[00180] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil,

halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00181] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

[00182] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₅ é halo-C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00183] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₂ é aril selecionado a partir de fenil opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00184] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₂ é aril-amino, em que aril é selecionado a partir de fenil; e, em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00185] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I), R₂ é aril-amino selecionado a partir de fenil-amino; em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00186] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I), R₂ é aril-amino-carbonil, em que aril é selecionado a partir de fenil; e, em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00187] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I), R₂ é aril-amino-carbonil selecionado a partir de

fenil-amino-carbonil; em que, cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00188] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I),

[00189] R₂ é heterociclil selecionado a partir de 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 1,3-benzodioxolil ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00190] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I),

[00191] R₂ é heterociclil selecionado a partir de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,3-benzodioxol-5-il ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00192] Em uma modalidade do composto de Fórmula(I),

[00193] R₂ é heteroaril selecionado a partir de tienil, 1H-pirazolil, 1H-imidazolil, 1,3-tiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil, pirimidinil, 1H-indolil, 2H-indolil, 1H-indazolil, 2H-indazolil, indolizininil, benzofuranil, benzotienil, 1H-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, 9H-purinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1H-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil,

imidazo[1,2-a]pirimidinil,
imidazo[1,2-c]pirimidinil,
imidazo[1,2-b]piridazinil, imidazo[1,2-a]pirazinil,
imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil,
imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil,
[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinil ou quinoxalinil; em
que, cada um de heteroaril é opcionalmente
substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00194] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I),

[00195] R₂ é heteroaril selecionado a partir de tien-2-il,
tien-3-il, 1H-pirazol-3-il, 1H-pirazol-4-il,
1H-pirazol-5-il, 1H-imidazol-1-il, 1H-imidazol-4-il,
1,3-tiazol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il,
1,3,4-oxadiazol-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il,
piridin-4-il, pirimidin-4-il, 1H-indol-3-il,
1H-indol-4-il, 1H-indol-5-il, 1H-indol-6-il,
1H-indazol-5-il, 2H-indazol-5-il, indolizin-2-il,
benzofuran-2-il, benzofuran-5-il, benzotien-2-il,
benzotien-3-il, 1H-benzimidazol-2-il,
1H-benzimidazol-6-il, 1,3-benzoxazol-2-il,
1,3-benzoxazol-5-il, 1,3-benzoxazol-6-il,
1,3-benzotiazol-2-il, 1,3-benzotiazol-5-il,
1,3-benzotiazol-6-il, 9H-purin-8-il,
furo[3,2-b]piridin-2-il, furo[3,2-c]piridin-2-il,
furo[2,3-c]piridin-2-il, tieno[3,2-c]piridin-2-il,
tieno[2,3-d]pirimidin-6-il,
1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, 1H-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il, pirrolo[1,2-a]pirimidin-7-il,
pirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,

pirrolo[1,2-*b*]pyridazin-2-il,
pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il,
pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il,
imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il,
imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il,
imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il,
imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il,
imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il,
imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il,
imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il,
imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il,
imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il,
[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il ou quinoxalin-2-il;
em que, cada um de heteroaril é opcionalmente
substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00196] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I),

[00197] R₂ é heteroaril substituído selecionado a partir de
4-metiltien-2-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il,
4-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-fenil-1*H*-pirazol-3-il,
1-fenil-1*H*-imidazol-4-il,
2-metil-1-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il,
4-metil-1,3-tiazol-2-il,
4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il,
4-fenil-1,3-tiazol-2-il,
5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il, 3-fluorpiridin-4-il,
6-fluorpiridin-2-il, 2-cloropiridin-4-il,
4-cloropiridin-3-il, 5-cloropiridin-2-il,
6-metilpiridin-3-il, 2-(trifluormetil)piridin-3-il,
4-(trifluormetil)piridin-2-il,

6-(trifluormetil)piridin-2-il, 2-metoxipiridin-4-il,
4-metoxipiridin-3-il, 6-metoxipiridin-2-il,
2-etoxipiridin-3-il, 6-etoxipiridin-2-il,
6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il,
6-(dimetilamino)piridin-3-il,
6-(metilsulfanil)piridin-2-il,
6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il,
6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il,
2-metilpirimidin-4-il,
2-(propan-2-il)pirimidin-4-il,
2-ciclopropilpirimidin-4-il, 1-metil-1H-indol-3-il,
2-metil-2H-indazol-5-il, 2-metil-1-benzofuran-5-il,
1-metil-1H-benzimidazol-2-il,
4-metil-1H-benzimidazol-2-il
5-fluor-1H-benzimidazol-2-il,
4-fluor-1,3-benzoxazol-2-il, 5-fluor-1,3-
benzoxazol-2-il, 4-cloro-1,3-benzoxazol-2-il, 4-
iodo-1,3-benzoxazol-2-il,
2-metil-1,3-benzoxazol-6-il, 4-metil-1,3-
benzoxazol-2-il,
4-(trifluormetil)-1,3-benzoxazol-2-il, 7-
(trifluormetil)-1,3-benzoxazol-2-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-2-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-5-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-6-il, 4-cloro-1,3-
benzotiazol-2-il, 7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il,
4-(trifluormetil)-1,3-benzotiazol-2-il,
5-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il,
4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-il,

5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il,
4,6-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-il,
2,4-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-il,
1-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il,
4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il,
5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il,
4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il,
2-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il,
6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il (também referido
como 2-imidazo[1,2-a]piridine-6-carbonitrila),
6-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6,8-difluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
2-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,

7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-etilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-etilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-fluor-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-metil-8-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
2-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il,
8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
8-fluor-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
6-fluorimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
6-cloroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il,
6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il,
2-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,
2-b]piridazin-6-il,
6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il,

8-

metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il, 6-
 cloro-8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 6-metil-8-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
 3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il ou
 2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il.

[00198] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I),

[00199] R₂ é heteroaril selecionado a partir de tienil,
 1H-pirazolil, 1H-imidazolil, 1,3-tiazolil,
 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil,
 pirimidinil, 1H-indolil, 2H-indolil, 1H-indazolil,
 2H-indazolil, indolizininil, benzofuranil,
 benzotienil, 1H-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil,
 1,3-benzoxazolil, 9H-purinil; em que, cada um de
 heteroaril é opcionalmente substituído com
 substituintes R₆ e R₇.

[00200] Em outra modalidade do composto de Fórmula(I),

[00201] R₂ é heteroaril selecionado a partir de
 furo[3,2-b]piridinil, furo[3,2-c]piridinil,
 furo[2,3-c]piridinil, tieno[3,2-c]piridinil,
 tieno[2,3-d]pirimidinil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil,
 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil,
 pirrolo[1,2-a]pirimidinil, pirrolo[1,2-a]pirazinil,
 pirrolo[1,2-b]piridazinil, pirazolo[1,5-a]piridinil,
 pirazolo[1,5-a]pirazinil, imidazo[1,2-a]piridinil,
 imidazo[1,2-a]pirimidinil,
 imidazo[1,2-c]pirimidinil,

imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil,
imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil,
imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil,
[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridinil ou quinoxalinil; em
que, cada um de heteroaril é opcionalmente
substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00202] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₂ é heteroaril-amino, em que heteroaril é selecionado a partir de piridinil ou pirimidinil; e, em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00203] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₂ é heteroaril-amino selecionado a partir de piridin-2-il-amino, piridin-3-il-amino ou pirimidin-2-il-amino; em que, cada um de heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00204] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é selecionado a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; em que, halogênio e halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00205] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou tert-butil.

[00206] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou tert-butil.

[00207] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é C₂₋₈alcenil selecionado a partir de etenil, alil ou buta-1,3-dienil.

[00208] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é C₂₋₈alcenil selecionado a partir de etenil ou alil.

[00209] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00210] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, hidroxil-etil, hidroxil-propil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00211] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00212] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

[00213] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₆ é halo-C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi; em que, halo é selecionado a partir de fluor, cloro, bromo ou iodo.

[00214] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril, heterociclil ou

heteroaril; em que C₃₋₁₄cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil ou ciclobutoxi; em que aril é selecionado a partir de fenil; em que heterociclil é selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil ou 1,2,3,6-tetrahidropiridinil; e, em que heteroaril é selecionado a partir de tienil ou piridinil.

[00215] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil ou C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, em que cada um de C₃₋₁₄cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil.

[00216] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é C₃₋₈cicloalquil ou C₃₋₈cicloalquil-oxi, em que cada um de C₃₋₈cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil.

[00217] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é aril selecionado a partir de fenil.

[00218] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heterociclil selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil ou 1,2,3,6-tetrahidropiridinil.

[00219] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heterociclil selecionado a partir de oxetan-3-il, pirrolidin-1-il ou 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il.

[00220] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de tienil ou piridinil.

[00221] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de piridinil.

[00222] Em uma modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de tien-2-il ou piridin-2-il.

[00223] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de piridin-2-il.

[00224] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00225] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino, (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil, heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil, aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e,

[00226] em que, heterociclil é selecionado a partir de azetidínil, tetrahidrofuranil, pirrolidínil, piperidínil, piperazínil, 1,4-diazepanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridínil, 1,2,3,6-tetrahidropiridínil, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*,6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridínil, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, (4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, (4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil, 3-azabíciclo[3,1.0]hexil, (1*R*,5*S*)-3-azabíciclo[3,1.0]hexil, 8-azabíciclo[3,2.1]octil, (1*R*,5*S*)-8-azabíciclo[3,2.1]octil, 8-azabíciclo[3,2.1]oct-2-enil,

(1*R*,5*S*)-8-azabicyclo[3,2.1]oct-2-enil,
9-azabicyclo[3,3.1]nonil,
(1*R*,5*S*)-9-azabicyclo[3,3.1]nonil,
2,5-diazabicyclo[2,2.1]heptil,
(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]heptil,
2,5-diazabicyclo[2,2.2]octil,
3,8-diazabicyclo[3,2.1]octil,
(1*R*,5*S*)-3,8-diazabicyclo[3,2.1]octil,
1,4-diazabicyclo[3,2.2]nonil, azaspiro[3,3]heptil,
2,6-diazaspiro[3,3]heptil, 2,7-diazaspiro[3,5]nonil,
5,8-diazaspiro[3,5]nonil, 2,7-diazaspiro[4,4]nonil
ou 6,9-diazaspiro[4,5]decil.

[00227] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00228] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

[00229] em que, aril é fenil;

[00230] em que, heterociclil é selecionado a partir de
1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 1,3-benzodioxolil ou
2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil;

[00231] em que, heteroaril é selecionado a partir de tienil,
1*H*-pirazolil, 1*H*-imidazolil, 1,3-tiazolil,
1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil,
pirimidinil, 1*H*-indolil, 2*H*-indolil, 1*H*-indazolil,
2*H*-indazolil, indolizinil, benzofuranil,
benzotienil, 1*H*-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil,
1,3-benzoxazolil, 9*H*-purinil, furo[3,2-*b*]piridinil,
furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil,
tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil,
1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil,

1H-pirrolo[2,3-c]piridinil,
 pirrolo[1,2-a]pirimidinil, pirrolo[1,2-a]pirazinil,
 pirrolo[1,2-b]piridazinil, pirazolo[1,5-a]piridinil,
 pirazolo[1,5-a]pirazinil, imidazo[1,2-a]piridinil,
 imidazo[1,2-a]pirimidinil,
 imidazo[1,2-c]pirimidinil,
 imidazo[1,2-b]piridazinil, imidazo[1,2-a]pirazinil,
 imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil,
 imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil,
 [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinil ou quinoxalinil; e, em
 que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é
 opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00232] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00233] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

(*aryl-C₁₋₈alquil*) (*C₁₋₈alquil*) amino-*C₁₋₈alquil*,
heteroaril, heteroaril-*C₁₋₈alquil*,
heteroaril-*C₁₋₈alcoxi*, heteroaril-amino,
heteroaril-*C₁₋₈alquil-amino*,
(*heteroaril-C₁₋₈alquil*)₂-amino, (*heteroaril-C₁₋₈alquil*) (*C₁₋₈alquil*) amino,
heteroaril-*C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil*,
(*heteroaril-C₁₋₈alquil*)₂-amino-*C₁₋₈alquil* ou
(*heteroaril-C₁₋₈alquil*) (*C₁₋₈alquil*) amino-*C₁₋₈alquil*;

[00234] em que, heterociclil é selecionado a partir de
azetidil, tetrahydrofuranil, pirrolidinil,
piperidinil, piperazinil, 1,4-diazepanil,
1,2,5,6-tetrahidropiridinil,
1,2,3,6-tetrahidropiridinil,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il,
(3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,
octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil,
octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
(4*aR*, 7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
(4*aS*, 7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(7*R*, 8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,

(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aS)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aR)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinil,
 3-azabicyclo[3,1.0]hexil,
 (1R,5S)-3-azabicyclo[3,1.0]hexil,
 8-azabicyclo[3,2.1]octil,
 (1R,5S)-8-azabicyclo[3,2.1]octil,
 8-azabicyclo[3,2.1]oct-2-enil,
 (1R,5S)-8-azabicyclo[3,2.1]oct-2-enil,
 9-azabicyclo[3,3.1]nonil,
 (1R,5S)-9-azabicyclo[3,3.1]nonil,
 2,5-diazabicyclo[2,2.1]heptil,
 (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]heptil,
 2,5-diazabicyclo[2,2.2]octil,
 3,8-diazabicyclo[3,2.1]octil,
 (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2.1]octil,
 1,4-diazabicyclo[3,2.2]nonil, azaspiro[3,3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3,3]heptil, 2,7-diazaspiro[3,5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3,5]nonil, 2,7-diazaspiro[4,4]nonil
 ou 6,9-diazaspiro[4,5]decil; e, em que, cada um de
 heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é
 opcionalmente substituído com R₃ e R₄ substituintes;
 e

[00235] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
 heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

[00236] em que, heterociclil é selecionado a partir de
 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,3-benzodioxol-5-il
 ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il;

[00237] em que, heteroaril é selecionado a partir de tienil, 1*H*-pirazolil, 1*H*-imidazolil, 1,3-tiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil, pirimidinil, 1*H*-indolil, 2*H*-indolil, 1*H*-indazolil, 2*H*-indazolil, indolizininil, benzofuranil, benzotienil, 1*H*-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, 9*H*-purinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, imidazo[1,2-*a*]pirimidinil, imidazo[1,2-*c*]pirimidinil, imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil, [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridinil ou quinoxalinil; e, em que, cada um de heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00238] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00239] R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil,
C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,

(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amin
 o ou
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈a
 lquil) amino; e

[00240] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
 heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em
 que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é
 opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00241] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00242] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil,
 heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; em
 que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e
 heteroaril é opcionalmente substituído com
 substituintes R₃ e R₄; e

[00243] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00244] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00245] R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino, (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,

heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil ou heterociclil-carbonil-oxi; em que, cada um de heterociclil é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00246] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00247] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00248] R₁ é heterociclil opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00249] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00250] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00251] R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00252] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00253] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00254] R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; em que,

cada um de aril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00255] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00256] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00257] R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00258] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

[00259] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00260] R₁ é heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

[00261] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

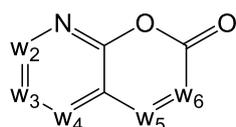
[00262] Em outra modalidade do composto de Fórmula (I),

[00263] R₁ é heteroaril opcionalmente substituído com

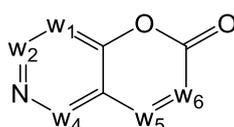
substituintes R₃ e R₄; e

[00264] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com substituintes R₆ e R₇.

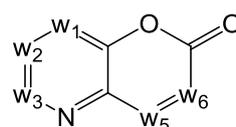
[00265] Um modalidade do composto de Fórmula (I), em que o composto é selecionado a partir de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X) ou Fórmula (XI):



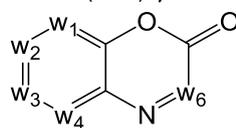
(II),



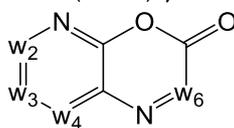
(III),



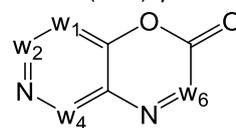
(IV),



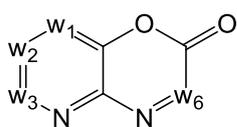
(V),



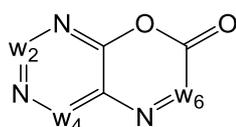
(VI),



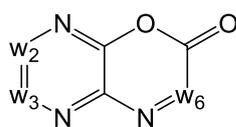
(VII),



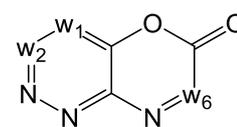
(VIII),



(IX),



(X) ou



(XI)

[00266] ou a forma do mesmo.

[00267] Em uma modalidade do composto de Fórmula (II), w₂ é C-R₁, w₆ é C-R₂ e w₃, w₄ e w₅ são independentemente C-R_a ou N.

[00268] Em outra modalidade do composto de Fórmula (II), w₂ é C-R₂, w₆ é C-R₁ e w₃, w₄ e w₅ são independentemente C-R_a ou N.

[00269] Em uma modalidade do composto de Fórmula (III), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00270] Em outra modalidade do composto de Fórmula (III), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00271] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IV), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00272] Em outra modalidade do composto de Fórmula (IV), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00273] Em uma modalidade do composto de Fórmula (V), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 e w_4 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00274] Em outra modalidade do composto de Fórmula (V), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 e w_4 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00275] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VI), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_3 e w_4 são C-R_a ou N.

[00276] Em outra modalidade do composto de Fórmula (VI), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_3 e w_4 são C-R_a ou N.

[00277] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VII), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00278] Em outra modalidade do composto de Fórmula (VII), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00279] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VIII), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00280] Em outra modalidade do composto de Fórmula (VIII), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00281] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IX), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_4 é C-R_a ou N.

[00282] Em outra modalidade do composto de Fórmula (IX), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_4 é C-R_a ou N.

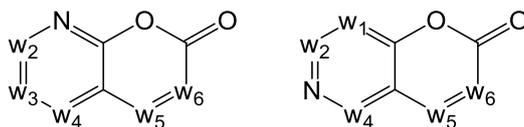
[00283] Em uma modalidade do composto de Fórmula (X), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N.

[00284] Em outra modalidade do composto de Fórmula (X), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N.

[00285] Em uma modalidade do composto de Fórmula (XI), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_1 é C-R_b ou N.

[00286] Em outra modalidade do composto de Fórmula (XI), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_1 é C-R_b ou N.

[00287] Outra modalidade do composto de Fórmula (I), em que o composto é selecionado a partir de Fórmula (II) ou Fórmula (III):

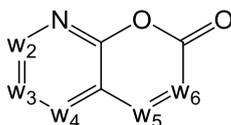


(II) ou

(III)

[00288] ou a forma do mesmo.

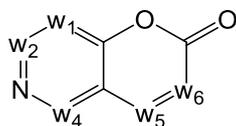
[00289] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

[00290] ou a forma do mesmo.

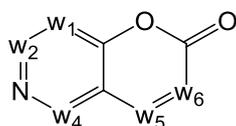
[00291] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):



(III)

[00292] ou a forma do mesmo.

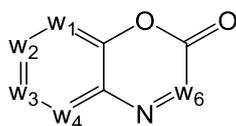
[00293] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IV):



(IV)

[00294] ou a forma do mesmo.

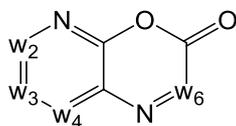
[00295] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (V):



(V)

[00296] ou a forma do mesmo.

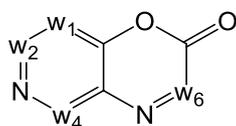
[00297] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VI):



(VI)

[00298] ou a forma do mesmo.

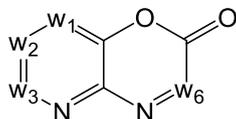
[00299] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VII):



(VII)

[00300] ou a forma do mesmo.

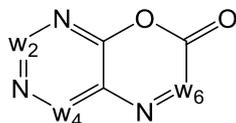
[00301] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VIII):



(VIII)

[00302] ou a forma do mesmo.

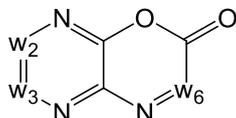
[00303] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IX):



(IX)

[00304] ou a forma do mesmo.

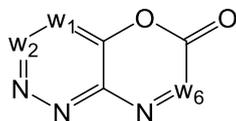
[00305] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (X):



(X)

[00306] ou a forma do mesmo.

[00307] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XI):

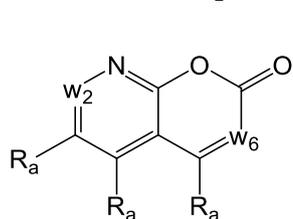


(XI)

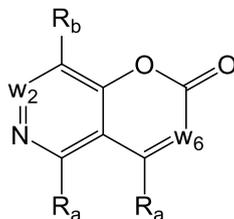
[00308] ou a forma do mesmo.

[00309] Uma modalidade do composto de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X) ou Fórmula (XI) é um

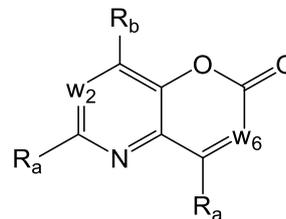
composto selecionado a partir de Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa) ou Fórmula (XIa), respectivamente:



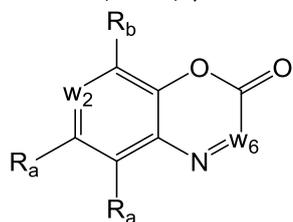
(IIa),



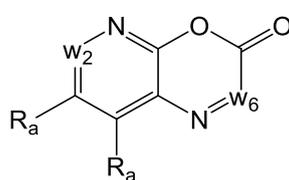
(IIIa),



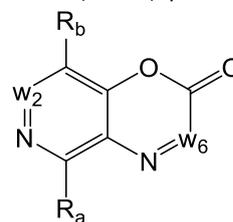
(IVa),



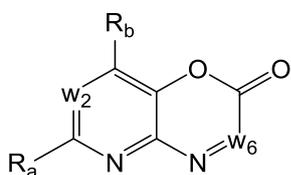
(Va),



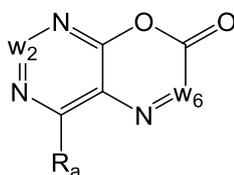
(VIa)



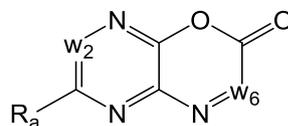
(VIIa),



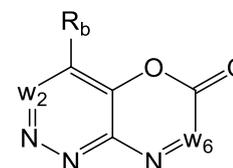
(VIIIa),



(IXa),



(Xa) ou



(XIa)

[00310] ou a forma do mesmo.

[00311] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IIa), uma de w_2 e w_6 é C- R_1 e o outro é C- R_2 , desde que, quando w_2 é C- R_1 , então w_6 é C- R_2 ; ou, quando w_2 é C- R_2 , então w_6 é C- R_1 .

[00312] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IIIa), um de w_2 e w_6 é C- R_1 e o outro é C- R_2 , desde que, quando w_2 é C- R_1 , então w_6 é C- R_2 ; ou, quando w_2 é C- R_2 , então w_6 é C- R_1 .

[00313] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IVa), um de w_2 e w_6 é C- R_1 e o outro é C- R_2 , desde que, quando w_2 é C- R_1 , então w_6 é C- R_2 ; ou, quando w_2 é C- R_2 , então w_6 é C- R_1 .

[00314] Em uma modalidade do composto de Fórmula (Va), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00315] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00316] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VIIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

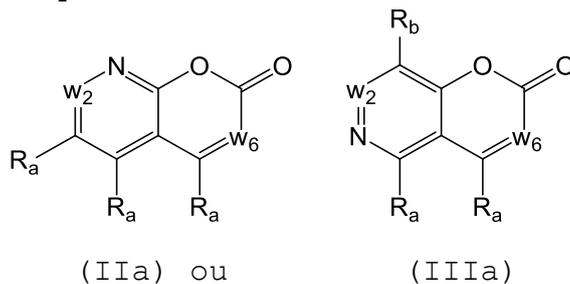
[00317] Em uma modalidade do composto de Fórmula (VIIIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00318] Em uma modalidade do composto de Fórmula (IXa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00319] Em uma modalidade do composto de Fórmula (Xa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

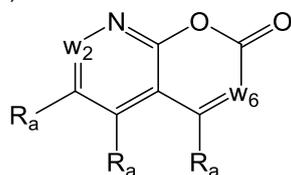
[00320] Em uma modalidade do composto de Fórmula (XIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00321] Uma modalidade do composto de Fórmula (II) ou Fórmula (III) é um composto selecionado a partir de Fórmula (IIa) ou Fórmula (IIIa), respectivamente:



[00322] ou a forma do mesmo.

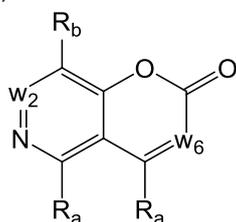
[00323] Uma modalidade do composto de Fórmula (II) é um composto de Fórmula (IIa):



(IIa)

[00324] ou a forma do mesmo.

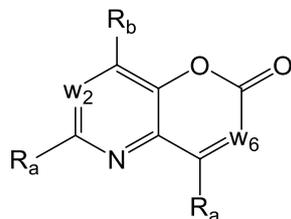
[00325] Uma modalidade do composto de Fórmula (III) é um composto de Fórmula (IIIa):



(IIIa)

[00326] ou a forma do mesmo.

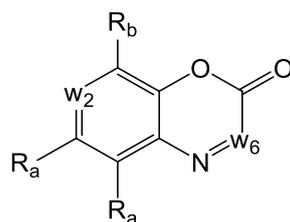
[00327] Uma modalidade do composto de Fórmula (IV) é um composto de Fórmula (IVa):



(IVa)

[00328] ou a forma do mesmo.

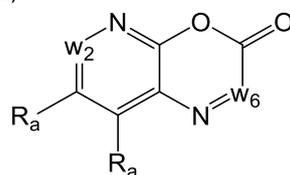
[00329] Uma modalidade do composto de Fórmula (V) é um composto de Fórmula (Va):



(Va)

[00330] ou a forma do mesmo.

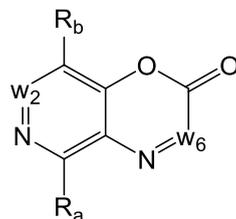
[00331] Uma modalidade do composto de Fórmula (VI) é um composto de Fórmula (VIa):



(VIa)

[00332] ou a forma do mesmo.

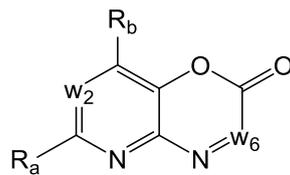
[00333] Uma modalidade do composto de Fórmula (VII) é um composto de Fórmula (VIIa):



(VIIa)

[00334] ou a forma do mesmo.

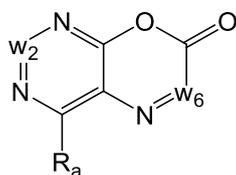
[00335] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIII) é um composto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

[00336] ou a forma do mesmo.

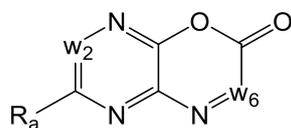
[00337] Uma modalidade do composto de Fórmula (IX) é um composto de Fórmula (IXa):



(IXa)

[00338] ou a forma do mesmo.

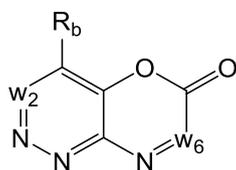
[00339] Uma modalidade do composto de Fórmula (X) é um composto de Fórmula (Xa):



(Xa)

[00340] ou a forma do mesmo.

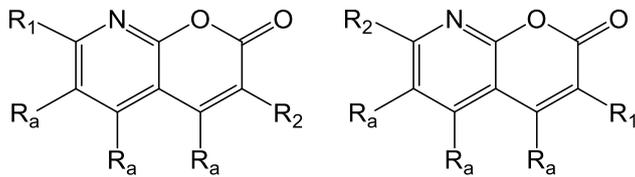
[00341] Uma modalidade do composto de Fórmula (XI) é um composto de Fórmula (XIa):



(XIa)

[00342] ou a forma do mesmo.

[00343] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa1) ou Fórmula (IIa2):

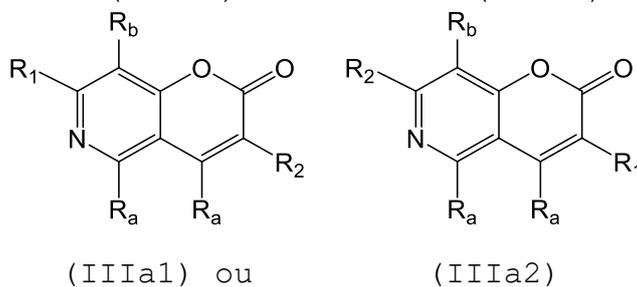


(IIa1) ou

(IIa2)

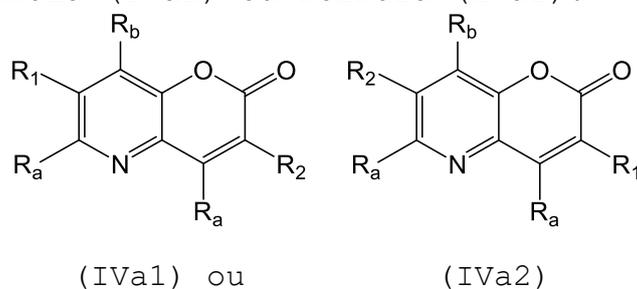
[00344] ou a forma do mesmo.

[00345] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa1) ou Fórmula (IIIa2):



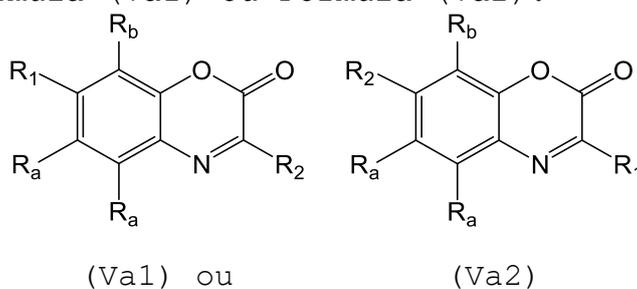
[00346] ou a forma do mesmo.

[00347] Uma modalidade do composto de Fórmula (IVa) é um composto de Fórmula (IVa1) ou Fórmula (IVa2):



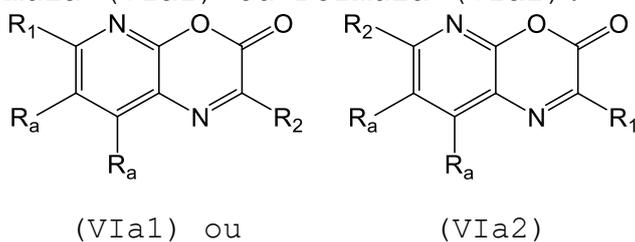
[00348] ou a forma do mesmo.

[00349] Uma modalidade do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va1) ou Fórmula (Va2):



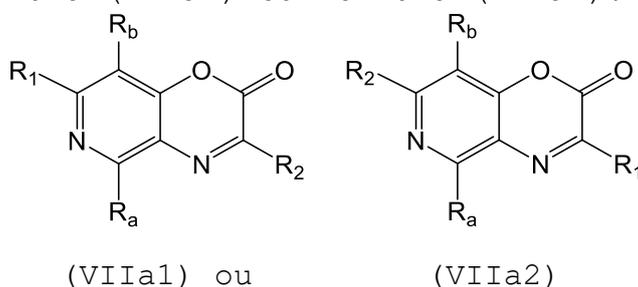
[00350] ou a forma do mesmo.

[00351] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa1) ou Fórmula (VIa2):



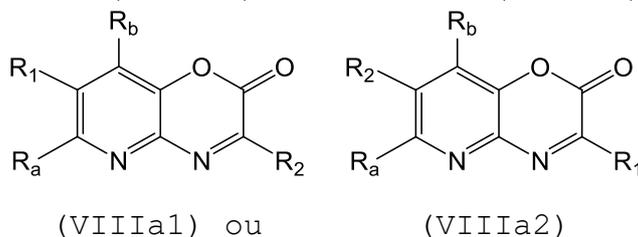
[00352] ou a forma do mesmo.

[00353] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIa) é um composto de Fórmula (VIIa1) ou Fórmula (VIIa2):



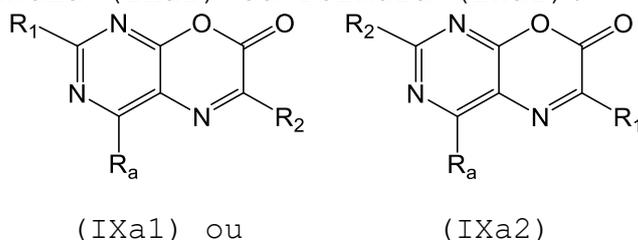
[00354] ou a forma do mesmo.

[00355] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa1) ou Fórmula (VIIIa2):



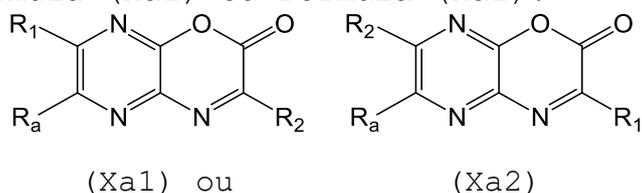
[00356] ou a forma do mesmo.

[00357] Uma modalidade do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa1) ou Fórmula (IXa2):



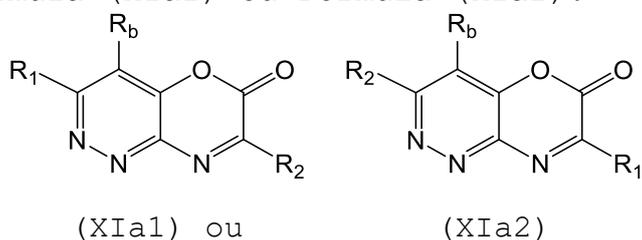
[00358] ou a forma do mesmo.

[00359] Uma modalidade do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa1) ou Fórmula (Xa2):



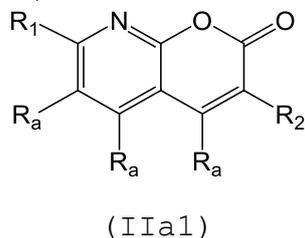
[00360] ou a forma do mesmo.

[00361] Uma modalidade do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa1) ou Fórmula (XIa2):



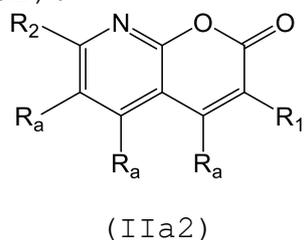
[00362] ou a forma do mesmo.

[00363] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa1):



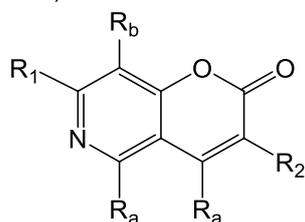
[00364] ou a forma do mesmo.

[00365] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa2):



[00366] ou a forma do mesmo.

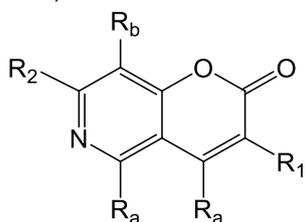
[00367] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa1):



(IIIa1)

[00368] ou a forma do mesmo.

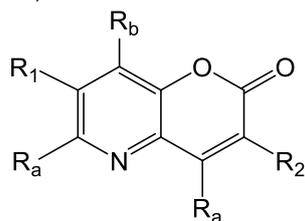
[00369] Uma modalidade do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

[00370] ou a forma do mesmo.

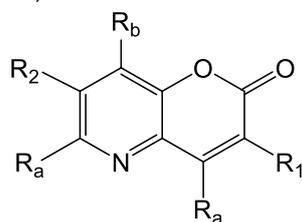
[00371] Uma modalidade do composto de Fórmula (IVa) é um composto de Fórmula (IVa1):



(IVa1)

[00372] ou a forma do mesmo.

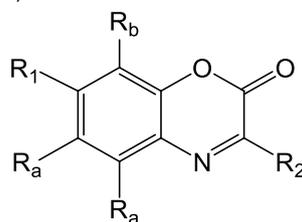
[00373] Uma modalidade do composto de Fórmula (IVa) é um composto de Fórmula (IVa2):



(IVa2)

[00374] ou a forma do mesmo.

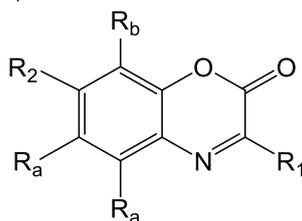
[00375] Uma modalidade do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va1):



(Va1)

[00376] ou a forma do mesmo.

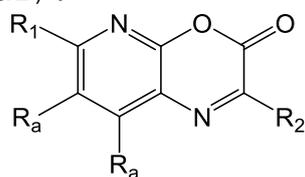
[00377] Uma modalidade do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va2):



(Va2)

[00378] ou a forma do mesmo.

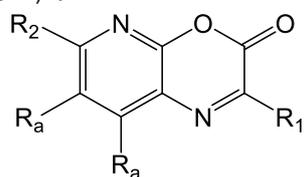
[00379] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa1):



(VIa1)

[00380] ou a forma do mesmo.

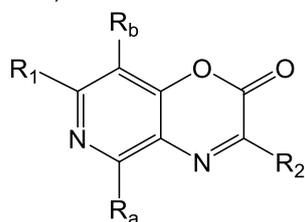
[00381] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa2):



(VIa2)

[00382] ou a forma do mesmo.

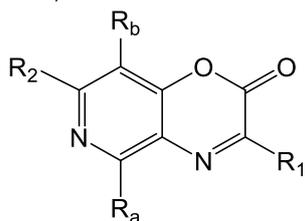
[00383] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIa) é um composto de Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

[00384] ou a forma do mesmo.

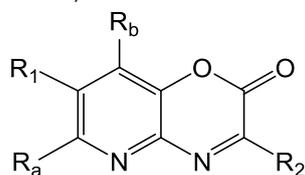
[00385] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIa) é um composto de Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

[00386] ou a forma do mesmo.

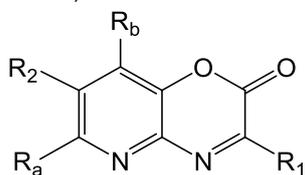
[00387] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

[00388] ou a forma do mesmo.

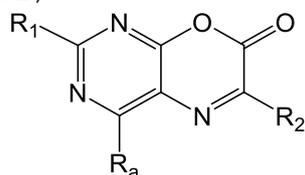
[00389] Uma modalidade do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

[00390] ou a forma do mesmo.

[00391] Uma modalidade do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa1):



(IXa1)

[00392] ou a forma do mesmo.

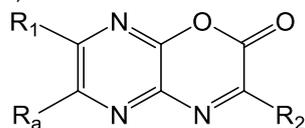
[00393] Uma modalidade do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa2):



(IXa2)

[00394] ou a forma do mesmo.

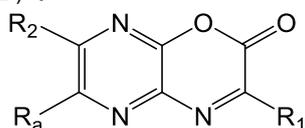
[00395] Uma modalidade do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa1):



(Xa1)

[00396] ou a forma do mesmo.

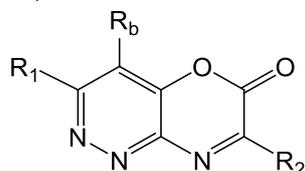
[00397] Uma modalidade do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa2):



(Xa2)

[00398] ou a forma do mesmo.

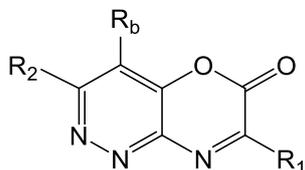
[00399] Uma modalidade do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa1):



(XIa1)

[00400] ou a forma do mesmo.

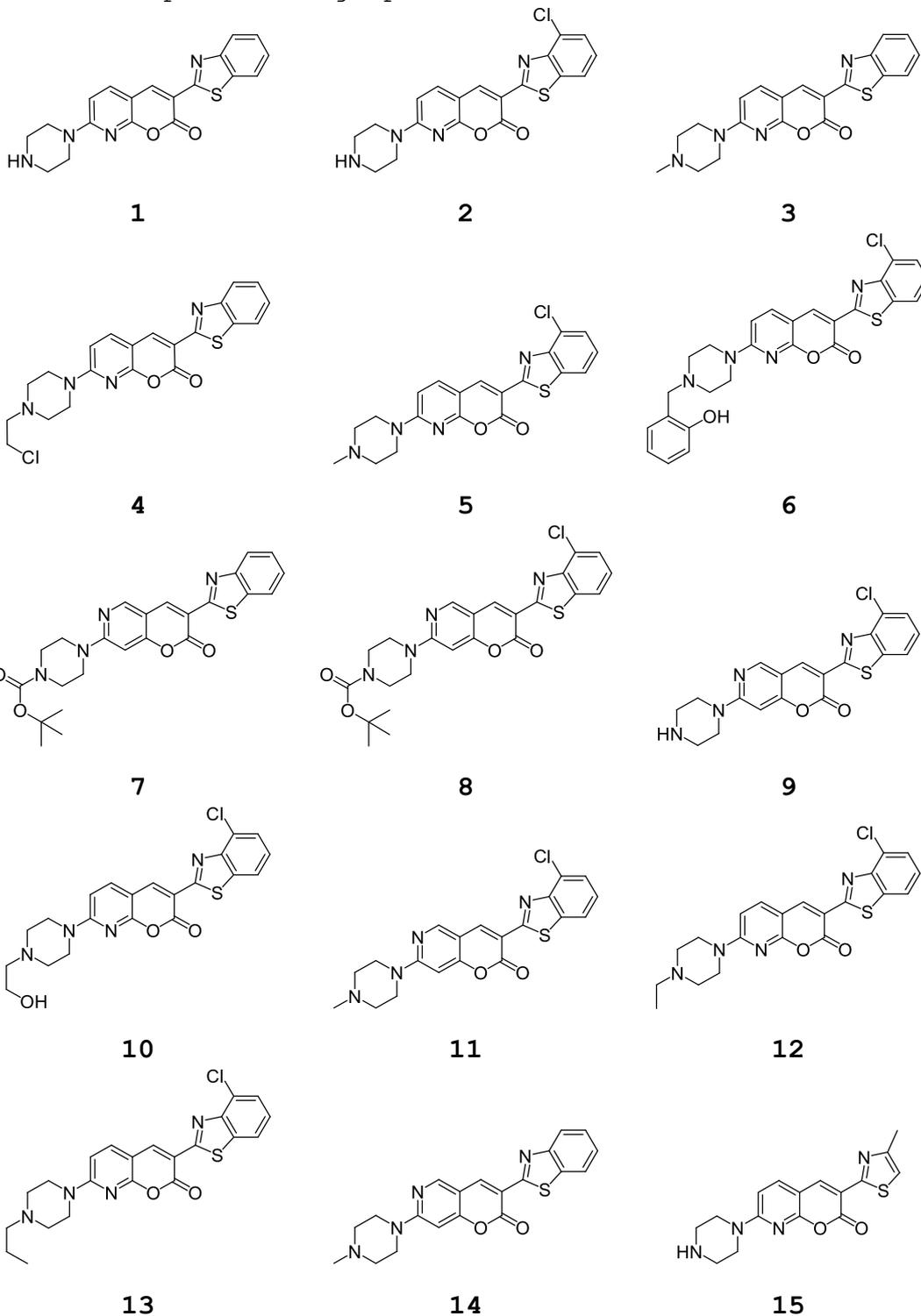
[00401] Uma modalidade do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa2):

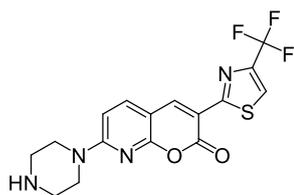


(XIa2)

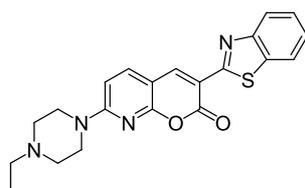
[00402] ou a forma do mesmo.

[00403] Uma modalidade do composto de Fórmula (I) é um composto selecionado a partir do grupo constituído de:

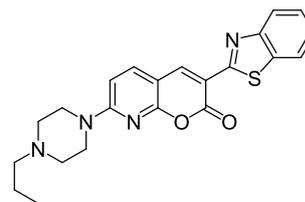




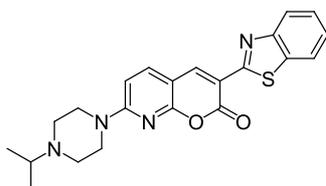
16



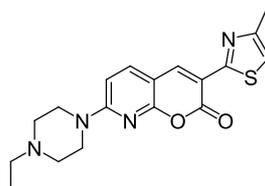
17



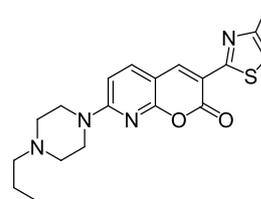
18



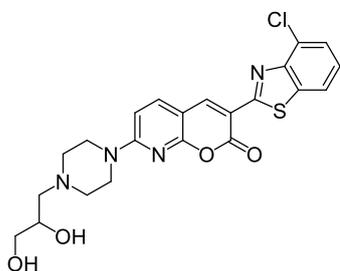
19



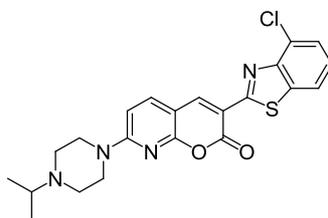
20



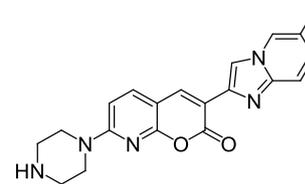
21



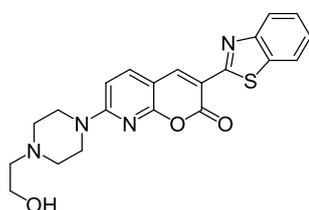
22



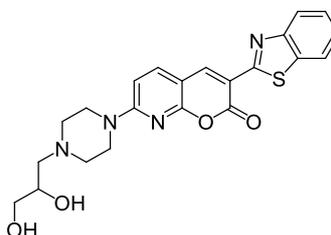
23



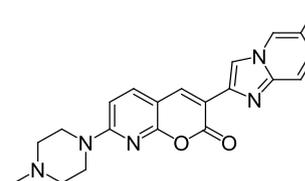
24



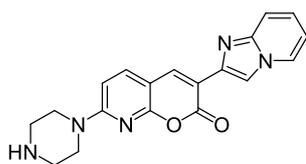
25



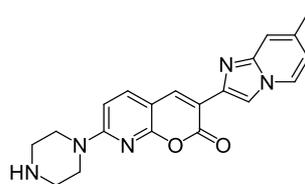
26



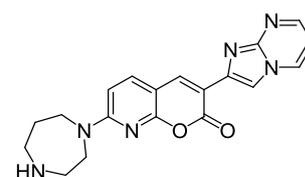
27



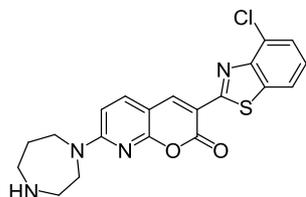
28



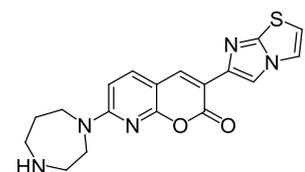
29



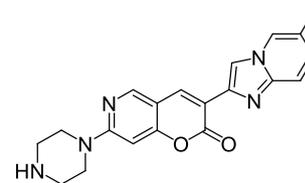
30



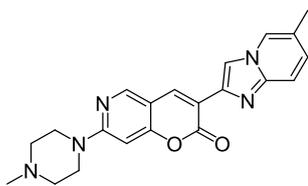
31



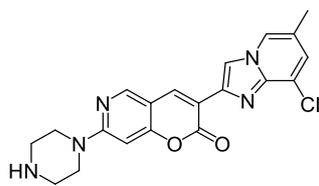
32



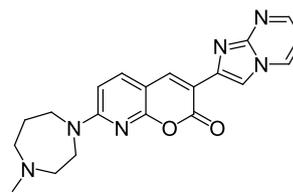
33



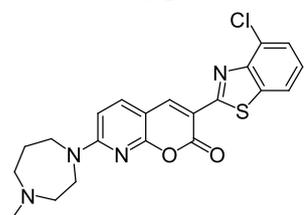
34



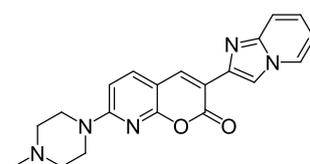
35



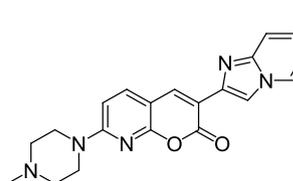
36



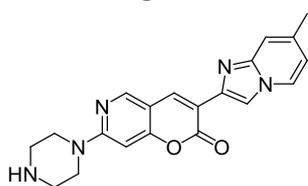
37



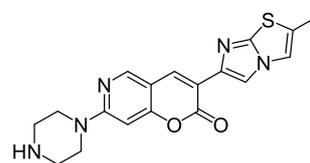
38



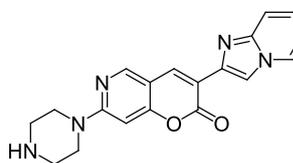
39



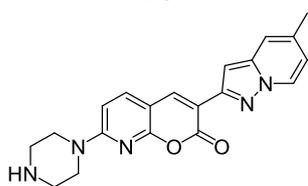
40



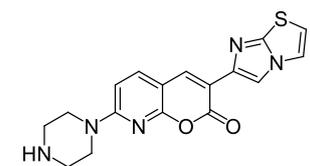
41



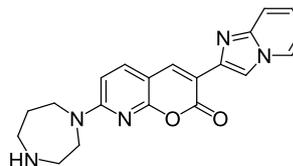
42



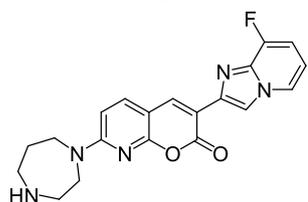
43



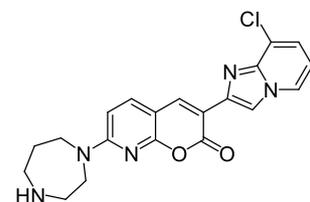
44



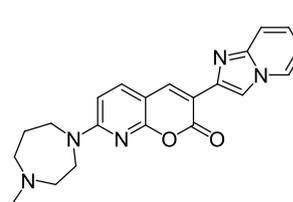
45



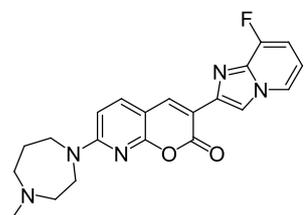
46



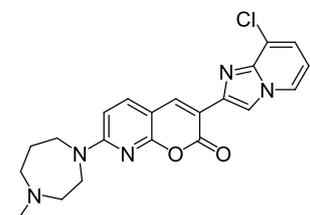
47



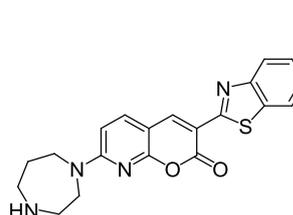
48



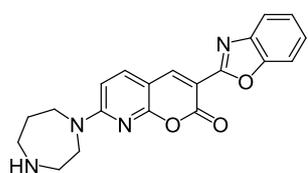
49



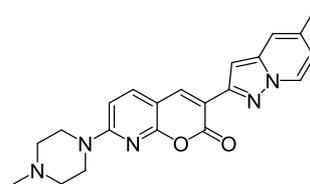
50



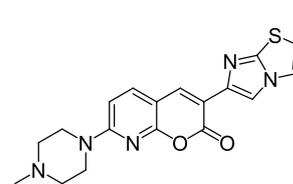
51



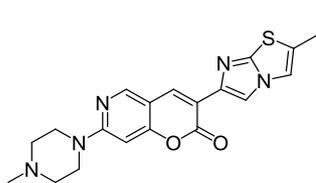
52



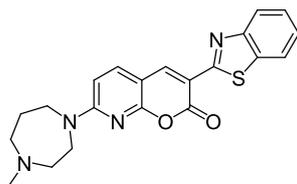
53



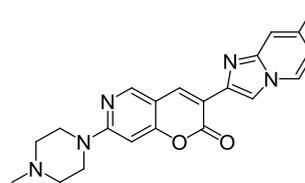
54



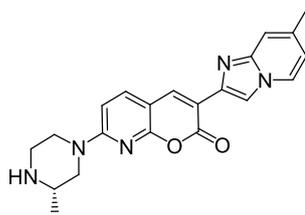
55



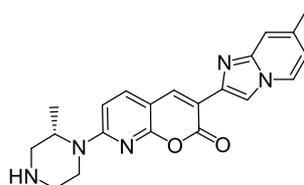
56



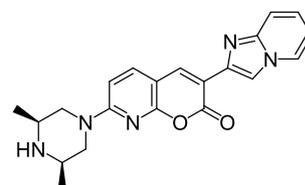
57



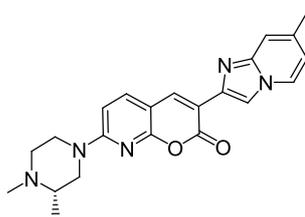
58



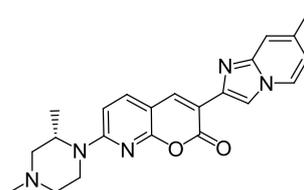
59



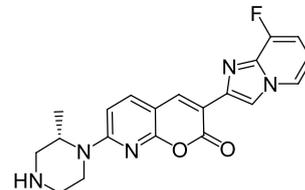
60



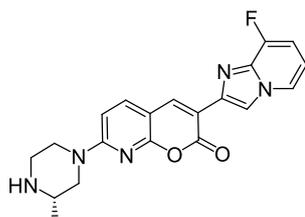
61



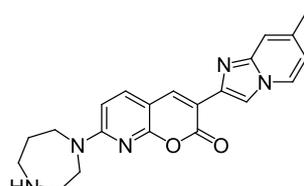
62



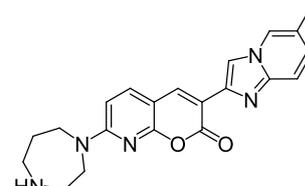
63



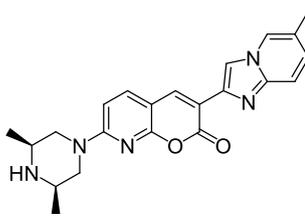
64



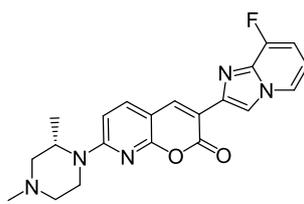
65



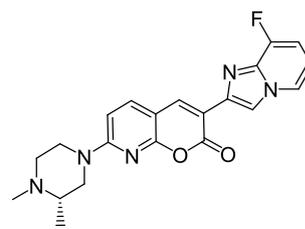
66



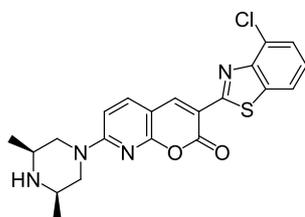
67



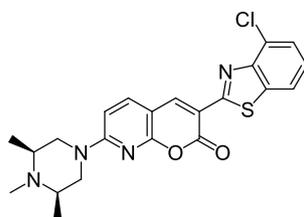
68



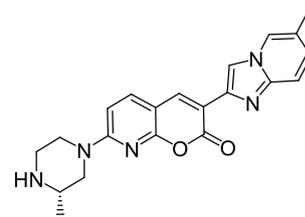
69



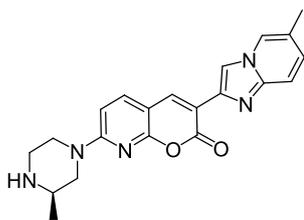
70



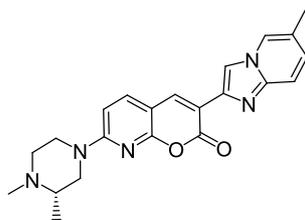
71



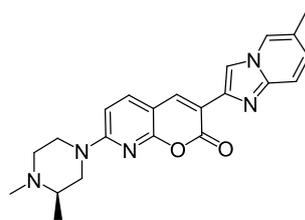
72



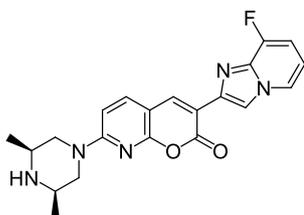
73



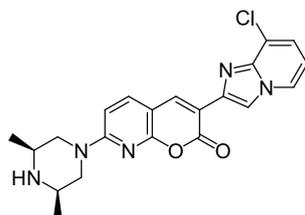
74



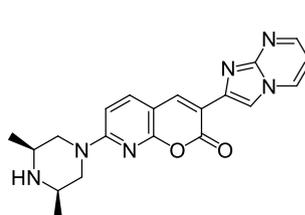
75



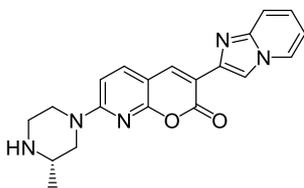
76



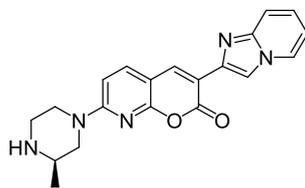
77



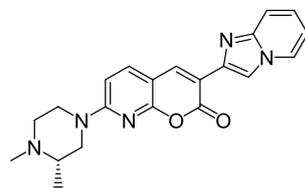
78



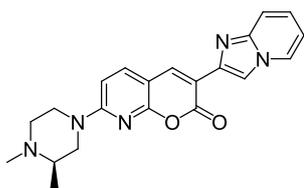
79



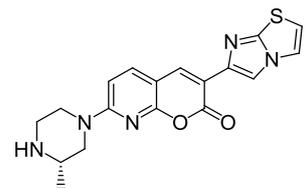
80



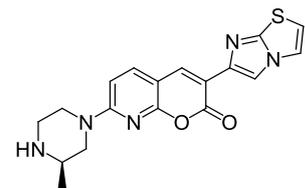
81



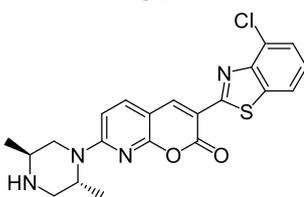
82



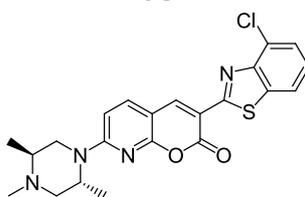
83



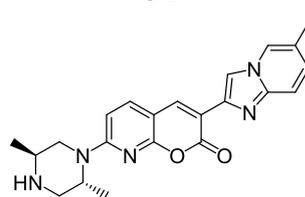
84



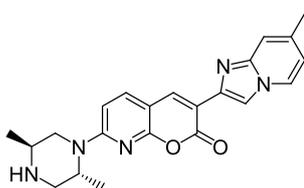
85



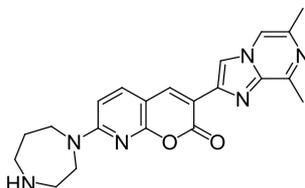
86



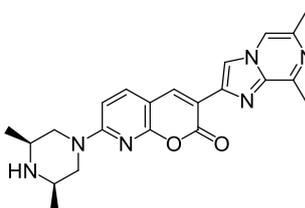
87



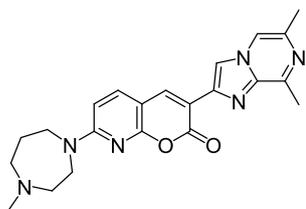
88



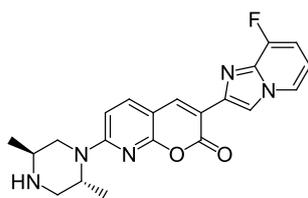
89



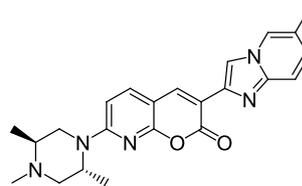
90



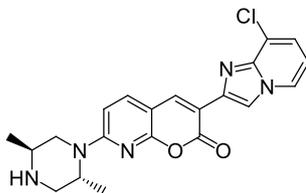
91



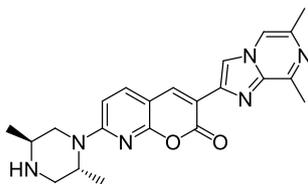
92



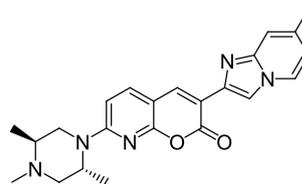
93



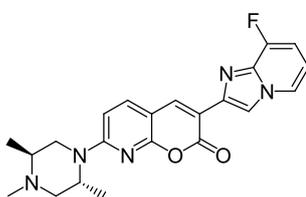
94



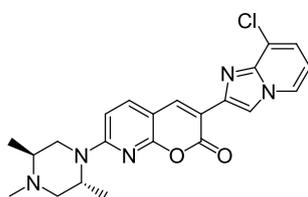
95



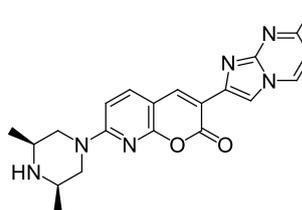
96



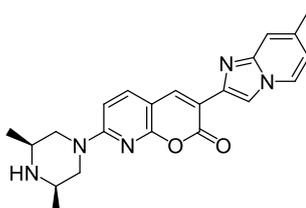
97



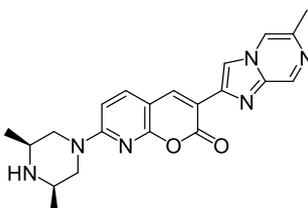
98



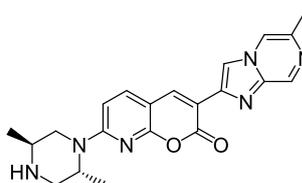
99



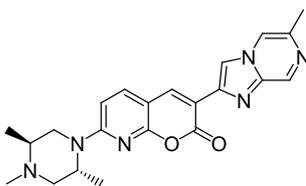
100



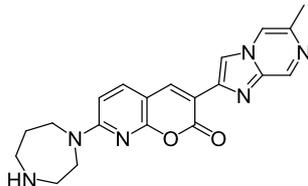
101



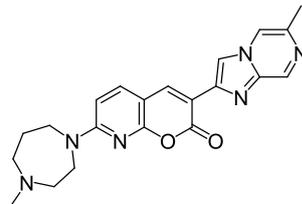
102



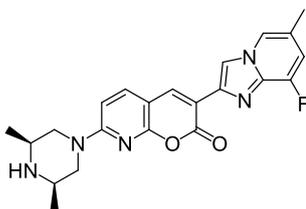
103



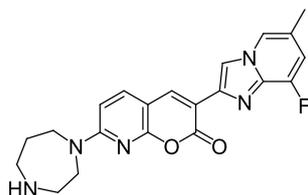
104



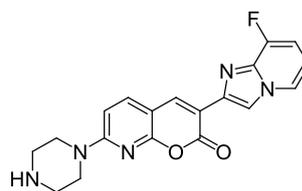
105



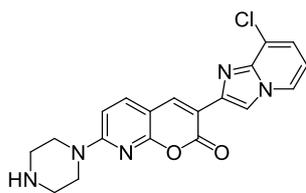
106



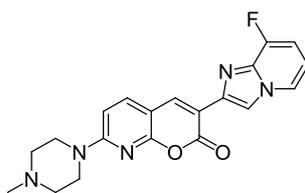
107



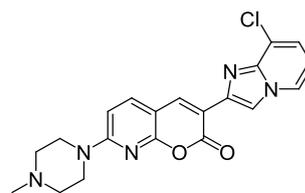
108



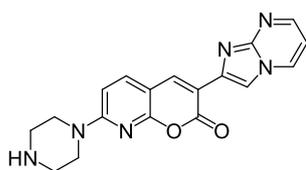
109



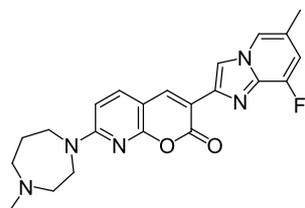
110



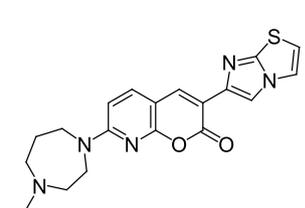
111



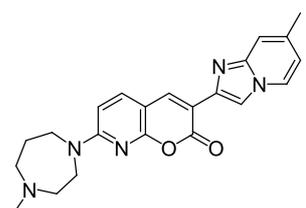
112



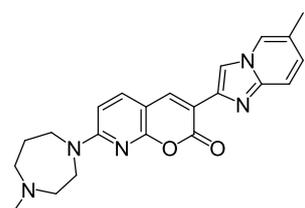
113



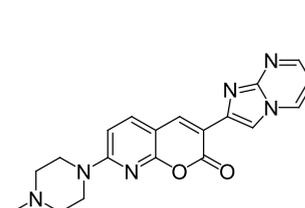
114



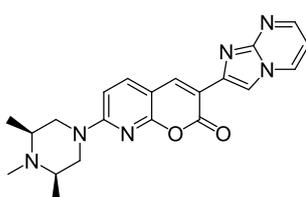
115



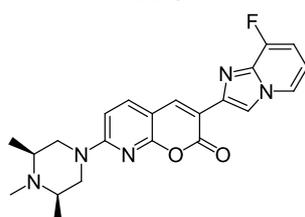
116



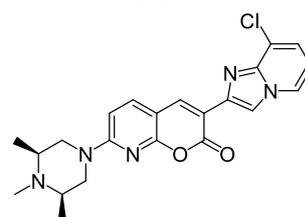
117



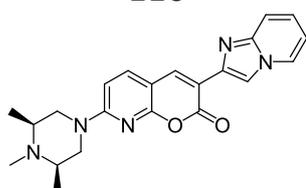
118



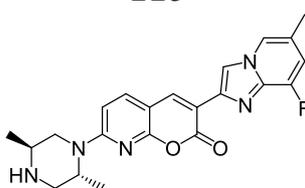
119



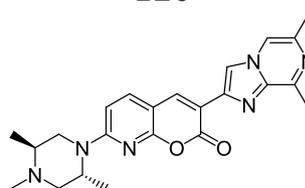
120



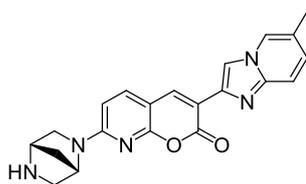
121



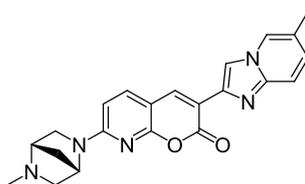
122



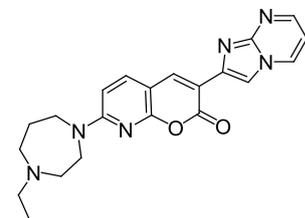
123



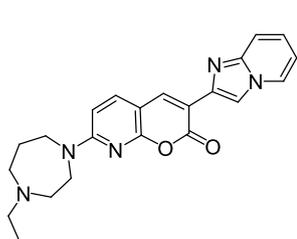
124



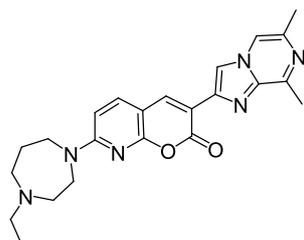
125



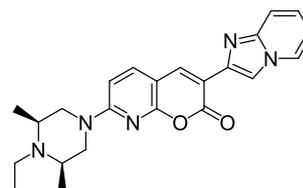
126



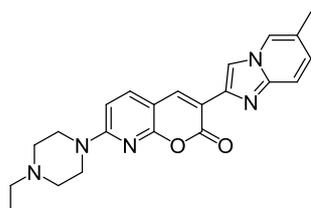
127



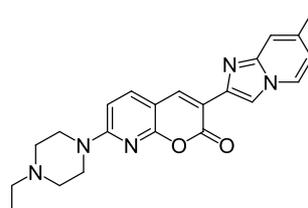
128



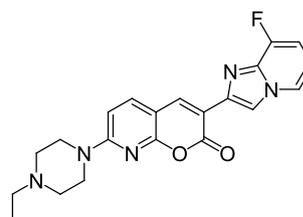
129



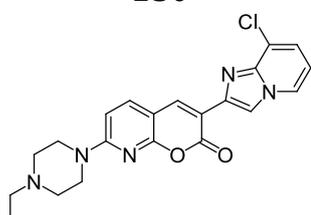
130



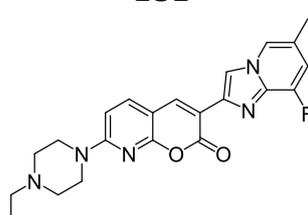
131



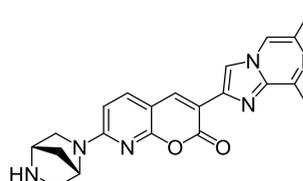
132



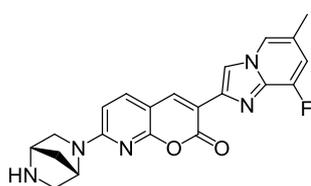
133



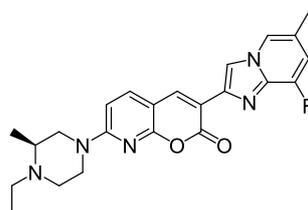
134



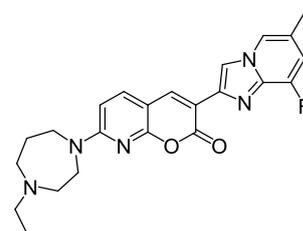
135



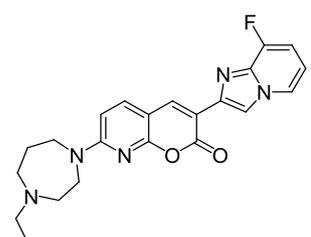
136



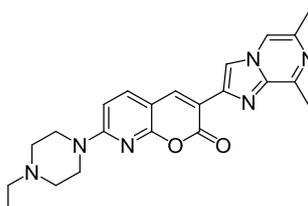
137



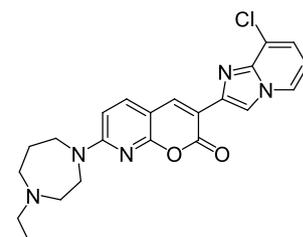
138



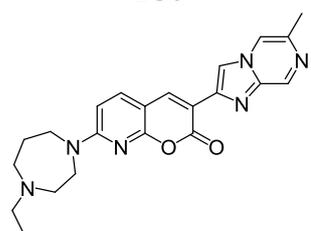
139



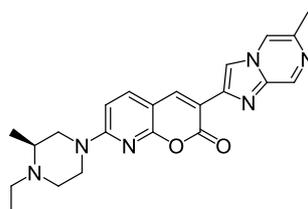
140



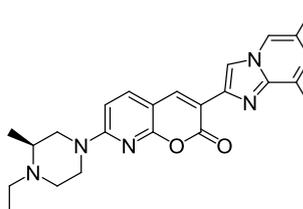
141



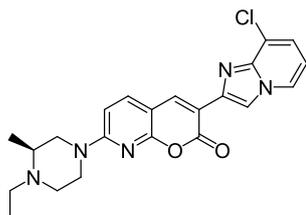
142



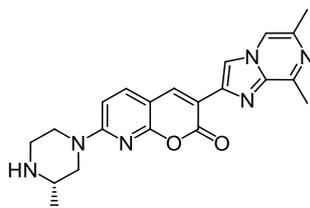
143



144



145, e



146

[00404] ou a forma do mesmo.

TERMINOLOGIA

[00405] Os termos químicos utilizados acima e ao longo da presente descrição, a menos que especificamente definido de outra forma, devem ser entendidos por um perito na arte como tendo os seguintes significados indicados.

[00406] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil" refere-se geralmente a radicais de hidrocarbonetos saturados tendo de um a oito átomos de carbono numa configuração de cadeia linear ou ramificada, incluindo, mas não limitado a, metil, etil, n-propil (também referido como propil ou propanil), isopropil, n-butil (também referido como butil ou butanil), isobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil (também referido como pentil ou pentanil), n-hexil (também referido como hexil ou hexanil), n-heptil (também referido como heptil ou heptanil), n-octil e semelhantes. Em algumas modalidades, C₁₋₈alquil inclui, mas não é limitado a, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquil e semelhantes. Um radical C₁₋₈alquil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00407] Como usado aqui, o termo "C₂₋₈alcenil" refere-se geralmente a radicais hidrocarboneto possuindo de dois a oito átomos de carbono, numa configuração de cadeia linear ou ramificada e uma ou mais ligações duplas carbono-carbono no

mesmo, incluindo, mas não limitado a parcialmente insaturado etenil (também referido como vinil), alil, propenil e semelhantes. Em algumas formas de realização, C₂₋₈alcenil inclui, mas não é limitado a, C₂₋₆alcenil, C₂₋₄alcenil e semelhantes. Um radical C₂₋₈alcenil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00408] Como usado aqui, o termo "C₂₋₈alquinil" refere-se geralmente a radicais hidrocarboneto possuindo de dois a oito átomos de carbono, numa configuração de cadeia linear ou ramificada e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono no mesmo, incluindo, mas não limitado parcialmente a, etenil insaturado, propinil, butinil e semelhantes. Em algumas modalidades, C₂₋₈alquinil inclui, mas não é limitado a, C₂₋₆alquinil, C₂₋₄alquinil e semelhantes. Um radical C₂₋₈alquinil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00409] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi" refere-se geralmente a radicais de hidrocarbonetos saturados tendo de um a oito átomos de carbono numa configuração de cadeia linear ou ramificada de fórmula geral: -O-C₁₋₈alquil, incluindo, mas não limitado a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi e semelhantes. Em algumas modalidades, C₁₋₈alcoxi inclui, mas não é limitado a, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₄alcoxi e semelhantes. Um radical C₁₋₈alcoxi é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00410] Como usado aqui, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil" refere-se geralmente a um radical hidrocarboneto monocíclico saturado ou parcialmente insaturado, bicíclico ou policíclico, incluindo, mas não limitado a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, ciclooctil, 1*H*-indanil, indenil, tetrahydro-naftalenil e semelhantes. Em algumas modalidades, C₃₋₁₄cicloalquil inclui, mas não é limitado a, C₃₋₈cicloalquil, C₅₋₈cicloalquil, C₃₋₁₀cicloalquil e semelhantes. Um radical C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00411] Tal como aqui utilizado, o termo "aril" refere-se geralmente a um radical com estrutura de anel de átomo de carbono aromático monocíclico, bicíclico ou policíclico, incluindo, mas não limitado a, fenil, naftil, antracênil, fluorenil, azulênil, fenantrenil e semelhantes. Um radical aril é opcionalmente substituído com espécies substituintes como as aqui descritas, quando permitido pelas valências disponíveis.

[00412] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril" refere-se geralmente a um átomo de carbono de estrutura em anel aromático monocíclico, bicíclico ou policíclico, em que um ou mais membros de anel de átomos de carbono foram substituídos, quando permitido pela estabilidade estrutural, com um ou mais heteroátomos, tais como um átomo O, S ou N, incluindo, mas não limitado a, furanil (também referido como furil), tienil (também referido como tiofenil), pirrolil, 2*H*-pirrolil, 3*H*-pirrolil, pirazolil, 1*H*-pirazolil, imidazolil, 1*H*-imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxazolil, 1,3-tiazolil, triazolil

(como 1*H*-1,2,3-triazolil e semelhantes), oxadiazolil (como 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil e semelhantes), tiadiazolil, tetrazolil (como 1*H*-tetrazolil, 2*H*-tetrazolil e semelhantes), piridinil (também referido como piridil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, indolil, 1*H*-indolil, indazolil, 1*H*-indazolil, 2*H*-indazolil, indolizinil, isoindolil, benzofuranil, benzotienil (também referido como benzotiofenil), benzoimidazolil, 1*H*-benzoimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil (também referido como 1,3-benzooxazolil), purinil, 9*H*-purinil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, 1,3-diazinil, 1,2-diazinil, 1,2-diazolil, 1,4-diazanaftalenil, acridinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinil, imidazo[1,2-*a*]pirimidinil, imidazo[1,2-*c*]pirimidinil, imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinil e semelhantes. Um radical heteroaril é opcionalmente substituído no anel de carbono ou nitrogenio com espécies substituintes como descrito aqui, onde permitido pelas valências disponíveis.

[00413] Tal como aqui utilizado, o termo "heterocíclico" refere-se geralmente a um radical de anel de átomo de carbono de estrutura monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado ou parcialmente insaturado, em que um ou mais membros de anel de átomos de carbono foram substituídos, quando permitido pela estabilidade estrutural, com um heteroátomo, tal como um átomo O, S ou N, incluindo, mas não limitados a, oxiranil, oxetanil, azetidil, tetrahidrdeuranil, pirrolinil, pirrolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, isoxazolinil, isoxazolidinil, isotiazolinil, isotiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, triazolinil, triazolidinil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tetrazolinil, tetrazolidinil, piranil, dihidro-2*H*-piranil, tiopiranil, 1,3-dioxanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-diazepanil, 1,3-benzodioxolil (também referido como benzo[*d*][1,3]dioxolil), 1,4-benzodioxanil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil (também referido como 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinil), hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,

octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil,
 octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 (4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 (4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona,
 octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil, 3-azabicciclo[3,1.0]hexil,
 (1*R*,5*S*)-3-azabicciclo[3,1.0]hexil, 8-azabicciclo[3,2.1]octil,
 (1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]octil,
 8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-enil,
 (1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3,2.1]oct-2-enil,
 9-azabicciclo[3,3.1]nonil, (1*R*,5*S*)-9-azabicciclo[3,3.1]nonil,
 2,5-diazabicciclo[2,2.1]heptil,
 (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2,2.1]heptil,
 2,5-diazabicciclo[2,2.2]octil, 3,8-diazabicciclo[3,2.1]octil,
 (1*R*,5*S*)-3,8-diazabicciclo[3,2.1]octil,
 1,4-diazabicciclo[3,2.2]nonil, azaspiro[3,3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3,3]heptil, 2,7-diazaspiro[3,5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3,5]nonil, 2,7-diazaspiro[4,4]nonil,
 6,9-diazaspiro[4,5]decil e semelhantes. Um radical
 heterocíclico é opcionalmente substituído com um membro do
 anel de carbono ou um átomo de nitrogênio com espécies
 substituintes como aqui descrito, onde permitido pelas
 valências disponíveis.

[00414] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00415] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00416] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00417] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00418] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00419] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil).

[00420] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00421] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00422] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil).

[00423] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-carbonil" se refere a um radical de Fórmula: -C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00424] Como usado aqui, o termo

"C₁₋₈alcoxi-carbonil-C₂₋₈alcenil" se refere a um radical de

Fórmula: -C₂₋₈alcenil-C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00425] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino" se

refere a um radical de Fórmula: -NH-C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00426] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-amino" se refere a

um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil.

[00427] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino" se refere

a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil)₂.

[00428] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil"

se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alcenil-NH-C₁₋₈alquil.

[00429] Como usado aqui, o termo

"(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil" se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alcenil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00430] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" se

refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00431] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi"

se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00432] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" se

refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00433] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil"

se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00434] Como usado aqui, o termo

"C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00435] Como usado aqui, o termo

"(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00436] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil)₂.

[00437] Como usado aqui, o termo "[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino" se refere a um radical de Fórmula: -N[C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂]₂.

[00438] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil).

[00439] Como usado aqui, o termo "[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil)amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂].

[00440] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil" se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alquinil-NH-C₁₋₈alquil.

[00441] Como usado aqui, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil" se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alquinil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00442] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-carbonil" se refere a um radical de Fórmula: -C(O)-C₁₋₈alquil.

[00443] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-carbonil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C(O)-C₁₋₈alquil.

[00444] Como usado aqui, o termo "C₁₋₈alquil-tio" se refere a um radical de Fórmula: -S-C₁₋₈alquil.

[00445] Como usado aqui, o termo "amino-C₂₋₈alcenil" se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alcenil-NH₂.

[00446] Como usado aqui, o termo "amino-C₁₋₈alcoxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH₂.

[00447] Como usado aqui, o termo "amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH₂.

[00448] Como usado aqui, o termo "amino-C₁₋₈alquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH₂.

[00449] Como usado aqui, o termo "(amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH₂)₂.

[00450] Como usado aqui, o termo "(amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-NH₂).

[00451] Como usado aqui, o termo "amino-C₂₋₈alquinil" se refere a um radical de Fórmula: -C₂₋₈alquinil-NH₂.

[00452] Como usado aqui, o termo "aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil" se refere a um radical de Fórmula: -C(O)-O-C₁₋₈alquil-aril.

[00453] Como usado aqui, o termo "aril-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-aril.

[00454] Como usado aqui, o termo "aril-C₁₋₈alquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-aril.

[00455] Como usado aqui, o termo "(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-aril)₂.

[00456] Como usado aqui, o termo "(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" se refere a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-aril).

[00457] Como usado aqui, o termo "aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-aril.

[00458] Como usado aqui, o termo "(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-aril)₂.

[00459] Como usado aqui, o termo "(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-aril).

[00460] Como usado aqui, o termo "aril-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-aril.

[00461] Como usado aqui, o termo "aril-amino-carbonil" se refere a um radical de Fórmula: -C(O)-NH-aril.

[00462] Como usado aqui, o termo "aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-O-SO₂-aril.

[00463] Como usado aqui, o termo "benzoxi-carbonil" se refere a um radical de Fórmula: -C(O)-O-CH₂-fenil.

[00464] Como usado aqui, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil" se refere a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00465] Como usado aqui, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-amino" se refere a um radical de Fórmula: -NH-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00466] Como usado aqui, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-oxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00467] Como usado aqui, o termo "halo" ou "halogênio" refere-se geralmente a um radical átomo de halogênio, incluindo flúor, cloro, bromo e iodo.

[00468] Como usado aqui, o termo "halo-C₁₋₈alcoxi" se refere a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-halo, em que C₁₋₈alquil é parcial ou completamente substituído com um ou mais grupos de átomos de halogênio quando permitido pelo valências disponíveis.

[00469] Como usado aqui, o termo "halo-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-halo, em que C₁₋₈alquil é alquil é parcial ou completamente substituído com um ou mais átomos de halogênio quando permitido pela valências disponíveis.

[00470] Como usado aqui, o termo "halo-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-halo.

[00471] Como usado aqui, o termo "(halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-halo).

[00472] Como usado aqui, o termo "(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-halo)₂.

[00473] Como usado aqui, o termo "heteroaril-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00474] Como usado aqui, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00475] Como usado aqui, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00476] Como usado aqui, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-heteroaril)₂.

[00477] Como usado aqui, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heteroaril).

[00478] Como usado aqui, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00479] Como usado aqui, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-heteroaril)₂.

[00480] Como usado aqui, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heteroaril).

[00481] Como usado aqui, o termo "heteroaril-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-heteroaril.

[00482] Como usado aqui, o termo "heterociclil-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00483] Como usado aqui, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00484] Como usado aqui, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00485] Como usado aqui, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-heterociclil)₂.

[00486] Como usado aqui, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heterociclil).

[00487] Como usado aqui, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00488] Como usado aqui, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-heterociclil)₂.

[00489] Como usado aqui, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heterociclil).

[00490] Como usado aqui, o termo "heterociclil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-heterociclil.

[00491] Como usado aqui, o termo "(heterociclil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (heterociclil).

[00492] Como usado aqui, o termo "heterociclil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-heterociclil.

[00493] Como usado aqui, o termo "heterociclil-carbonil" refere-se a um radical de Fórmula: $-C(O)\text{-heterociclil}$.

[00494] Como usado aqui, o termo "heterociclil-carbonil-oxi" refere-se a um radical de Fórmula: $-O-C(O)\text{-heterociclil}$.

[00495] Como usado aqui, o termo "heterociclil-oxi" refere-se a um radical de Fórmula: $-O\text{-heterociclil}$.

[00496] Como usado aqui, o termo "hidroxi" refere-se a um radical de Fórmula: $-OH$.

[00497] Como usado aqui, o termo "hidroxi- C_{1-8} alcoxi- C_{1-8} alquil" refere-se a um radical de Fórmula: $-C_{1-8}\text{alquil-O-C}_{1-8}\text{alquil-OH}$.

[00498] Como usado aqui, o termo "hidroxi- C_{1-8} alquil" refere-se a um radical de Fórmula: $-C_{1-8}\text{alquil-OH}$, em que C_{1-8} alquil é parcial ou completamente substituído com um ou mais radicais hidroxila quando permitido pelas valências disponíveis.

[00499] Como usado aqui, o termo "hidroxi- C_{1-8} alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: $-NH-C_{1-8}\text{alquil-OH}$.

[00500] Como usado aqui, o termo "(hidroxi- C_{1-8} alquil)₂-amino" refere-se a um radical de Fórmula: $-N(C_{1-8}\text{alquil-OH})_2$.

[00501] Como usado aqui, o termo "(hidroxi- C_{1-8} alquil) (C_{1-8} alquil)amino" refere-se a um radical de Fórmula: $-N(C_{1-8}\text{alquil}) (C_{1-8}\text{alquil-OH})$.

[00502] Como usado aqui, o termo "hidroxi- C_{1-8} alquil-amino- C_{1-8} alquil" refere-se a um radical de Fórmula: $-C_{1-8}\text{alquil-NH-C}_{1-8}\text{alquil-OH}$.

[00503] Como usado aqui, o termo "(hidroxi- C_{1-8} alquil)₂-amino- C_{1-8} alquil" refere-se a um radical de Fórmula: $-C_{1-8}\text{alquil-N}(C_{1-8}\text{alquil-OH})_2$.

[00504] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical de Fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH).

[00505] Como usado aqui, o termo

"hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00506] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00507] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical de Fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH).

[00508] Como usado aqui, o termo

"hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00509] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00510] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00511] Como usado aqui, o termo

"(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH).

[00512] Como usado aqui, o termo "[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂].

[00513] Como usado aqui, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical de Fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-OH).

[00514] Como usado aqui, o termo "[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical de Fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH)].

[00515] Tal como aqui utilizado, o termo "substituinte" significa as variáveis posicionais sobre os átomos de uma molécula de núcleo que estão ligados a um átomo de posição designada, substituindo um ou mais átomos de hidrogênio no átomo designado, desde que o átomo de ligação não deve exceder a valência disponível ou valências comuns, tal que a substituição resulte num composto estável. Por conseguinte, as combinações de substituintes e/ou variáveis são apenas permitidas se essas combinações resultarem em compostos estáveis. Também deve ser notado que qualquer átomo de carbono, bem como com um heteroátomo de nível de valência que pareça ser satisfeita como descrito ou mostrado aqui é assumido como tendo um número suficiente de átomo (s) de hidrogênio para satisfazer as valências descritas ou mostradas.

[00516] Para os efeitos da presente descrição, em que um ou mais substituintes variáveis para um composto de Fórmula geral (I) englobam as funcionalidades incorporadas num composto de Fórmula (I), cada funcionalidade aparecendo em qualquer local no interior do composto descrito pode ser selecionado de forma

independente, e quanto apropriado, de forma independente e/ou opcionalmente substituído.

[00517] Tal como aqui utilizados, os termos "independentemente selecionados", ou "cada um selecionado" refere-se a variáveis funcionais em uma lista substituinte que pode estar ligada mais do que uma vez na estrutura de uma molécula de núcleo, em que o padrão de substituição em cada ocorrência é independente do padrão em qualquer outra ocorrência. Além disso, o uso de um substituinte genérico sobre uma estrutura de base para um composto aqui apresentado é entendido para incluir a substituição do substituinte genérico com espécies substituintes que estão incluídos dentro do gênero particular, por exemplo, aril pode ser substituído independentemente com fenil ou naftalenil (também referido como naftil) e outros semelhantes, de tal modo que o composto resultante se destine a ser incluído dentro do âmbito dos compostos aqui descritos.

[00518] Tal como aqui utilizado, o termo "cada exemplo de" quando utilizado em uma frase como "...aril, aril-C₁₋₈alquil, heterociclil e heterociclil-C₁₋₈alquil, em que cada um de aril e heterociclil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes..." destina-se a incluir a substituição opcional, independente em cada um dos anéis aril e heterociclil e nas porções aril e heterociclil de aril-C₁₋₈alquil e heterociclil-C₁₋₈alquil.

[00519] Tal como aqui utilizado, o termo "opcionalmente substituído" significa que os substituintes variáveis especificados, os grupos, radicais ou unidades representam o âmbito do gênero e podem ser escolhidos de forma independente, conforme necessário para substituir um ou mais átomos de

hidrogênio no átomo designado de fixação de uma molécula de núcleo.

[00520] Tal como aqui utilizados, os termos "composto estável" ou "estrutura estável" significa um composto que é suficientemente robusto para ser isolado para um grau de pureza útil a partir de uma mistura de reação e suas formulações num agente terapêutico eficaz.

[00521] Nomes compostos aqui apresentados foram obtidos utilizando o software ACD Labs Index Name fornecido por ACD Labs e/ou software ChemDraw Ultra fornecidos pelo CambridgeSoft ®. Quando o nome do composto aqui revelado em conflito com a estrutura descrita, a estrutura mostrada vai substituir o uso do nome para definir o composto pretendido. Nomenclatura para os radicais substituintes aqui definidos pode diferir ligeiramente o nome químico do qual eles são derivados; um perito na arte irá reconhecer que a definição do substituinte radical destina-se a incluir o radical como encontrado no nome químico.

[00522] O termo "NMS" a menos que especificado de outra maneira, refere-se ao gene NMS1 humano, DNA ou RNA, e/ou gene NMS2 humano, DNA ou RNA. Em uma modalidade específica, o termo "NMS1" se refere a um gene NMS1 humano, DNA ou RNA. Em outra modalidade específica, o termo "NMS2" se refere ao gene humano NMS2, DNA ou RNA.

[00523] As sequências de ácidos nucleicos para os genes NMS1 e NMS2 humanos são conhecidas na arte. Para sequências de ácidos nucleicos de NMS1 humano, *ver, por exemplo*, GenBank Accession Nos. DQ894095, NM-000344, NM-022874, e BC062723. Para sequências de ácidos nucleicos de NMS2, *ver, por exemplo*, NM-

022875, NM-022876, NM-022877, NM-017411, DQ894734 (Life Technologies, Inc. (formerlly Invitrogen), Carlsbad, Calif.), BC000908, BC070242, CR595484, CR598529, CR609539, U21914, e BC015308.

[00524] O gene NMS1 pode ser encontrado na cadeia para a frente do cromossoma humano 5 a partir de aproximadamente 70.220,768 para aproximadamente o nucleotídeo 70.249,769. As localizações aproximadas de exons 6, 7 e 8 e introns 6 e 7 de NMS1 no cromossoma humano 5 são como se segue:

[00525] 70.241,893 a 70.242,003 exon 6;

[00526] 70.242,004 a 70.247,767 intron 6;

[00527] 70.247,768 a 70.247,821 exon 7;

[00528] 70.247,822 a 70.248,265 intron 7; e,

[00529] 70.248,266 a 70.248,839 exon 8.

[00530] O gene NMS2 pode ser encontrado na cadeia para a frente do cromossoma humano 5 a partir de cerca de nucleotídeo 69.345,350 a cerca de nucleotídeo 69374349.

[00531] As localizações aproximadas de exons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de NMS2 no cromossomo humano 5 são as seguintes:

[00532] 69.366,468 a 69.366,578 exon 6;

[00533] 69.366,579 a 69.372,347 intron 6;

[00534] 69.372,348 a 69.372,401 exon 7;

[00535] 69.372,402 a 69.372,845 intron 7; e,

[00536] 69.372,846 a 69.373,419 exon 8.

[00537] Em modalidades específicas, as sequências de nucleotídeos delineadas acima para exons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de NMS1 são usadas nos constructos de minigene NMS1 de ácidos nucleicos aqui descritos. Em outras formas de realização específicas, as sequências de nucleotídeos dos

exons 6, 7 e 8 e introns 6 e 7 de NMS2 nos exemplos aqui proporcionados são utilizadas nos constructos do minigene NMS2 de ácido nucleico aqui descrito.

[00538] O termo ou "proteína NMS," "NMS", a menos que especificado de outra maneira, refere-se a uma proteína humana NMS que contém os resíduos de aminoácidos codificados por exons 1 a 7 do gene NMS1 e/ou gene NMS2. Numa forma de realização específica, a proteína NMS é estável e funcional *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos peritos na arte. Numa outra forma de realização específica, a proteína é a proteína NMS de comprimento completo codificada pelo gene NMS1 humano e/ou o gene NMS2. Numa outra forma de realização específica, a proteína NMS tem a sequência de aminoácidos encontrada no GenBank Accession No. NP_000335, AAC50473,1, AAA66242,1, ou NP_059107.

[00539] Tal como aqui utilizado, o termo "aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2" e termos análogos, a menos que especificado de outra maneira, refere-se à inclusão da sequência intacta completa, não truncada de exon 7 de NMS2 em mRNA maduro que é transcrito a partir do gene NMS2 (ou seja, resultando na produção de NMS2 completo de mRNA) *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por meio de métodos conhecidos de um perito na arte, níveis tais que o aumento de proteína NMS é produzido a partir do gene NMS2 *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que o aumento da expressão da proteína NMS estável e funcional é produzido a partir do gene NMS2 *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que a

expressão da proteína de fusão codificada pelo minigene é aumentada *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que a expressão da proteína NMS produzida a partir do gene NMS2 num sujeito (por exemplo, um modelo animal para a SMA ou um paciente humano ou um paciente SMA) com necessidade disso é aumentada.

[00540] Tal como aqui utilizado, o termo "aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1" e termos análogos, a menos que especificado de outra maneira, refere-se à inclusão da sequência intacta completa, não truncada de exon 7 de NMS1 em mRNA maduro que é transcrito a partir do gene NMS1 (ou seja, resultando na produção de NMS1 completo de mRNA) *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por meio de métodos conhecidos de um perito na arte, níveis tais que o aumento de proteína NMS é produzido a partir do gene NMS1 *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que o aumento da expressão da proteína NMS estável e funcional é produzido a partir do gene NMS1 *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que a expressão da proteína de fusão codificada pelo minigene é aumentada *in vitro* e/ou *in vivo*, como avaliado por métodos conhecidos dos especialistas na arte; ou, que a expressão da proteína NMS produzida a partir do gene NMS1 num sujeito (por exemplo, um modelo animal para a SMA ou um paciente humano) em necessidade do mesmo é aumentada.

[00541] Tal como aqui utilizado, o termo "alteração substancial", no contexto da quantidade de RNAm significa que a quantidade de mRNA não muda numa quantidade estatisticamente

significativa, *por exemplo*, um valor p inferior a um valor selecionado de 0,1, 0,05, 0,01, 0.005, 0.001, 0.0005, 0.0001, 0.00005 e 0.00001.

[00542] Como usado aqui, os termos "sujeito" e "paciente" são usados indistintamente para referir-se a um animal ou qualquer organismo vivo que tem a sensação e o poder do movimento voluntário, e que requer, para sua existência, oxigênio e alimentos orgânicos. Exemplos não restritivos incluem membros da espécie humana, eqüinos, suínos, bovinos, ratos, murinos, caninos e felinos. Em algumas formas de realização, o sujeito é um mamífero ou um animal vertebrado de sangue quente. Em certas formas de realização, o indivíduo é um animal não-humano. Em concretizações específicas, o sujeito é um ser humano. Numa forma de realização específica, o sujeito é um paciente humano com SMA.

[00543] Como usado aqui, o termo "humano idoso" refere-se a um ser humano de 65 anos ou mais velho.

[00544] Como usado aqui, o termo "humano adulto" refere-se a um ser humano, que tem 18 anos ou mais de idade.

[00545] Como usado aqui, o termo "humano criança" refere-se a um ser humano que é de 1 ano a 18 anos de idade.

[00546] Como usado aqui, o termo "humano lactente" refere-se a um recém-nascido com 1 ano de idade anos humano.

[00547] Conforme aqui utilizado, o termo "criança humana" refere-se a um ser humano que é de 1 a 3 anos de idade.

FORMAS DE COMPOSTOS

Como usado aqui, o termos "um composto de Fórmula (II)", "um composto de Fórmula (IIa)", "um composto de Fórmula (IIa1)", "um composto de Fórmula (IIa2)", "um composto de Fórmula

(III)", "um composto de Fórmula (IIIa)", "um composto de Fórmula (IIIa1)", "um composto de Fórmula (IIIa2)", "um composto de Fórmula (IV)", "um composto de Fórmula (IVa)", "um composto de Fórmula (IVa1)", "um composto de Fórmula (IVa2)", "um composto de Fórmula (V)", "um composto de Fórmula (Va)", "um composto de Fórmula (Va1)", "um composto de Fórmula (Va2)", "um composto de Fórmula (VI)", "um composto de Fórmula (VIa)", "um composto de Fórmula (VIa1)", "um composto de Fórmula (VIa2)", "um composto de Fórmula (VII)", "um composto de Fórmula (VIIa)", "um composto de Fórmula (VIIa1)", "um composto de Fórmula (VIIa2)", "um composto de Fórmula (VIII)", "um composto de Fórmula (VIIIa)", "um composto de Fórmula (VIIIa1)", "um composto de Fórmula (VIIIa2)", "um composto de Fórmula (IX)", "um composto de Fórmula (IXa)", "um composto de Fórmula (IXa1)", "um composto de Fórmula (IXa2)", "um composto de Fórmula (X)", "um composto de Fórmula (Xa)", "um composto de Fórmula (Xa1)", "um composto de Fórmula (Xa2)", "um composto de Fórmula (XI)", "um composto de Fórmula (XIa)", "um composto de Fórmula (XIa1)" e "um composto de Fórmula (XIa2)" referem-se cada um a subgêneros do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00548] Em vez de formas de realização de repetição para os vários subgrupos de composto de Fórmula (I), em certas formas de realização, o termo "um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua" é usado para referir-se a globalidade de um composto de Fórmula (II) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (II-A) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIA2) ou uma forma sua, um composto de fórmula geral (III) ou uma forma do mesmo,

um composto de Fórmula (III-A) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIA1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIA2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IV) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IV-A) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IVa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IVa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (V) ou uma forma sua, um composto de fórmula (Va) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VA1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Va2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VI) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VI) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa2) ou uma forma sua, um composto de fórmula (VII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIII) ou uma forma sua, um composto de fórmula (VIII-A) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IX) ou uma forma sua, um composto de fórmula geral (IXa) ou uma forma deste, um composto de Fórmula (IXa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (X) ou uma forma sua, um composto de fórmula geral (Xa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (xa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XA2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XI) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XI) ou uma forma sua, um Composto de Fórmula (XIa1) ou uma forma do mesmo ou um composto de Fórmula (XIa2) ou uma forma sua, quer separadamente ou em conjunto.

[00549] Assim, formas de realização e as referências a "um composto de Fórmula (I)" destinam-se a ser inclusivas de compostos de Fórmula (II), Fórmula (II-A), Fórmula (IIa1), Fórmula (IIA2), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIA1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IV), Fórmula (IV-A), Fórmula (IVa1), Fórmula (IVa2), Fórmula (V), Fórmula (Va), Fórmula (Va1), Fórmula (Va2), Fórmula (VI), fórmula (VI-A), Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VII), Fórmula (VII-A), Fórmula (VIIa1), Fórmula (VIIa2), Fórmula (VIII), Fórmula (VIII-A), Fórmula (VIIIa1), Fórmula (VIIIa2), Fórmula (IX), Fórmula (IX-A), Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (X), Fórmula (Xa), Fórmula (Xa1), Fórmula (Xa2), Fórmula (XI), Fórmula (XI), Fórmula (XIa1) e Fórmula (XIa2).

[00550] Tal como aqui utilizado, o termo "forma" significa um composto de Fórmula (I) selecionado a partir de um ácido livre, base livre, sal, isotopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero, ou seu tautômero.

[00551] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um selecionado a partir de um sal, isotopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero.

[00552] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um selecionado a partir de um ácido livre, isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero.

[00553] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um selecionado de uma base livre, isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero.

[00554] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um ácido livre, base livre ou um seu sal.

[00555] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um isótopo destes.

[00556] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um estereoisômero, racemato, enantiômero ou diastereômero destes.

[00557] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um seu tautômero.

[00558] Em certas formas de realização aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é uma forma farmacologicamente aceitável.

[00559] Em certas formas de realização aqui descritas, o composto de Fórmula (I) ou uma sua forma, é isolada para utilização.

[00560] Tal como aqui utilizado, o termo "isolado" significa que o estado físico de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, depois de ter sido isolada e/ou purificada a partir de um processo de síntese (por exemplo, a partir de uma mistura de reação) ou fonte natural ou a sua combinação de acordo com um processo ou processos aqui descritos ou que são bem conhecidos dos peritos na arte (por exemplo, cromatografia, recristalização e outros semelhantes) com uma pureza suficiente para ser caracterizável por técnicas analíticas padrão, descritas no presente documento ou bem conhecidas pelo especialista na técnica de isolamento ou de purificação.

[00561] Tal como aqui utilizado, o termo "protegido" significa que um grupo funcional num composto de Fórmula (I) é de uma

forma modificada para evitar reações colaterais indesejáveis no local protegido quando o composto é submetido a uma reação. Os grupos protetores adequados serão reconhecidos pelos peritos na matéria, bem como por referência a livros de texto padrão tais como, por exemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nova Iorque.

[00562] Os pró-fármacos de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, estão também aqui contemplados.

[00563] Tal como aqui utilizado, o termo "pró-fármaco" significa que um grupo funcional num composto de Fórmula (I) está na forma de um (por exemplo, atuando como um precursor de droga ativa ou inativa) que é transformado *in vivo* para produzir uma forma ativa ou mais ativa do Composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por metabólica e/ou não - processos químicos metabólicos), tais como, por exemplo, por hidrólise e/ou metabolismo no sangue, fígado e/ou em outros órgãos e tecidos. Uma discussão do uso de pró-drogas é proporcionada por VJ. Stella, *et. al*, "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges e Rewards", American Association de Pharmaceutical Scientists e Springer Press, 2007.

[00564] Em um exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, contém um grupo funcional ácido carboxílico, uma pró-droga pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido com um grupo funcional tal como um grupo alquila e semelhantes. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, contém um grupo funcional álcool, uma pró-droga pode ser formada pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um

grupo funcional tal como um grupo alquila ou carbonilo e o substituído como. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, contém um grupo funcional amina, uma pró-droga pode ser formada pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de amina com um grupo funcional, tais como alquila ou carbonila substituído. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, contém um substituinte de hidrogênio, uma pró-droga pode ser formada pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio, com um substituinte alquila.

[00565] Pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) ou uma forma destes incluem aqueles compostos substituídos com um ou mais dos seguintes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de ácido amino, ésteres de fosfonato de alquila, ésteres ou mono, di ou trifosfato substituintes se for o caso. Tal como aqui descrito, entende-se por uma pessoa com conhecimentos correntes na técnica que um ou mais de tais substituintes pode ser utilizado para proporcionar um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para o uso como um pró-fármaco.

[00566] Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais, os quais se destinam a ser incluídos no âmbito desta descrição. A referência a um composto de Fórmula (I) aqui é entendida para incluir a referência a seus sais, a menos que indicado de outra forma. O termo "sal (is)", tal como aqui utilizado, designa os sais formados com ácidos inorgânicos e/ou ácidos orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de Fórmula (I) contém um grupo básico, tal como, mas não se

limitando a uma piridina ou imidazol, e uma unidade ácida, tal como, mas não limitada a um ácido carboxílico, zwitterion ("sais internos") podem ser formados e estão incluídos no termo "sal (is)", tal como aqui utilizado.

[00567] O termo "sal farmacologicamente aceitável (s)", tal como aqui utilizado, significa que os sais dos compostos aqui descritos que são seguros e eficazes (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) para uso em mamíferos, e que possuem atividade biológica, embora outros sais também sejam úteis. Os sais dos compostos de Fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, ou estequiométrica, num meio tal como um em que o sal precipita ou num meio aquoso seguido de liofilização.

[00568] Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem um ou mais sais de grupos ácidos ou básicos presentes nos compostos aqui descritos. As concretizações de sais de adição de ácido incluem, mas não estão limitados a, um acetato, diacetato, fosfato ácido, ascorbato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, bitartarato, borato, butirato, cloreto, citrato, canforato, canforsulfonato, etanossulfonato, formato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucoronato, glutamato, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, tricloridrato, iodidrato, isonicotinato, lactato, maleato, metanossulfonato, naftalenossulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato (também conhecido como tosilato), trifluoroacetato, sal do ácido

trifluoroacético e outros semelhantes. Um ou mais enquadramentos de sais de adição de ácidos incluem cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, tricloridrato, acetato, diacetato, trifluoroacetato, sal do ácido trifluoroacético e outros semelhantes. Mais formas de realização particulares incluem um cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, trifluoroacetato, sal do ácido trifluoroacético e outros semelhantes.

[00569] Além disso, os ácidos que são geralmente considerados apropriados para a formação de sais farmacologicamente úteis de compostos farmacêuticos básicos são discutidos, por exemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook de Pharmaceutical Salts. Properties, Selection e Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal de Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. de Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Eerson *et al*, *The Practice de Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New Youk; e in *The Ouange Book* (ver, website Food & Drug Administration, Washington, DC). Estas divulgações são aqui incorporadas por referência.

[00570] Os sais básicos adequados incluem, mas não estão limitados a, alumínio, amônio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e sais de dietanolamina. Certos compostos aqui descritos podem também formar sais farmacologicamente aceitáveis com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como, mas não limitados a, diciclohexilaminas, aminas terc-butilo e semelhantes, e com diversos aminoácidos, tais como, mas não limitados a arginina, lisina e semelhantes. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de alquila

inferior (por exemplo, acetato de metil, cloretos, e butil, brometos e iodetos), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetil, dietil, e dibutil), halogenetos de cadeia longa (por exemplo, decil, lauril e cloretos, e estearil, brometos e iodetos), haletos de aralquila (por exemplo, brometos de benzil e fenetil), e outros.

[00571] Todos esses sais de ácido e sais de base destinam-se a ser sais farmacologicamente aceitáveis dentro do âmbito da presente descrição e todos esses sais de ácidos e de bases são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para os fins aqui descritos.

[00572] Os compostos de Fórmula I e as suas formas podem ainda existir na forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas estão aqui contempladas como parte da presente descrição.

[00573] Os compostos de Fórmula (I) podem conter centros assimétricos ou quirais e, por conseguinte, podem existir em diferentes formas estereoisoméricas. A presente descrição destina-se a incluir todas as formas estereoisoméricas dos compostos de Fórmula (I), bem como as suas misturas, incluindo misturas racêmicas.

[00574] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem incluir um ou mais centros quirais, e, como tal, podem existir como misturas racêmicas (R/S) ou como enantiômeros substancialmente puros e diastereoisômeros. Os compostos podem também existir como enantiômeros substancialmente puros (R) ou (S) (quando um centro quiral se encontra presente). Num enquadramento, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos são (S) individuais e podem existir como composições de enantiômeros puros que compreendem substancialmente apenas o

isômero (*S*). Noutro enquadramento, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos são isômeros (*R*) e podem existir como composições de enantiômeros puros que compreendem substancialmente apenas o isômero (*R*). Como um perito na arte irá reconhecer, quando mais que um centro quiral estiver presente, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem também incluir porções descritas como isômero (*R, R*), (*R, S*), (*S, R*) ou (*S, S*), conforme definido pelas Recomendações de Nomenclatura IUPAC.

[00575] Tal como aqui utilizado, o termo "substancialmente puro" refere-se a compostos que consistem substancialmente de um único isômero numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95 %, em montante igual ou superior a 98%, em montante igual ou superior a 99%, ou em um montante igual a 100% do isômero único.

[00576] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I) é um enantiômero substancialmente puro (*S*) presente numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95%, em montante igual ou superior a 98%, em montante igual ou superior a 99%, ou em um montante igual a 100%.

[00577] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I) é um enantiômero substancialmente puro (*R*) presente numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95%, em montante igual ou superior a 98%, em montante igual ou superior a 99%, ou em um montante igual a 100%.

[00578] Tal como aqui utilizado, um "racemato" é qualquer mistura de formas isométricas que não são "enantiomericamente puras", incluindo as misturas, tais como, sem limitação, numa proporção de cerca de 50/50, 60/40 aproximadamente, cerca de 70/30, aproximadamente 80/20, 85/15 ou cerca de cerca de 90/10.

[00579] Além disso, a presente descrição abrange todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se um composto de fórmula geral (I) incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto os isômeros cis e trans, bem como misturas, estão abrangidos no âmbito da descrição aqui.

[00580] As misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereoisômeros individuais na base das suas diferenças físico-químicas por métodos bem conhecidos dos peritos na arte, tais como, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiômeros podem ser separados através da utilização de coluna de HPLC quiral ou por outros métodos cromatográficos conhecidos dos peritos na arte.

[00581] Os enantiômeros podem também ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, tal quiral auxiliar como um álcool quiral ou cloreto de ído de Mosher), separando os diastereoisômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereoisômeros nos enantiômeros puros correspondentes. Além disso, alguns dos compostos de Fórmula (I) podem ser atropisômeros (eg, biarilos substituídos) e são considerados como parte da presente descrição.

[00582] Todas as formas de estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros ópticos, isômeros de posição e semelhantes) dos presentes compostos (incluindo os seus sais, solvatos e pró-fármacos ésteres e pró-fármacos dos mesmos) transformadas que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, formas diastereoméricas e formas regioisoméricas estão contempladas no âmbito da presente descrição. Por exemplo, se um composto de fórmula geral (I) incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto os isômeros cis e trans, bem como suas misturas, estão abrangidos no âmbito da presente descrição. Além disso, por exemplo, todas as formas tautoméricas dos compostos ceto-enol e imina-enamina estão incluídos na presente descrição. Os estereoisômeros individuais dos compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem estar presentes numa mistura racêmica, tal como descrito supra.

[00583] O uso dos termos "sal", "pró-fármaco" e "pró-droga transformada" destinam-se a aplicar-se igualmente aos sais, pró-drogas e pró-fármacos de todos os isótopos transformados contemplados, estereoisômeros, racematos ou tautômeros dos compostos.

[00584] O termo "isótopo" refere-se a compostos isotopicamente enriquecidos, que são idênticos aos aqui citados, exceto no fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado em natureza.

Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos descritos na presente invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} e Cl^{36} , respectivamente, cada uma das quais está também dentro do âmbito desta descrição.

[00585] Certos compostos isotopicamente enriquecidos aqui descritos (por exemplo, aqueles marcado com H^3 e C^{14}) são úteis para o composto e/ou ensaios de distribuição de tecido de substrato. Os isótopos tritiados (*i.e.*, H^3) e carbono-14 (*i.e.*, C^{14}) são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como o deutério (isto é, "deutério enriquecido") pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumento na meia-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzida) e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente enriquecidos de fórmula geral (I) podem geralmente ser preparados utilizando procedimentos conhecidos para pessoas com conhecimentos normais na arte, substituindo um reagente isotopicamente enriquecido apropriado para um reagente não isotopicamente enriquecido.

[00586] Quando os compostos são enriquecidos com deutério, a proporção de deutério-a-hidrogênio nos átomos deuterados da molécula excede substancialmente a proporção de ocorrência natural de deutério-a-hidrogênio.

[00587] Uma forma de realização aqui descrita, pode incluir uma forma de isótopo do composto de Fórmula (I), em que o isótopo

é substituído em um ou mais membros de átomos do composto de Fórmula (I) com um ou mais átomos de deutério em vez de um ou mais átomos de hidrogênio.

[00588] Uma forma de realização aqui descrita, pode incluir um composto de Fórmula (I) e as suas formas, em que um átomo de carbono pode ter de 1 a 3 átomos de hidrogênio, opcionalmente substituído por deutério.

[00589] Um ou mais compostos aqui descritos podem existir em formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e semelhantes, e a descrição feita aqui pretende abranger ambas as formas solvatadas e não solvatadas.

[00590] Tal como aqui utilizado, o termo "solvato" significa uma associação física de um composto aqui descrito com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve diferentes graus de ligação iônica e covalente, incluindo ligações de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede de cristal do sólido cristalino. Tal como aqui utilizado, "solvato" inclui tanto em fase de solução e solvatos isoláveis. Exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e semelhantes.

[00591] Um ou mais compostos aqui descritos podem ser opcionalmente convertidos em um solvato. Preparação de solvatos é geralmente conhecido. Um processo típico, não limitativo envolve a dissolução de um composto de uma quantidade desejada do solvente desejado (orgânico ou água ou suas misturas) a uma temperatura superior à ambiente, e

arrefecer a solução a uma velocidade suficiente para formar cristais que depois são isolados por métodos padrão. Técnicas analíticas tais como, por exemplo, espectroscopia de infravermelho, mostram a presença de solvente (ou água) nos cristais como solvato (ou hidrato).

[00592] Tal como aqui utilizado, o termo "hidrato" significa um solvato, em que a molécula de solvente é a água.

[00593] Formas polimórficas cristalinas e amorfas dos compostos de Fórmula (I), e dos seus sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos de Fórmula (I), são mais destinados a seres incluídas no âmbito dos compostos aqui descritos.

USO DOS COMPOSTOS

[00594] Os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, que a inclusão de melhorar o exão 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2 são aqui descritos. Tais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, têm mostrado aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2 usando os ensaios aqui descritos (ver seção Exemplo Biológico, infra). Por conseguinte, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, têm utilidade como potenciadores para a inclusão do exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2.

[00595] Os compostos de Fórmula (I) ou um seu formato para o reforço da inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1 são aqui descritos. Tais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, pode aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1 utilizando, por exemplo, um ensaio NMS1 de minigene. Por conseguinte, os compostos de Fórmula (I) ou uma

forma sua, podem ter utilidade como potenciadores para a inclusão do exon 7 de NMS1 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS1.

[00596] Num aspecto, proporcionam-se aqui métodos para a modulação da inclusão do exon 7 de NMS2 em RNA transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, proporcionam-se aqui métodos para a modulação da inclusão do exon 7 de NMS2 em RNA transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que modula a expressão de um minigene NMS2 aqui descrito ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra forma de realização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, infra. A célula humana pode ser contactada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, in vitro e/ou in vivo, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa forma de realização específica, a célula humana é de ou num ser humano. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano com SMA. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de SMA ou em um paciente humano com SMA, em que é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas,

resultando numa perda de função do gene NMS1. Numa outra forma de realização, a célula humana é uma célula humana a partir de um paciente humano com SMA. Em certas formas de realização, a célula humana é a partir de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00597] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra forma de realização, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a expressão de um minigene NMS2 aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade descrito. Numa forma de realização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra forma de realização, o minigene está o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, infra. A célula humana pode ser contactado com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, in vitro e/ou in vivo, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa forma de realização específica, a célula humana é de ou num ser

humano. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano com SMA. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de SMA ou em um paciente humano SMA, em que é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS1. Numa outra forma de realização, a célula humana é uma célula humana a partir de um paciente humano com SMA. Em certas formas de realização, a célula humana é a partir de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00598] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 em RNA transcrito a partir do gene NMS1, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 em RNA transcrito a partir do gene NMS1, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra forma de realização específica, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 em RNA transcrito a partir do gene NMS1, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que modula a expressão de um NMS1 minigene descrito na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização, o minigene é um minigene

descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. A célula humana pode ser contactada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, in vitro e/ou in vivo, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa forma de realização específica, a célula humana é de ou num ser humano. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano com SMA. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00599] Em formas de realização específicas, são aqui proporcionados métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 e NMS2 em RNA transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, compreendendo o contato de uma célula humana, com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. A célula humana pode ser contactada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, in vitro e/ou in vivo, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa forma de realização específica, a célula humana é de ou num ser humano. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano com SMA. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00600] Noutro aspecto, é aqui proporcionado um método para a modulação da inclusão do exon 7 de NMS2 em RNA transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a modulação da inclusão do exon 7 de NMS2 em RNA transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo

a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que modula a expressão de um minigene NMS2 aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade descrito. Numa forma de realização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra forma de realização, o minigene está o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, infra. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00601] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I) ou uma forma da meAME. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I) ou uma forma que melhora a expressão de um minigene NMS2 descrito aqui ou na Publicação internacional No. WO2009/151546 ou US Publicação de Pedido de Patente No. 2011/0086833, cada qual é incorporada aqui na sua totalidade. Numa forma de realização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados

Unidos No. 2011/0086833. Numa outra forma de realização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, infra. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00602] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS 1 em RNA transcrito a partir do gene NMS 1, que compreende a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS 1 em RNA transcrito a partir do gene NMS 1, que compreende a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma da mesma que modula a expressão de um NMS de 1 minigene aqui ou na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade descrita. Numa forma de realização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00603] Em formas de realização específicas, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS 1 e NMS 2 em RNA transcrito a partir de genes NMS 1 e 2 NMS, que compreende a administração a um modelo animal humano para um composto de SMA de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00604] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína NMS, compreendendo o contato de uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína NMS, compreendendo o contato de uma célula humana com um composto de Fórmula (I) e aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 2 em mRNA, que é transcrito a partir de o gene NMS 2. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína de NMS, compreendendo o contato de uma célula humana com um composto de Fórmula (I) e aumento da inclusão do exon 7 de NMS 1 e/ou em NMS 2 de RNAm que é transcrito a partir de NMS 1 e/ou 2 do gene NMS. A célula humana pode ser contactada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, in vitro e/ou in vivo, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa forma de realização específica, a célula humana é de ou num ser humano. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano de SMA. Numa outra forma de realização específica, a célula humana é de ou em um paciente humano de SMA, em que SMA é causada por uma mutação no ativo ou deleção no gene NMS 1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS 1. Numa outra forma de realização, a célula humana é uma célula humana a partir de um paciente humano de SMA. Em certas formas de realização, a célula humana é a partir de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00605] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína de NMS, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína de NMS, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I), que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 2 em RNAm que é transcrito a partir do gene nms em 2, por exemplo, um ensaio baseado em célula ou livre de células, tal como descrito nos Exemplos biológicos, infra. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína de NMS, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA um composto de Fórmula (I), que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 1 e/ou NMS 2 em RNAm que é transcrito a partir do SNM 1 e/ou 2 do gene NMS em, por exemplo, um ensaio baseado em célula ou livre de células.

[00606] Numa forma de realização, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene aqui ou na Publicação Internacional No. descrito WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização específica, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra forma de realização específica, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene descrito no Exemplo Biológico 1,

infra. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00607] Numa forma de realização, aqui proporcionada é a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 2 em mRNA, que é transcrito a partir do gene NMS 2. Numa outra forma de realização, aqui proporcionada é a utilização de um composto de Fórmula (I) ou um seu formulário para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS 2, aumentando assim a expressão da proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS 2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS 2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00608] Numa forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2. Numa outra forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2, aumentando assim a expressão de proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua,

aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00609] Numa forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2. Numa outra forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2, aumentando assim a expressão da proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00610] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS2 num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir

do gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é administrado ao sujeito humano de uma composição farmacêutica compreendendo um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano SMA. Numa outra forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano SMA, SMA, em que é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS1. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00611] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS1 num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 num ensaio descrito na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é

administrada ao sujeito humano uma composição farmacêutica compreendendo um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano com SMA. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00612] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS1 e NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 num ensaio (s) descrito na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou Publicação US do Pedido de Patente No. 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos desses publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é administrada ao sujeito humano em uma composição farmacêutica compreendendo um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano com SMA. Numa outra forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano com SMA, em que SMA é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS1.

Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00613] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a expressão de proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a expressão de proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS2. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a expressão de proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a inclusão de exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é administrado ao sujeito humano de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os exemplos biológicos, infra), ou na Publicação Internacional N^o WO2009/151546 ou Pedido de Patente US No. de publicação

2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos desses publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00614] Numa forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano com SMA. Numa outra forma de realização específica, o sujeito humano é um paciente humano com SMA, em que SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção na cópia do gene teleomérico NMS1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS1. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00615] Numa outra forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a expressão de proteína NMS num sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa outra forma de realização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra) ou na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização

específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00616] Noutro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para tratar a atrofia muscular espinhal (SMA), que compreende a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um veículo farmacêuticamente aceitável veículo, excipiente ou diluente. Numa forma de realização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00617] Numa outra forma de realização, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a

inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS2, e um veículo, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que aumenta a inclusão de exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2, e um veículo, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa outra forma de realização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, o Exemplos Biológicos, infra) ou na Publicação Internacional N ° WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00618] Numa outra forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para a produção de um medicamento para o tratamento de SMA num

sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra). Numa outra forma de realização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, infra) ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa forma de realização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00619] Em uma forma de realização de um método ou utilização aqui fornecida, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, são usados em combinação com um ou mais agentes adicionais. Um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, pode ser administrado a um sujeito, ou em contato com uma célula antes de, concorrentemente com, ou após a administração a um sujeito, ou o contato da célula com um agente (s) adicional. Um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um agente (s) adicional pode ser administrado a um sujeito, ou em contato com uma célula única de composição ou em composições diferentes. Em concretizações específicas, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, é usado em combinação com a substituição do gene de NMS1 (usando, por exemplo, vetores de

entrega virais). Em outras formas de realização específicas, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, são usados em combinação com a substituição de células diferenciadas usando NMS1 +/- e/ou NMS2 +/- de células germinais. Em outras formas de realização específicas, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, são usados em combinação com a substituição de células usando NMS1 +/- diferenciadas de células estaminais. Em outras formas de realização específicas, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, são usados em combinação com a substituição de células usando NMS2 +/- diferenciadas de células estaminais. Numa outra forma de realização específica, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, são usados em combinação com aclarubicina. Numa outra forma de realização específica, um composto (s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, é usado em combinação com um ativador de transcrição, tais como inibidor histona-desacetilase ("HDAC") (por exemplo, butiratos, ácido valpróico, e hidroxureia), e estabilizadores de RNAm (por exemplo, RNAm de inibidor de destapar RG3039 Repligen).

[00620] Numa forma de realização, é aqui proporcionada a utilização de compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, em combinação com a terapia de suporte, incluindo respiratória, cuidados nutricionais ou reabilitação.

[00621] Em certas formas de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional), tem um efeito terapêutico e/ou um efeito benéfico. Numa forma de realização específica, o tratamento de SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional)

resulta em um, dois ou mais dos seguintes efeitos: (i) reduz ou melhora a gravidade da SMA; (ii) atrasa início da SMA; (iii) inibe a progressão da SMA; (iv) reduz a hospitalização de um sujeito; (v) reduz o tempo de internação de um assunto; (vi) aumenta a sobrevivência de um sujeito; (vii) melhora a qualidade de vida de um sujeito; (viii) reduz o número de sintomas associados com a SMA; (ix) reduz ou melhora a gravidade de um sintoma (s) associado com a SMA; (x) reduz a duração de um sintoma relacionado com a SMA; (xi) impede a recorrência de um sintoma associado com SMA; (xii) inibe o desenvolvimento ou aparecimento de um sintoma da SMA; e/ou (xiii) inibe a progressão de um sintoma relacionado com a SMA.

[00622] Os sintomas da SMA incluem fraqueza muscular, tônus muscular, choro fraco, tosse fraca, fraqueza ou uma tendência para cair, dificuldade de sucção e deglutição, dificuldade respiratória, acúmulo de secreções nos pulmões ou garganta, com os punhos cerrados e mão suada, trêmula/vibrando a língua, cabeça, muitas vezes inclinado para um lado, mesmo quando deitado, pernas que tendem a ser mais fracas do que os braços, pernas com frequência assumindo uma posição de "pernas de rã", dificuldade de alimentação, maior suscetibilidade a infecções do trato respiratório, problemas intestinais/urinários, peso inferior ao normal, incapacidade de se sentar sem apoio, falta de andar, falta de engatinhar, e hipotonia, arreflexia e múltiplas contraturas congênitas (artrogripose) associados com perda de células do corno anterior.

[00623] Numa forma de realização específica, o tratamento de SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta em um, dois

ou mais dos seguintes efeitos: (i) uma redução na perda da força muscular; (ii) um aumento na força muscular; (iii) uma redução na atrofia muscular; (iv) uma redução na perda de função motora; (v) aumento de neurônios motores; (vii) a redução da perda de neurônios motores; (viii) a proteção dos neurônios motores de degeneração deficientes NMS; (ix) um aumento na função motora; (x) um aumento da função pulmonar; e/ou (xi) a uma redução na perda de função pulmonar.

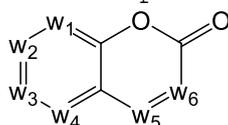
[00624] Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano ou uma criança humana para sentar. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, uma criança maior ou um adulto humano de se levantar sem ajuda. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, um humano criança ou um adulto humano de andar sem ajuda. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, um humano criança ou um adulto humano de

executar sem ajuda. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, um humano criança ou um adulto humano de respirar sem ajuda. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, um humano criança ou um adulto humano de girar durante o sono sem ajuda. Numa outra forma de realização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um lactente humano, uma criança humana, um humano criança ou um adulto humano de engolir.

[00625] Em certas formas de realização, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e sondas NMS, tais como o SEQ ID. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot, para determinar se um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir de um NMS1 e/ou gene NMS2. Em algumas formas de realização, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7,

8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e sondas NMS, tais como o SEQ ID. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante, Northern blot ou Southern blot, ou um farmaco ou kit de ensaio como descrito infra, para monitorizar as respostas dos pacientes a um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00626] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I):



(I)

[00627] ou a forma do mesmo é usado como descrito aqui, em que:

[00628] w_1 é C- R_b ou N;

[00629] w_2 e w_6 são independentemente C- R_1 ou C- R_2 ;

[00630] w_3 , w_4 e w_5 são independentemente C- R_a ou N;

[00631] em que um de w_2 e w_6 é C- R_1 e the outro é C- R_2 , desde que,

[00632] quando w_2 é C- R_1 , então w_6 é C- R_2 ; ou, quando w_2 é C- R_2 , então w_6 é C- R_1 ; e,

[00633] em que um, dois ou três de w_1 , w_3 , w_4 e w_5 são independentemente N;

[00634] R_1 é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino,

(C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,

(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,

(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,

(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,

(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
amino-C₂₋₈alcenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alcenil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alcenil, amino-C₂₋₈alquinil,
C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,

(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil,
heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino,
heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil;

[00635] em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₃ e opcionalmente, com um substituinte R₄ adicional; ou,

[00636] em que, cada um de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes R₃;

[00637] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

[00638] em que, cada um de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₆ e opcionalmente, com um substituinte adicional R₇;

[00639] R_a é, em cada modo, independentemente selecionado a partir de hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;

[00640] R_b é hidrogênio, halogênio, C₁₋₈alquil ou C₁₋₈alcoxi;

[00641] R₃ é, em cada modo, independentemente selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,

(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino,
 hidroxí-C₁₋₈alquil, hidroxí-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
 hidroxí-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxí-C₁₋₈alquil)₂-amino
 ou (hidroxí-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino;

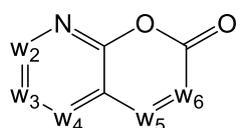
[00642] R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil,
 C₃₋₁₄cicloalquil-amino, aril-C₁₋₈alquil,
 aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil,
 heterociclil ou heterociclil-C₁₋₈alquil; em que, cada
 um de C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heterociclil é
 opcionalmente substituído com um, dois ou três
 substituintes R₅;

[00643] R₅ é, em cada modo, independentemente selecionado a
 partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro,
 C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,
 amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou
 C₁₋₈alquil-tio;

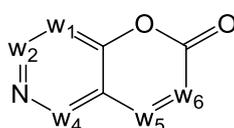
[00644] R₆ é, em cada modo, independentemente selecionado a
 partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro,
 C₁₋₈alquil, C₂₋₈alcenil, halo-C₁₋₈alquil,
 hidroxí-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; e,

[00645] R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril, heterociclil ou heteroaril.

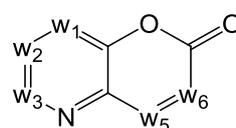
[00646] Uma modalidade para o uso do composto de Fórmula (I), em que o composto é selecionado a partir de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X) ou Fórmula (XI):



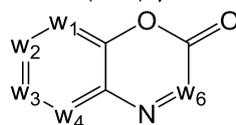
(II),



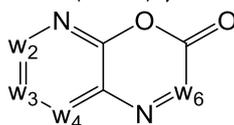
(III),



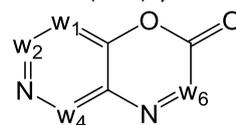
(IV),



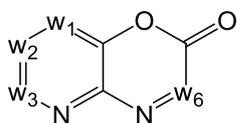
(V),



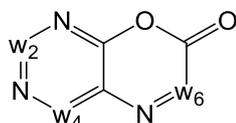
(VI),



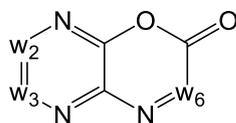
(VII),



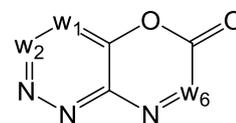
(VIII),



(IX),



(X) ou



(XI)

[00647] ou a forma do mesmo.

[00648] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (II), w₂ é C-R₁, w₆ é C-R₂ e w₃, w₄ e w₅ são independentemente C-R_a ou N.

[00649] Em outra modalidade o uso do composto de Fórmula (II), w₂ é C-R₂, w₆ é C-R₁ e w₃, w₄ e w₅ são independentemente C-R_a ou N.

[00650] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (III), w₂ é C-R₁, w₆ é C-R₂, w₄ e w₅ são independentemente C-R_a ou N e w₁ é C-R_b ou N.

[00651] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (III), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00652] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IV), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00653] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (IV), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00654] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (V), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 e w_4 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00655] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (V), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 e w_4 são independentemente C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00656] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VI), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_3 e w_4 são C-R_a ou N.

[00657] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (VI), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_3 e w_4 são C-R_a ou N.

[00658] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VII), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00659] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (VII), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00660] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIII), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_3 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00661] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (VIII), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_3 é C-R_a ou N e w_1 é C-R_b ou N.

[00662] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IX), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_4 é C-R_a ou N.

[00663] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (IX), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_4 é C-R_a ou N.

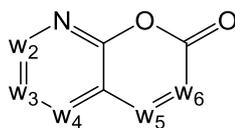
[00664] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (X), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N.

[00665] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (X), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N.

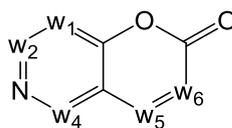
[00666] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XI), w_2 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_1 é C-R_b ou N.

[00667] Em outra modalidade de uso do composto de Fórmula (XI), w_2 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_1 é C-R_b ou N.

[00668] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é O uso de um composto selecionado a partir da Fórmula (II) ou Fórmula (III):



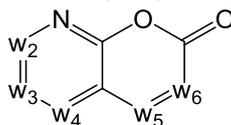
(II) ou



(III)

[00669] ou a forma do mesmo.

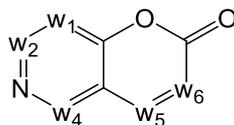
[00670] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (II):



(II)

[00671] ou a forma do mesmo.

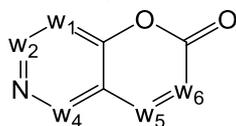
[00672] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (III):



(III)

[00673] ou a forma do mesmo.

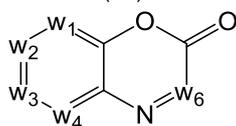
[00674] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (IV):



(IV)

[00675] ou a forma do mesmo.

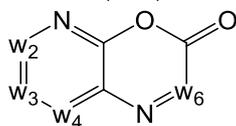
[00676] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (V):



(V)

[00677] ou a forma do mesmo.

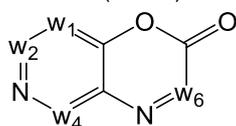
[00678] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (VI):



(VI)

[00679] ou a forma do mesmo.

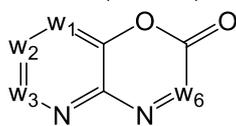
[00680] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (VII):



(VII)

[00681] ou a forma do mesmo.

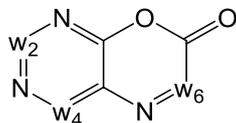
[00682] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (VIII):



(VIII)

[00683] ou a forma do mesmo.

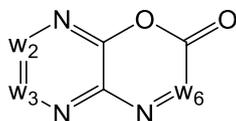
[00684] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (IX):



(IX)

[00685] ou a forma do mesmo.

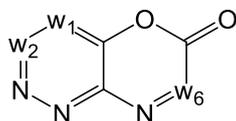
[00686] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (X):



(X)

[00687] ou a forma do mesmo.

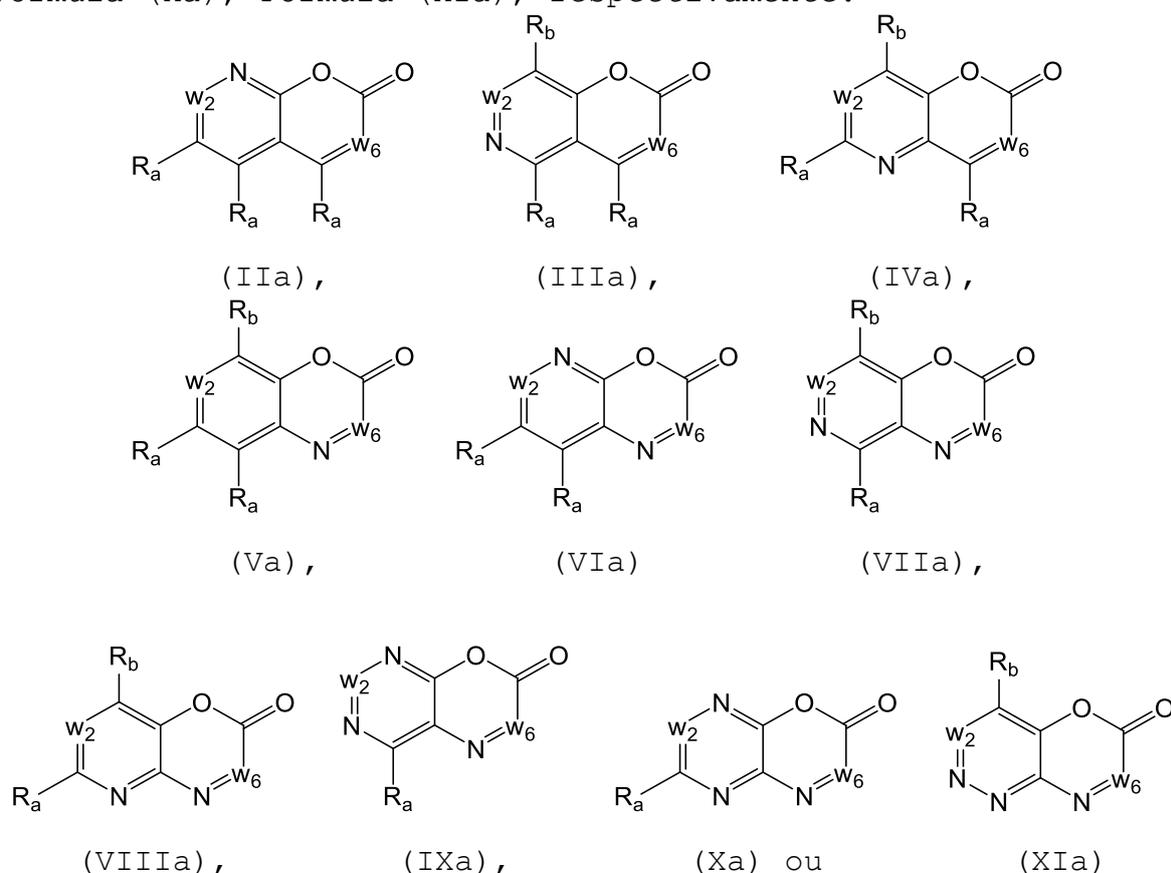
[00688] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto de Fórmula (XI):



(XI)

[00689] ou a forma do mesmo.

[00690] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X) ou Fórmula (XI) é o uso de um composto selecionado a partir de Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa), respectivamente:



[00691] ou a forma do mesmo.

[00692] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00693] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00694] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IVa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00695] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Va), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00696] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00697] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

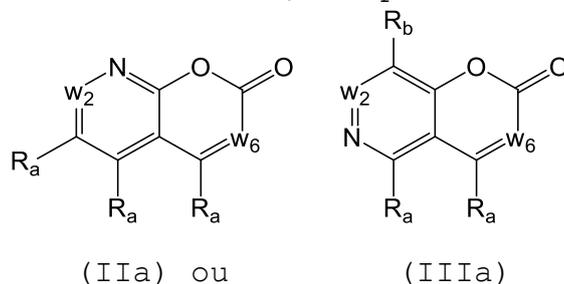
[00698] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00699] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IXa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00700] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Xa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

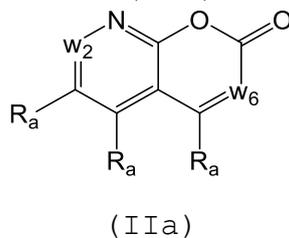
[00701] Em uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XIa), um de w_2 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_2 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_2 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00702] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (II) ou Fórmula (III) é o uso de um composto selecionado a partir de Fórmula (IIa) ou Fórmula (IIIa), respectivamente:



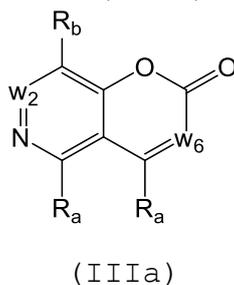
[00703] ou a forma do mesmo.

[00704] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (II) é o uso de um composto de Fórmula (IIa):



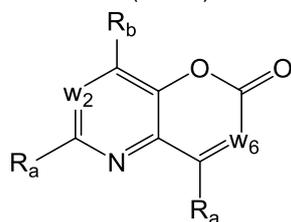
[00705] ou a forma do mesmo.

[00706] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (III) é o uso de um composto de Fórmula (IIIa):



[00707] ou a forma do mesmo.

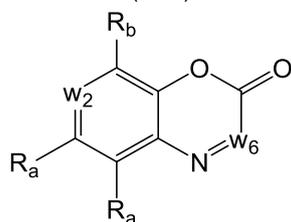
[00708] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IV) é o uso de um composto de Fórmula (IVa):



(IVa)

[00709] ou a forma do mesmo.

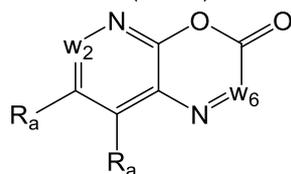
[00710] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (V) é o uso de um composto de Fórmula (Va):



(Va)

[00711] ou a forma do mesmo.

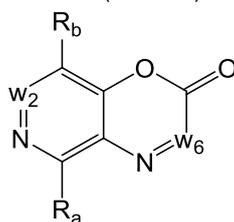
[00712] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VI) é o uso de um composto de Fórmula (VIa):



(VIa)

[00713] ou a forma do mesmo.

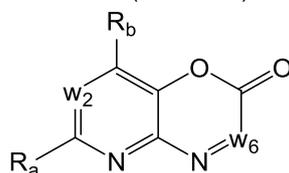
[00714] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VII) é o uso de um composto de Fórmula (VIIa):



(VIIa)

[00715] ou a forma do mesmo.

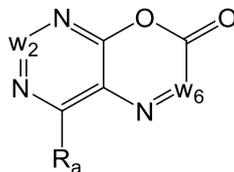
[00716] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIII) é o uso de um composto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

[00717] ou a forma do mesmo.

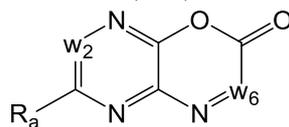
[00718] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IX) é o uso de um composto de Fórmula (IXa):



(IXa)

[00719] ou a forma do mesmo.

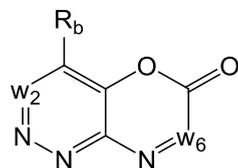
[00720] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (X) é o uso de um composto de Fórmula (Xa):



(Xa)

[00721] ou a forma do mesmo.

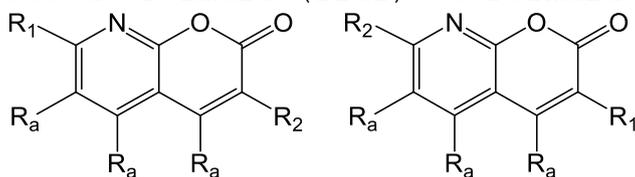
[00722] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XI) é o uso de um composto de Fórmula (XIa):



(XIa)

[00723] ou a forma do mesmo.

[00724] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIa1) ou Fórmula (IIa2):

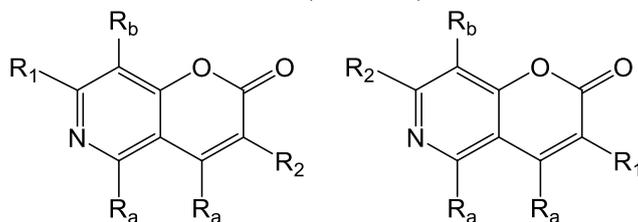


(IIa1) ou

(IIa2)

[00725] ou a forma do mesmo.

[00726] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIIa1) ou Fórmula (IIIa2):

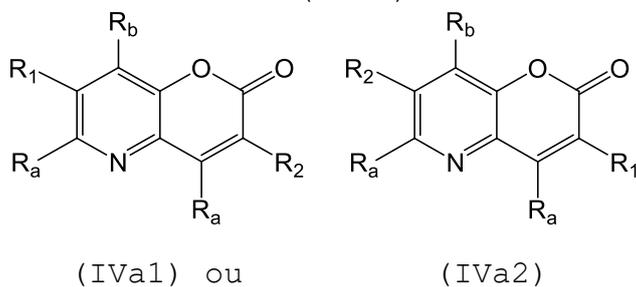


(IIIa1) ou

(IIIa2)

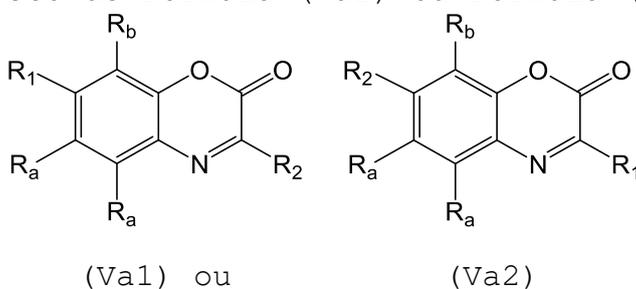
[00727] ou a forma do mesmo.

[00728] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso de um composto de Fórmula (IVa1) ou Fórmula (IVa2):



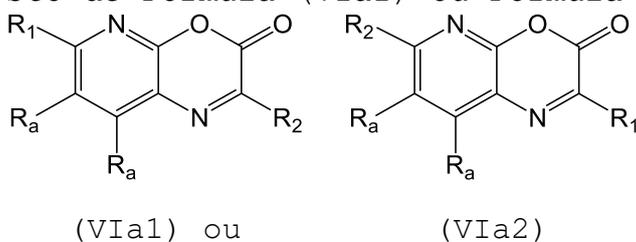
[00729] ou a forma do mesmo.

[00730] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso de um composto de Fórmula (Va1) ou Fórmula (Va2):



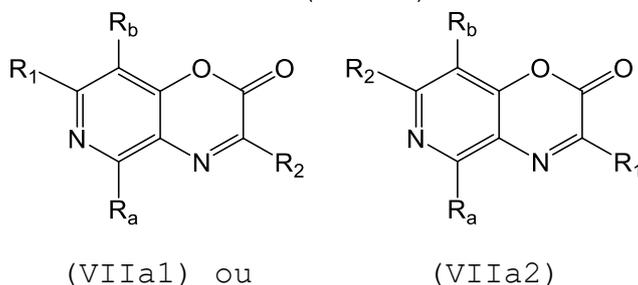
[00731] ou a forma do mesmo.

[00732] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIa1) ou Fórmula (VIa2):



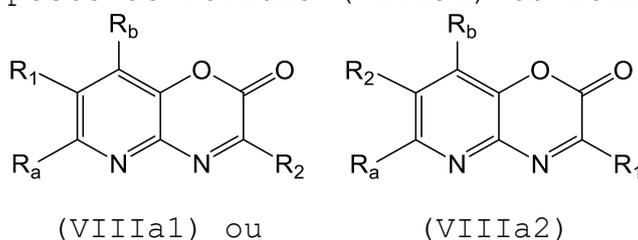
[00733] ou a forma do mesmo.

[00734] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIa1) ou Fórmula (VIIa2):



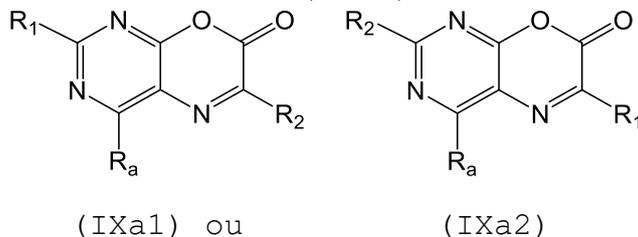
[00735] ou a forma do mesmo.

[00736] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIIa1) ou Fórmula (VIIIa2):



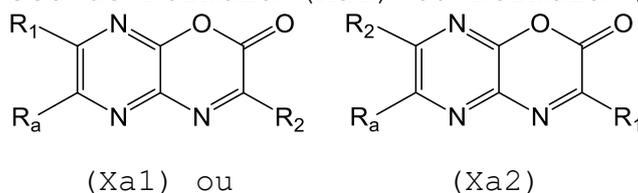
[00737] ou a forma do mesmo.

[00738] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso de um composto de Fórmula (IXa1) ou Fórmula (IXa2):



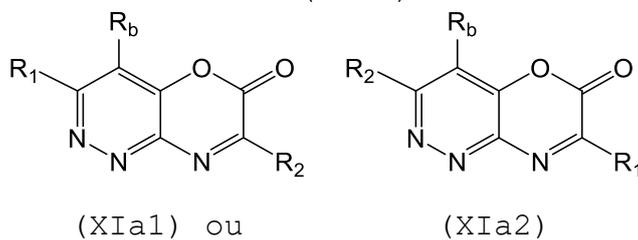
[00739] ou a forma do mesmo.

[00740] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso de um composto de Fórmula (Xa1) ou Fórmula (Xa2):



[00741] ou a forma do mesmo.

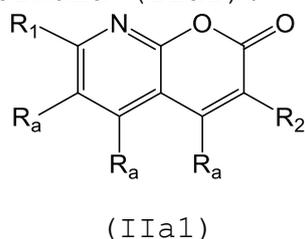
[00742] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIa1) ou Fórmula (XIa2):



[00743] ou a forma do mesmo.

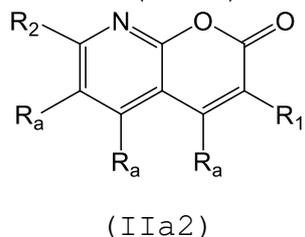
[00744] ou a forma do mesmo.

[00745] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIa1):



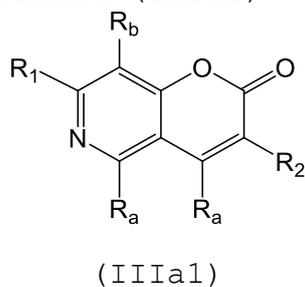
[00746] ou a forma do mesmo.

[00747] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIa2):



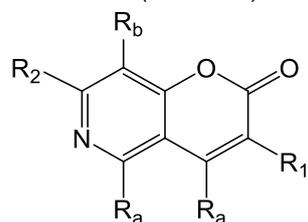
[00748] ou a forma do mesmo.

[00749] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIIa1):



[00750] ou a forma do mesmo.

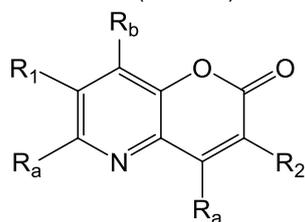
[00751] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

[00752] ou a forma do mesmo.

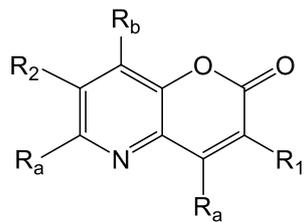
[00753] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso de um composto de Fórmula (IVa1):



(IVa1)

[00754] ou a forma do mesmo.

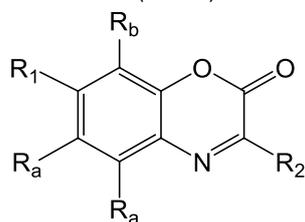
[00755] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso de um composto de Fórmula (IVa2):



(IVa2)

[00756] ou a forma do mesmo.

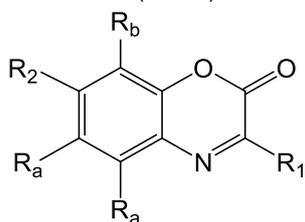
[00757] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso de um composto de Fórmula (Va1):



(Va1)

[00758] ou a forma do mesmo.

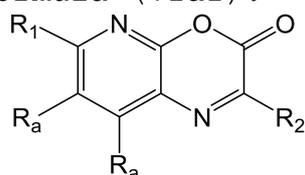
[00759] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso de um composto de Fórmula (Va2):



(Va2)

[00760] ou a forma do mesmo.

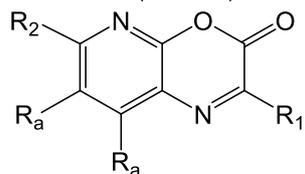
[00761] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIa1):



(VIa1)

[00762] ou a forma do mesmo.

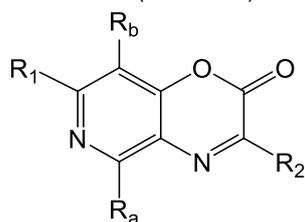
[00763] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIa2):



(VIa2)

[00764] ou a forma do mesmo.

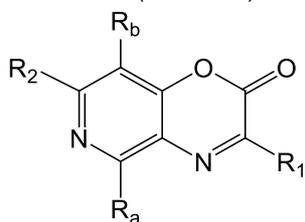
[00765] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

[00766] ou a forma do mesmo.

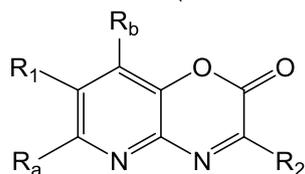
[00767] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

[00768] ou a forma do mesmo.

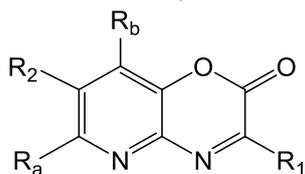
[00769] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

[00770] ou a forma do mesmo.

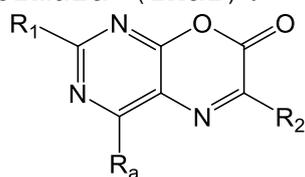
[00771] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

[00772] ou a forma do mesmo.

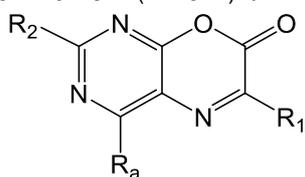
[00773] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso de um composto de Fórmula (IXa1):



(IXa1)

[00774] ou a forma do mesmo.

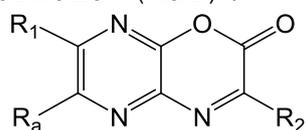
[00775] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso de um composto de Fórmula (IXa2):



(IXa2)

[00776] ou a forma do mesmo.

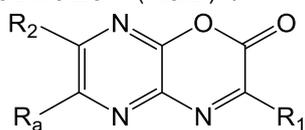
[00777] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso de um composto de Fórmula (Xa1):



(Xa1)

[00778] ou a forma do mesmo.

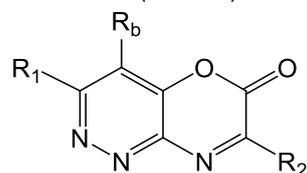
[00779] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso de um composto de Fórmula (Xa2):



(Xa2)

[00780] ou a forma do mesmo.

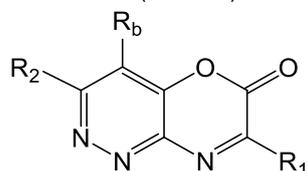
[00781] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIa1):



(XIa1)

[00782] ou a forma do mesmo.

[00783] Uma modalidade do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIa2):



(XIa2)

[00784] ou a forma do mesmo.

POPULAÇÃO DE PACIENTES

[00785] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo que sofre de SMA. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é administrado a um indivíduo com predisposição para, ou susceptível a SMA. Numa forma de realização específica, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica é administrada a um sujeito humano que tem a SMA, SMA que é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando em uma perda de função do gene NMS1. Em certas formas de realização, o sujeito é humano genotipado antes da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica, para determinar se o indivíduo tem uma mutação de inativação ou deleção na cópia do gene telomérico NMS1 em

ambos os cromossomas, o que resulta em uma perda de função do gene NMS1. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou a composição farmacêutica é administrada a um sujeito com SMA do tipo 0. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica é administrada a um paciente com SMA diabetes tipo 1. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma sua composição farmacêutica é administrada a um paciente com SMA diabetes tipo 2. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma sua composição farmacêutica é administrada a um sujeito com SMA tipo 3. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma sua composição farmacêutica é administrada a um sujeito com o SMA Tipo 4. Em certas formas de realização, o sujeito é um humano doente de SMA.

[00786] Em certas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um sujeito que seja ou possa beneficiar maior inclusão de exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2. Em concretizações específicas, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um sujeito que seja ou possa beneficiar um aumento da expressão da proteína NMS.

[00787] Em certas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrado a um ser humano que tem uma idade no intervalo de entre cerca de 0 meses a cerca de 6 meses de idade, a partir

de cerca de 6 a cerca de 12 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 18 meses de idade, a partir de cerca de 18 a cerca de 36 meses de idade, a partir de cerca de 1 a cerca de 5 anos de idade, a partir de cerca de 5 a cerca de 10 anos de idade, a partir de cerca de 10 a cerca de 15 anos de idade, a partir de cerca 15 a cerca de 20 anos de idade, a partir de cerca de 20 a cerca de 25 anos de idade, a partir de cerca de 25 a cerca de 30 anos de idade, a partir de cerca de 30 a cerca de 35 anos de idade, a partir de cerca de 35 a cerca de 40 anos de idade, a partir de cerca de 40 a cerca de 45 anos de idade, a partir de cerca de 45 a cerca de 50 anos de idade, a partir de cerca de 50 a cerca de 55 anos de idade, a partir de cerca de 55 a cerca de 60 anos de idade, a partir de cerca de 60 a cerca de 65 anos de idade, a partir de cerca de 65 a cerca de 70 anos de idade, a partir de cerca de 70 a cerca de 75 anos de idade, a partir de cerca de 75 a cerca de 80 anos de idade, a partir de cerca de 80 a cerca de 85 anos de idade, a partir de cerca de 85 a cerca de 90 anos de idade, a partir de cerca de 90 a cerca de 95 anos de idade ou a partir de cerca de 95 a cerca de 100 anos

Em certas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrado a um ser humano que tem uma idade no intervalo de entre cerca de 0 meses a cerca de 6 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 12 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 18 meses de idade, a partir de cerca de 18 a cerca de 36 meses de idade, a partir de cerca de 1 a cerca de 5 anos de idade, a partir de cerca de 5 a cerca de 10 anos de idade, a partir de cerca de 10 a cerca de 15 anos de idade, a partir de cerca 15 a cerca de 20 anos

de idade, a partir de cerca de 20 a cerca de 25 anos de idade, a partir de cerca de 25 a cerca de 30 anos de idade, a partir de cerca de 30 a cerca de 35 anos de idade, a partir de cerca de 35 a cerca de 40 anos de idade, a partir de cerca de 40 a cerca de 45 anos idade, a partir de cerca de 45 a cerca de 50 anos de idade, a partir de cerca de 50 a cerca de 55 anos de idade, a partir de cerca de 55 a cerca de 60 anos de idade, a partir de cerca de 60 a cerca de 65 anos de idade, a partir de cerca de 65 a cerca de 70 anos de idade, a partir de cerca de 70 a cerca de 75 anos de idade, a partir de cerca de 75 a cerca de 80 anos de idade, a partir de cerca de 80 a cerca de 85 anos de idade, a partir de cerca de 85 a cerca de 90 anos de idade, a partir de cerca de 90 a cerca de 95 anos de idade ou a partir de cerca de 95 a cerca de 100 anos.

[00788] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrado a um humano lactente. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a uma criança humana. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a uma criança humana. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um ser humano adulto. Em ainda outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um ser humano idoso.

[00789] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é

administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade profilaticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA.

[00790] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade profilaticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente de SMA para impedir o avanço de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA.

[00791] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo que sofre de SMA. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é administrado a um indivíduo com predisposição para, ou susceptível a SMA. Numa forma de realização específica, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um sujeito humano que tem a SMA, SMA que é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando em uma perda de função do gene NMS1. Em certas formas de realização, o sujeito é humano genotipado antes da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo, para determinar se o indivíduo tem uma mutação de inativação ou deleção na cópia do gene telomérico NMS1 em cromossomas, o que resulta em uma perda de função do gene NMS1. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou do mesmo medicamento é administrado a um sujeito com SMA do tipo 0. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um paciente com SMA diabetes tipo 1. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um paciente com SMA diabetes tipo 2. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um sujeito com SMA tipo 3. Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é

administrado a um sujeito com o SMA Tipo 4. Em certas formas de realização, o sujeito é um humano doente de SMA.

[00792] Em certas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um sujeito que seja ou possa beneficiar de maior inclusão de exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do NMS1 e ou gene NMS2. Em concretizações específicas, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um sujeito que seja ou possa beneficiar de um aumento da expressão da proteína NMS.

[00793] Em certas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano que tem uma idade no intervalo de entre cerca de 0 meses a cerca de 6 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 12 meses idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 18 meses de idade, a partir de cerca de 18 a cerca de 36 meses de idade, a partir de cerca de 1 a cerca de 5 anos de idade, a partir de cerca de 5 a cerca de 10 anos de idade, a partir de cerca de 10 a cerca de 15 anos de idade, a partir de cerca de 15 para cerca de 20 anos de idade, a partir de cerca de 20 a cerca de 25 anos de idade, a partir de cerca de 25 a cerca de 30 anos de idade, a partir de cerca de 30 a cerca de 35 anos de idade, a partir de cerca de 35 a cerca de 40 anos de idade, a partir de cerca de 40 a cerca de 45 anos de idade, a partir de cerca de 45 a cerca de 50 anos de idade, a partir de cerca de 50 a cerca de 55 anos de idade, a partir de cerca de 55 a cerca de 60 anos de idade, a partir de cerca de 60 a cerca de 65 anos de idade, a partir de cerca de 65 a

cerca de 70 anos de idade, a partir de cerca de 70 a cerca de 75 anos de idade, a partir de cerca de 75 a cerca de 80 anos de idade, a partir de cerca de 80 a cerca de 85 anos de idade, a partir de cerca de 85 a cerca de 90 anos de idade, a partir de cerca de 90 a cerca de 95 anos de idade ou a partir de cerca de 95 a cerca de 100 anos.

[00794] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um lactente humano. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a uma criança humana. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a uma criança humana. Em outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano adulto. Em ainda outras formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano idoso.

[00795] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um

medicamento do mesmo, é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA.

[00796] Em algumas formas de realização, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente de SMA para impedir o avanço de SMA. Em outras formas de realização, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrado a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

[00797] Quando administrado a um paciente, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é de preferência administrado como um componente de uma composição que compreende opcionalmente um veículo, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável. A composição pode ser administrada por via oral, ou por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolus por

absorção através de revestimentos mucocutâneos ou epiteliais (por exemplo, mucosa oral, retal e da mucosa intestinal) e pode ser administrada em conjunto com outro agente biologicamente ativo. A administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de entrega são conhecidos, por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, e podem ser utilizados para administrar o composto.

[00798] Os métodos de administração incluem, mas não estão limitados a aplicação parentérica, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou topicamente, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos, ou pele. O modo de administração é deixado ao critério do praticante. Na maioria dos casos, a administração vai resultar na liberação de um composto para a corrente sanguínea. Numa forma de realização específica, um composto é administrado por via oral.

DOSAGEM E FORMAS DE DOSAGEM

[00799] A quantidade de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, que será eficaz no tratamento da SMA depende, por exemplo, da via de administração, tipo de SMA, saúde geral do sujeito, etnia, idade, peso e gênero do sujeito, dieta, tempo e da gravidade da SMA, e deve ser decidida de acordo com a avaliação do médico e a cada paciente ou circunstâncias do sujeito.

[00800] Em concretizações específicas, uma "quantidade eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz", no contexto da administração de um

composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou a composição ou medicamento da SMA refere-se a uma quantidade de um composto de fórmula (I) que tem um efeito terapêutico e/ou um efeito benéfico. Em certas formas de realização específicas, uma "quantidade eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz", no contexto da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, composição ou medicamento ou em um destes resultados, dois ou mais dos seguintes efeitos: (i) reduz ou melhora a gravidade de SMA; (ii) atraso do início da SMA; (iii) inibe a progressão da SMA; (iv) reduz a hospitalização de um sujeito; (v) reduz o tempo de internação de um indivíduo; (vi) aumenta a sobrevivência de um sujeito; (vii) melhora a qualidade de vida de um sujeito; (viii) reduz o número de sintomas associados com a SMA; (ix) reduz ou melhora a gravidade de um sintoma (s) associado com a SMA; (x) reduz a duração de um sintoma relacionado com a SMA; (xi) impede a recorrência de um sintoma associado com SMA; (xii) inibe o desenvolvimento ou aparecimento de um sintoma da SMA; e/ou (xiii) inibe a progressão de um sintoma relacionado com a SMA. Em determinadas concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é uma quantidade eficaz para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 e NMS2 em RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 e aumenta os níveis de proteína NMS produzidos a partir do gene NMS2 e assim produz um efeito benéfico desejado, num sujeito com necessidade dos mesmos. Em alguns casos, o efeito desejado pode ser determinado por meio da análise ou quantificar: (1) a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir

do gene NMS2; ou (2) os níveis de proteína NMS produzida a partir do gene NMS2. Exemplos não limitativos de quantidades eficazes de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, estão descritos aqui.

[00801] Por exemplo, a quantidade eficaz pode ser a quantidade necessária para tratar a SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo, ou a quantidade necessária para aumentar a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene NMS2 num sujeito humano com necessidade desse, ou a quantidade requerida para aumentar os níveis de proteína NMS produzidos a partir do gene NMS2 num sujeito humano com necessidade do mesmo. Numa forma de realização específica, o sujeito é um humano doente SMA.

[00802] Em geral, a quantidade eficaz irá estar numa gama de desde cerca de 0.001 mg/kg/dia a cerca de 500 mg/kg/dia para um paciente ou indivíduo que tem um peso no intervalo de entre cerca de 1 kg até cerca de 200 kg. O sujeito adulto típico deverá ter um peso médio de um intervalo de entre cerca de 70 e cerca de 100 kg.

[00803] No âmbito da presente descrição, a "quantidade eficaz" de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para o uso na produção de um medicamento, a preparação de um estojo farmacêutico ou de um método para o tratamento de um ser humano em sujeito com SMA com necessidade do mesmo, pretende-se incluir uma quantidade numa gama de cerca de 0.001 mg a cerca de 35.000 mg. Numa forma de realização específica, o sujeito é um humano doente de SMA.

[00804] As composições descritas aqui são formuladas para a administração ao sujeito por qualquer via de administração de

fármaco conhecida na arte. Exemplos não limitativos incluem a via oral, ocular, retal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa (bolus e infusão), intracerebral, transdérmica, pulmonar e vias de administração.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00805] Formas de realização aqui descritas incluem o uso de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua de composição farmacêutica. Numa forma de realização específica, é aqui descrita a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma de composição farmacêutica para o tratamento de SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou sua forma, em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Numa forma de realização específica, o sujeito é um humano doente de SMA.

[00806] Um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, pode ser opcionalmente na forma de uma composição que compreende o composto ou uma forma sua, e um veículo facultativo, excipiente ou diluente. Outras formas de realização aqui proporcionadas incluem composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um veículo farmacêuticamente aceitável, excipiente, ou diluente. Numa forma de realização específica, as composições farmacêuticas são apropriadas para a administração veterinária e/ou humana. As composições farmacêuticas aqui fornecidas podem ser em qualquer forma que permita que a composição seja administrada a um sujeito.

[00807] Numa forma de realização específica e neste contexto, o termo "veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente

aceitável" significa um veículo, excipiente ou diluente aprovado por uma agência reguladora do governo federal ou de um governo estadual ou inscrito na Farmacopeia dos EUA ou outras farmacopeias geralmente reconhecidas para uso em animais, e mais particularmente em seres humanos. O termo "veículo" refere-se a um diluente, adjuvante (por exemplo, Adjuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente ou veículo com o qual um agente terapêutico é administrado. Tais veículos farmacêuticos podem ser líquidos estéreis, tais como água e óleos, incluindo os de origem petrolífera, animal, vegetal ou de origem sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e semelhantes. A água é um veículo específico para as composições farmacêuticas administradas por via intravenosa. As soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e de glicerol também podem ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis.

[00808] As composições típicas e as formas de dosagem compreendem um ou mais excipientes. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos peritos na arte da farmácia, e exemplos não limitativos de excipientes adequados incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite magro seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e semelhantes. Se um excipiente particular é adequado para incorporação numa composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de fatores bem conhecidos na arte, incluindo, mas não limitados a, a forma na qual a forma de dosagem será

administrada a um paciente e o ativo específico de ingredientes na forma de dosagem. Além disso proporcionam-se aqui as composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. As composições e formas de dosagem unitárias podem assumir a forma de soluções ou xaropes (opcionalmente com um agente aromatizante), suspensões (opcionalmente com um agente aromatizante), emulsões, comprimidos, por exemplo, comprimidos mastigáveis, comprimidos, cápsulas, grânulos, pó (opcionalmente para reconstituição), sabor mascarado ou formulações de liberação sustentada e afins.

[00809] As composições farmacêuticas aqui proporcionadas que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discretas, tais como, mas não se limitam a, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, pó e líquidos. Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos dos peritos na arte.

[00810] Exemplos de excipientes que podem ser utilizados em formas de dosagem oral aqui proporcionadas incluem, mas não estão limitadas a, ligantes, cargas, desintegrantes e lubrificantes.

BIOMARCADORES

[00811] Em certas formas de realização, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 é utilizado como um biomarcador para a SMA. Em certas formas de realização, a quantidade de

RNA_m que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 é utilizado como um biomarcador para a SMA. Em outras formas de realização, a quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 é utilizada como um biomarcador para um paciente SMA ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Em outras formas de realização, a quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 é utilizada como um biomarcador para um paciente de SMA ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Em algumas formas de realização, uma mudança na quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e uma mudança correspondente na quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 é um biomarcador para um paciente a ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00812] Numa forma de realização específica, um aumento na quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e uma diminuição correspondente na quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 após a administração de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgada) indica que o composto pode ser eficaz para tratar a SMA. Numa outra forma de realização específica, uma diminuição na quantidade de RNA_m que é transcrito a partir do gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS2 e um aumento correspondente na quantidade de RNA_m que é

transcrito a partir do gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS2 depois a administração de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgada) indica que o composto não é eficaz para tratar a SMA. De acordo com estas formas de realização, um iniciador(s) NMS e/ou uma sonda de NMS descritos abaixo podem ser utilizados em ensaios, tais como PCR (por exemplo, qPCR) e RT-PCR (por exemplo, RT-qPCR ou RT-PCR terminal) para avaliar e/ou quantificar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou gene NMS2 e faz ou não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2.

[00813] Numa forma de realização, aqui são fornecidos iniciadores de NMS e/ou sondas de NMS (por exemplo, um iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 1, 7, 8, 11 ou 13; e/ou um iniciador de sentido inverso que tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 9 ou 12;. e/ou uma sonda de NMS tais como SEQ ID NO: 3 ou 10) para a amplificação de ácidos nucleicos que codifica, ou codificado por NMS1 humano e/ou NMS2. Estes iniciadores podem ser utilizados como iniciadores, por exemplo, RT-PCR (tal como RT-PCR, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR, tal como aqui descrito ou como conhecido por um perito na arte), PCR (tal como qPCR) ou ampliação de círculo, e como sondas em ensaios de hibridação, tal como uma transferência de Northern e/ou um ensaio de mancha de Southern. Tal como utilizado nos Exemplos Biológicos aqui descritos, RT-PCR terminal é uma reação de transcrição reversa em cadeia da polimerase, que é realizada por um certo número de ciclos de amplificação (ou até que os materiais de partida estejam esgotados), seguindo por uma quantificação de cada um dos produtos de DNA usando, por exemplo, gel de

separação eletroforética, coloração com um corante fluorescente, quantificação de fluorescência e semelhantes.

[00814] SEQ ID NO. 1 hibrida com DNA ou RNA que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 22 a 40 do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, SEQ ID NO. 2 hibrida com DNA ou RNA que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 4-26 da sequência de codificação da luciferase do pirilampo; SEQ ID NO. 7 hibrida sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia com DNA senso), que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 32-54 do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e nucleotídeos 1-4 do exon 8 de NMS1 e/ou NMS2, SEQ. 8 hibrida com sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia de DNA senso), que compreende nucleotídeos correspondentes, a fim de, para os nucleotídeos 87-111 do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e nucleotídeos 1-3 do exon 8 de NMS1 e/ou NMS2, SEQ ID NO. 9 hibrida com as sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia anti-sentido de DNA ou de RNA), que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 39-62 do exon 8 de NMS1 e/ou NMS2, SEQ ID NO. 11 hibrida com as sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia com DNA senso), que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 43-63 do exon 6 de NMS1 e/ou NMS2, SEQ ID NO. 12 hibrida com as sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia anti-sentido de DNA ou de RNA), que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 51-73 do exon 8 de NMS1 e/ou NMS2, e SEQ ID NO. 13 hibrida com a sequência de ácido nucleico (por exemplo, a cadeia de DNA senso), que compreende nucleotídeos

correspondentes aos nucleotídeos 22-46 do exon 6 de NMS1 e/ou NMS2.

[00815] Assim, um oligonucleotídeo correspondente a SEQ ID NO. 9, 11, 12 e/ou 13 pode ser utilizado numa reação de amplificação para amplificar ácidos nucleicos de codificação ou codificado por NMS1 e/ou NMS2 sem o exon 7 de NMS1 humano e/ou NMS2 e codificação de ácido nucleico humano ou codificado por NMS1 humano e/ou NMS2 e inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 humano. Em contraste, um oligonucleotídeo que corresponde a SEQ ID NO. 8 em conjunto com um iniciador de sentido reverso a jusante (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) pode ser utilizado para amplificar ácidos nucleicos de codificação ou codificado por NMS1 humano e/ou NMS2 sem o exon 7 de NMS1 humano e/ou NMS2 e um oligonucleotídeo correspondente a SEQ ID NO. 1 e 7, em conjunto com um iniciador de sentido reverso a jusante (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) pode ser utilizado para amplificar ácidos nucleicos de codificação ou codificado por NMS1 humano e/ou NMS2 humano e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2.

[00816] SEQ ID NO. 3 hibrida com sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia de DNA senso), que compreende nucleotídeos correspondentes, a fim de, para os nucleotídeos 50 a 54 do exon 7 de NMS1 humano e/ou NMS2 e nucleotídeos 1 a 21 do exon 8 de NMS1 humano e/ou NMS2, e SEQ ID NO. 10 hibrida com as sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia de DNA senso), que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 7-36 do exon 8 de NMS1 humano e/ou NMS2. SEQ ID NO. 3 é útil como uma sonda para detectar RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou

NMS2, aqui descritos ou descritos na Publicação Internacional No. WO 2009/151546 ou Pedido de Patente US No. de publicação 2011/0086833 (cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade) e para detectar RNAm que é transcrito a partir NMS1 e/ou NMS2 humano e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Além disso, a SEQ ID NO. 10 é útil como uma sonda para detectar RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui ou não o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e para detectar RNAm que é transcrito a partir NMS1 humano e/ou NMS2, aqui descrito ou tal como descrito na Publicação Internacional N° WO 2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00817] Numa forma de realização específica, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 e /ou 12, NMS ou sondas tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, conforme o caso, por Northern blot ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou em NMS2 RNAm que é transcrito a partir de um NMS1 e/ou gene NMS2.

[00818] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de NMS tal como SEQ ID NO. 3 ou 10) é

utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por círculo rolante e, quando aplicável, de transferência de Northern ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra do paciente. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00819] Noutro enquadramento, um iniciador e/ou sonda descrito abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de NMS, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de NMS tal como SEQ ID NO. 3 ou 10) é utilizado em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, terminal de RT-PCR, PCR, qPCR, laminagem amplificação círculo e, quando aplicável, de transferência de Northern ou Southern blot (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a resposta de um paciente de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00820] Uma amostra (por exemplo, uma amostra de sangue, amostra de PBMC, ou amostra de tecido, tal como pele ou uma amostra de tecido muscular) de um paciente pode ser obtido utilizando técnicas conhecidas pelos peritos na arte e os iniciadores e/ou sondas descritos nos Exemplos Biológicos abaixo podem ser utilizados em ensaios (por exemplo, PCR, RT-PCR, RT-qPCR, qPCR, RT-PCR terminal, amplificação por círculo rolante, Northern blot e Southern blot) para determinar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou

genes NMS2 (por exemplo, a quantidade de mRNA que inclui o exon 7 de NMS2 transcrito a partir do gene NMS2). Uma amostra proveniente de um paciente refere-se a uma amostra que é processada e/ou depois de ter sido manipulada obtida a partir do paciente utilizando técnicas conhecidas por um especialista na arte. Por exemplo, uma amostra de um paciente pode ser tratada para, por exemplo, extrato de RNA, utilizando técnicas conhecidas dos especialistas na arte. Uma amostra de um paciente pode ser tratada para, por exemplo, extrato de RNA e o RNA é invertido transcrito para produzir DNAc. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00821] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (b) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui

descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00822] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO 9 e 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação círculo por rolante; e (b) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de AMENuma outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um

iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO 9 e 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação círculo por rolante; e (b) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00823] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 humanos que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 humanos e não inclui o exon 7 de NMS1 NMS2 e podem ser diferenciados um do outro por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm NMS2 e NMS1 e que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e de NMS1 e NMS2 RNAm que não inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2.

[00824] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inversa aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis

para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (b) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00825] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com uma sonda de NMS descrita abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com componentes aplicáveis, por exemplo, de uma RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por círculo rolante e, conforme o caso, de transferência de Northern ou Southern blot; e (b) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00826] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com uma sonda de NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo,, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por círculo rolante e, conforme o caso, de transferência de Northern ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2.

[00827] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 humanos que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 humanos e não inclui o exon 7 de NMS1 NMS2 e podem ser diferenciados um do outro por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm NMS2 NMS1 e que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e de NMS1 e NMS2 RNAm que não inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00828] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui

o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com uma sonda de NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO: 10) juntamente com componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por círculo rolante, ou de transferência de Northern ou Southern blot; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00829] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador inverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por

exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00830] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador reverso descrito NMS aqui (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de NMS aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, conforme o caso; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00831] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes NMS1 e NMS2 humanos que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir de genes

humanos NMS2 e NMS1 e que não incluem o exon 7 de NMS1 NMS2 e podem ser diferenciados um do outro por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm NMS2 e NMS1 e que inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2 e de NMS1 e NMS2 RNAm que não inclui o exon 7 de NMS1 e NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00832] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO 8.) e/ou um iniciador de NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO: 10.), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2. Em certas formas de realização, a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui

descrito. Numa forma de realização específica, o paciente é um paciente de SMA.

[00833] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada a partir de um paciente de SMA administrado com um composto (por exemplo, um composto aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade

de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliado 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00834] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contactar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador reverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO 9, ou 12.), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene e NMS2 inclui o exon 7

de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir da amostra de tecido tipo SMA) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde à composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00835] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um

iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda de NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do tipo de amostra de tecido) a partir de um paciente antes da administração de um composto indica que o paciente não é responsável para o composto e que o composto não é benéfico

e/ou tem valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliado 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00836] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contacto de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador reverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser

ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde à composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliado 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00837] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador inverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por

círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente é não responsivo ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a

administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00838] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contacto de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO: 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon

7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não é responsivo ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliado 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00839] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO: 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma

diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente está não responsivo ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00840] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contacto de uma amostra

(por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente está não responsivo ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em

certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00841] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS de sentido direto descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui

o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a

resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00842] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contacto de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inversa aqui descrito (por exemplo, SEQ ID N 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do

NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um

composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00843] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com uma sonda de NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à

quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em um NMS2 análogos (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00844] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contacto de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com uma sonda de NMS (por exemplo, SEQ ID NO 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-terminal PCR e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico

para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00845] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de

tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS de sentido direto descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) ou PCR (por exemplo, qPCR), em que a amostra é de, ou derivada de um paciente SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico

para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00846] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a

frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO: 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o NMS1 e/ou paciente é responsivo ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à

quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00847] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorizar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por

exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada a partir de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas

concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, como a Fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00848] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o controle de resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (b) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador reverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO 9, ou 12.), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal

e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de

fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00849] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente SMA administrado um composto (por

exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, como a Fórmula (I) ou uma

forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00850] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o controle de resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a

partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir de o gene e NMS1 e/ou NMS2 inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses

de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00851] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador inverso NMS aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivados de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o

exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um

composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00852] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o controle de resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO: 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do

composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas

concretizações, a resposta do paciente é monitorada a administração contínua de um composto ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00853] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) o contato de uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (p.ex., uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS de sentido direto descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de produção do

composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é

monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00854] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para o controle de resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda/NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou o gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma

mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00855] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não

inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em NMS2 a amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que o paciente NMS2 amostra em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2

horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente receber 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00856] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a monitorização da resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador para a frente NMS descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID N 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), ou amplificação por círculo rolante;

e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que

(1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em NMS2 a amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a

partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que o paciente NMS2 amostra em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias,

semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00857] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente de SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processadas para extrair o RNA) com uma sonda de NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT qPCR), PCR (por exemplo qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de S NMS1 e/ou MN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade

de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir da paciente, antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que o paciente NMS2 amostra em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para

o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00858] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a monitorização da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente de SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com uma sonda de NMS (por exemplo, SEQ ID NO 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, terminal RT-PCR e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm

que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em NMS2 a amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um

certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que o paciente NMS2 em relação à quantidade de amostra de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração

contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00859] Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente a SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente de SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente de SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tem sido processada para extrair o RNA) com um iniciador NMS de sentido direto descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de NMS (SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante, em que a amostra é de, ou derivada de um paciente de SMA administrado com um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do

composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente com a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que o paciente NMS2 amostra em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam

que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00860] Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um método para a monitorização da resposta de um paciente a um composto de SMA, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (B) contato de uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador NMS para a frente descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador NMS inverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID

NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de NMS (SEQ ID NO: 10), juntamente com os componentes aplicáveis, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante; e (c) a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente relativamente a a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em NMS2 a amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) a nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7

de NMS1 e/ou NMS2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou em que amostra do paciente NMS2 em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente recebeu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20,

20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00861] Em concretizações específicas, a SMA num paciente é causada por uma mutação de inativação ou eliminação do gene NMS1 em ambos os cromossomas, resultando numa perda de função do gene NMS1.

KITS

[00862] Num aspecto, proporcionam-se aqui instruções farmacêuticas ou kit de ensaios compreendendo um iniciador ou sonda de NMS aqui descrito, em um ou mais recipientes, e para uso. Numa forma de realização, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende, num recipiente, um ou mais iniciadores de NMS reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 e/ou 12) e/ou um ou mais iniciadores diretos NMS (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 e/ou 13)) e instruções de uso. Numa outra forma de realização, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende um recipiente, um iniciador NMS reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), um iniciador para a frente NMS (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13)) e instruções de uso.

[00863] Numa forma de realização, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende, em recipientes separados, um iniciador NMS reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), em um recipiente, outro iniciador NMS para a frente (por exemplo,

SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13)), em outro recipiente, e instruções de uso.

[00864] Em certas formas de realização, os componentes necessários aplicáveis para uma PCR (por exemplo, qPCR), RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) ou amplificação por círculo rolante, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleotídeo, etc, estão incluídas em tal kit. Em algumas formas de realização, os componentes necessários para a hibridação são incluídos em tais kits. Um estojo farmacêutico ou ensaio contendo esses iniciadores podem ser utilizados em PCR, RT-PCR, para, por exemplo, (i) determinar se um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou sua forma) aumenta a inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em mRNA, que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2, (ii) controlar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 de NMS1 e/ou e NMS2 a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene NMS1 e/ou NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, e/ou (iii) monitorar a resposta de um indivíduo a um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou sua forma). Em outras formas de realização, o sujeito é um sujeito humano. Em outras formas de realização, o sujeito humano é um paciente humano. Em certas outras formas de realização, o paciente humano é um paciente humano com SMA.

[00865] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência encontrada na SEQ ID NO. 1, num recipiente, e o iniciador inverso com a sequência encontrada na SEQ ID NO. 2, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes

iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por um minigene NMS1 humano ou minigene NMS2 humano, tais como os aqui descritos ou na Publicação Internacional N° WO 2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade descrita. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00866] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 7, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00867] Numa outra forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 8, num

recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas pelo gene NMS2 humano endógeno. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00868] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 7, num recipiente, o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 8, em um outro recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00869] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 11, num

recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 12, em um outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00870] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 11, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00871] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 13, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência

de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 12, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00872] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontradas na SEQ ID NO. 13, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00873] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 1, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontradas na SEQ ID NO. 9, em um outro

recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00874] Numa forma de realização específica, um estojo farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 1, num recipiente, e o iniciador de sentido inverso, com a sequência de nucleotídeos encontradas na SEQ ID NO. 12, em outro recipiente. Em certas formas de realização, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por círculo rolante para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes NMS1 e NMS2 humanos endógenos. Em outras formas de realização, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como transferência de Southern ou Northern blot.

[00875] Numa outra forma de realização, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende uma sonda NMS aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), em um recipiente. Em outras formas de realização, a sonda é usada em, por exemplo, um ensaio de hibridização, tal como uma mancha de Southern ou Northern blot. Numa forma de realização específica, a sonda é usada em

RT-qPCR ou qPCR. Em certas formas de realização, os componentes necessários para a PCR (por exemplo, qPCR), RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminais e/ou RT-qPCR) ou amplificação por círculo rolante, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleotídeo, iniciadores, etc, são incluídos nesse kit. Em algumas formas de realização, os componentes necessários para a hibridação são incluídos em tais kits.

[00876] Numa forma de realização, um estojo farmacêutico ou ensaio compreende uma NMS iniciador reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), em um recipiente, um iniciador para frente NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13), em outro recipiente, e uma sonda de NMS (por exemplo, ID SEQ. 3 ou 10) em outro recipiente, e instruções de uso. Numa outra forma de realização, um estojo farmacêutico ou de ensaio compreende um ou mais iniciadores NMS inversos (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 e/ou 12) em um recipiente, de um ou mais NMS iniciadores diretos (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 e/ou 13) em um outro recipiente, e uma ou mais sonda NMS (por exemplo, SEQ ID NO. 3 e/ou 10) em um outro recipiente, e instruções para utilização.

[00877] Em certas formas de realização, os componentes necessários para o funcionamento de um PCR, RT-PCR ou amplificação por círculo rolante, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleotídeo, etc, estão incluídas no kit deste tipo. Um estojo farmacêutico ou ensaio contendo tais sondas e/ou iniciadores podem ser utilizados em PCR, RT-PCR, para, por exemplo, (i) determinar se um agente terapêutico (por exemplo, um composto de fórmula (I) ou sua forma) aumenta inclusão do exon 7 de NMS1 e/ou NMS2 em RNAm que é transcrito

a partir do NMS1 e/ou gene NMS2, (ii) controlar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e inclui o exon 7 e a quantidade do RNAm que é transcrito a partir do NMS1 e/ou gene NMS2 e não inclui o exon 7 de NMS1 e/ou NMS2, e/ou (iii) monitorar a resposta de um indivíduo a um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou sua forma). Em outras formas de realização, o sujeito é um sujeito humano. Em outras formas de realização, o sujeito humano é um paciente humano. Em certas outras formas de realização, o paciente humano é um paciente humano de SMA.

[00878] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende um composto de Fórmula (I) ou sua forma, em um recipiente, e instruções para a utilização do composto ou uma forma do mesmo. Numa forma de realização específica, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou sua forma, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente, e instruções para utilização. Numa outra forma de realização específica, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou sua forma, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável, e instruções para utilização. Numa forma de realização, as instruções para uso explicam um, dois ou mais do seguinte: a dose, via de administração, frequência de administração e os efeitos secundários da administração de um composto de Fórmula (I) ou sua forma, a um sujeito. Em outras formas de realização, o sujeito é um sujeito humano. Em outras formas de

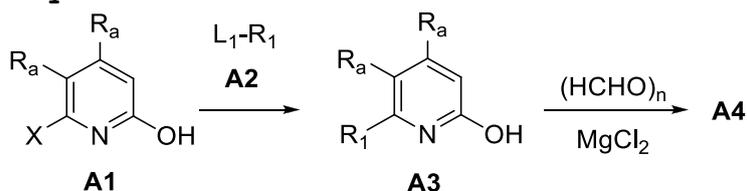
realização, o sujeito humano é um paciente humano. Em certas outras formas de realização, o paciente humano é um paciente humano com SMA.

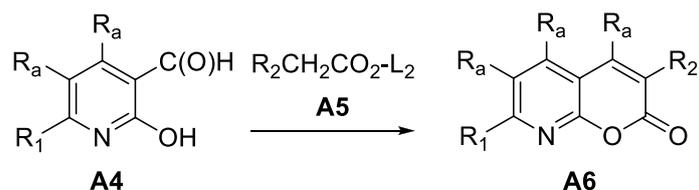
MÉTODOS GERAIS DE SÍNTESE

[00879] Tal como aqui descrito, os métodos gerais para a preparação do composto de fórmula (I) ou sua forma, como aqui descrito estão disponíveis através do padrão, a metodologia sintética bem conhecida. Muitos dos materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou, quando não estão disponíveis, podem ser preparados utilizando técnicas conhecidas pelos peritos na arte. Os esquemas sintéticos aqui previstos compreendem etapas de reações múltiplas, cada um dos quais se destina a ficar em sua própria e podem ser realizadas com ou sem qualquer etapa (s) anterior ou seguinte. Em outras palavras, o desempenho de cada um dos passos individuais de reação dos esquemas de síntese aqui proporcionados isoladamente é contemplado.

[00880] **Etapa A**

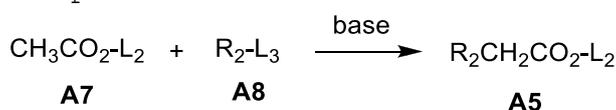
[00881] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos, em que R_1 é um sistema de anel monocíclico ou bicíclico heterocíclico, R_2 é um monocíclico eventualmente substituído ou heterocíclico bicíclico, anel arilo ou heteroarilo do sistema e R_a é hidrogênio, é um átomo de hidrogênio, são preparados como descrito no **Esquema A** abaixo.



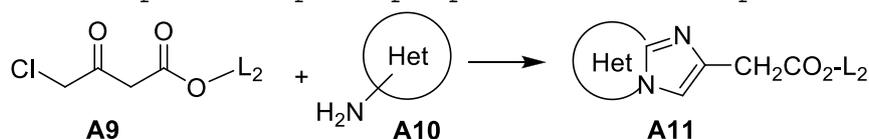


[00882] Substituição do Composto 6-hidroxipiridina **A1** (em que X representa vários grupos reativos, os quais são utilizados para proporcionar uma pluralidade de substituintes R_1 de grupos funcionais por reação de materiais de partida adequados, com o Composto **A1** ou subsequentemente com o Composto **A3**, Composto **A4** ou Composto **A6** utilizando compostos conhecidos por um perito vulgar na arte) é feito reagir com um Composto **A2** (em que L_1 é um grupo de saída nucleofílico adequado e R_1 é um grupo mono ou sistema de anel heterocíclico bicíclico que contém pelo menos um grupo amina, por exemplo, N-Boc piperazina ou N-Boc-44 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina), num solvente adequado ou mistura de solventes (tal como n-BuOH, DMSO, NMP e afins, ou suas misturas), com ou sem um catalisador de paládio opcional (tal como PdCl₂dppf e semelhantes) para proporcionar um Composto **A3**.

[00883] Composto **A3** é feito reagir com paraformaldeído na presença de MgCl₂ e semelhantes, para proporcionar um Composto **A4**. Composto **A4** pode condensar com um éster de ácido acético R_2 -□- substituído do Composto **A5** (onde L_2 representa um grupo de saída C₁₋₂ alquil) na presença de um ácido ou de uma base fraca (tal como um éster de R_2 substituído ou piperidina e semelhantes), submetendo-se a condensação de Knoevenagel, para proporcionar um Composto **A6**.



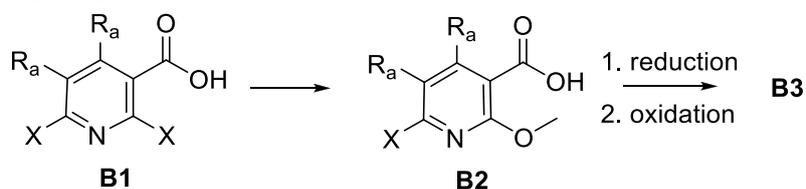
[00884] Ácido acético, éster do Composto **A7** (tais como acetato de t-butil e similares) com uma base (tal como LHMDs e semelhantes) num solvente adequado (tal como THF e semelhantes) é feito reagir com um Composto **A8** (em que L₃ representa um grupo de saída ou de contra-peça para uma reação de acoplamento, tal como um nucleófilo reativo) na presença de um catalisador opcional para proporcionar o Composto **A5**.

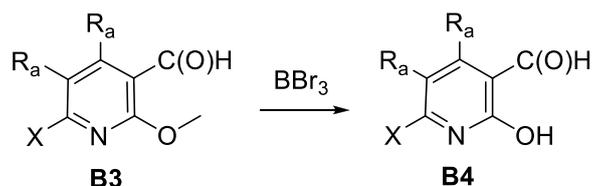


[00885] Um Composto substituído de 4-cloro-3-oxobutanoato de **A9** (onde L₂ representa um grupo separável C₁₋₂alquil) é feito reagir com um heterocíclico monocíclico eventualmente substituído ou um sistema de anel heteroaril do Composto **A10** (em que o termo "Het" refere-se a uma porção amidina -semelhante tais como, mas não limitados a, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, 4-aminopirimidina, 2 - aminopirazina, 3-aminopiridazina, 2-aminotiazol, 4-aminotiazol e semelhantes) para proporcionar um Composto **A11**, que é em seguida, transportado em lugar do Composto **A5** para a reação com o composto **A4**.

[00886] **Etapa B**

[00887] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos, em que R₂ é um opcionalmente monocíclico eventualmente substituído ou heterocíclico bicíclico, arilo ou sistema de anel heteroarilo e R é um átomo de hidrogênio, são preparados como descrito no **Esquema B** abaixo.

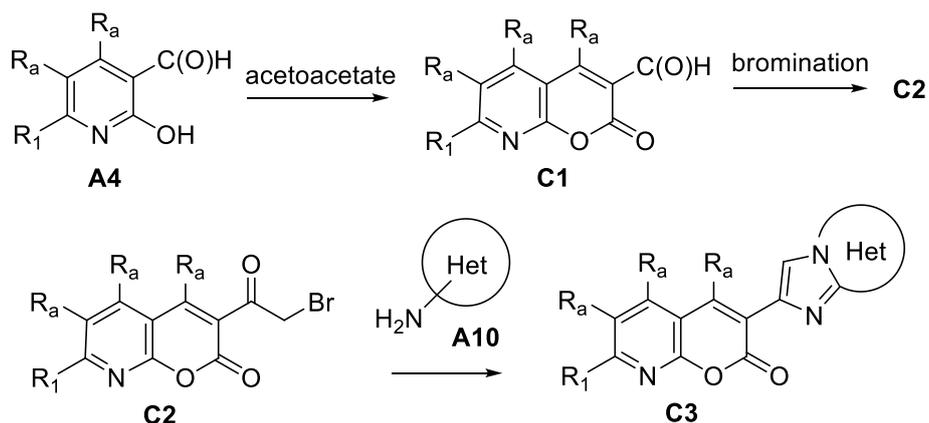




[00888] Um Composto **B1** de ácido nicotínico (onde X representa vários grupos reativos, que podem ser utilizados para fornecer uma pluralidade de substituintes R_1 de grupos funcionais por reação de materiais de partida adequados, com o Composto **B1** ou **B2**, Composto **B3** ou Composto **B4** usando compostos conhecidos por um perito vulgar na arte) é feito reagir com um reagente (tal como o metóxido de sódio numa forma de realização, em que X é cloro) num solvente adequado (tal como o metanol e semelhantes) para proporcionar um Composto **B2** como uma mistura de 2-X-6-metoxi e 2-metoxi-6-X regioisômeros. Composto **B2** é então reduzido para o aldeído correspondente por um agente de redução (tal como o diborano e semelhantes), seguido de oxidação com um oxidante apropriado (tal como MnO_2 ou periodinano Dess-Martin e outros semelhantes) para proporcionar um Composto **B3** como um mistura de regioisômeros. Composto **B3** é desmetilado com BBr_3 para proporcionar um Composto **B4** como uma mistura de regioisômeros. O 2-hidroxi-6-X do regioisômero do Composto **B4** é isolado e transportados em lugar do Composto **A4** de acordo com o procedimento do Esquema A.

[00889] **Etapa C**

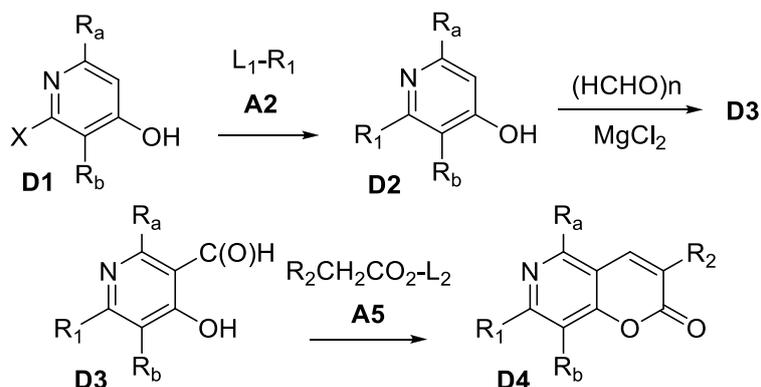
[00890] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos, em que R_1 é um sistema de anel monocíclico ou bicíclico heterocíclico, R_2 é um sistema de anel heteroaril bicíclico opcionalmente substituído e R é um átomo de hidrogênio, são preparados como descrito no **Esquema C** abaixo.



[00891] Composto **A4** é condensado com acetoacetato na presença de um ácido ou de uma base fraca (tal como o ácido acético ou piperidina e semelhantes) num solvente adequado (tal como acetonitrilo, etanol e semelhantes, ou suas misturas), submetendo-se a condensação de Knoevenagel, com proporcionar um Composto **C1**. Composto **C1** é então bromado com um reagente de bromação adequado (tal como Br_2 ou NBS e semelhantes) para proporcionar um composto **C2**, que é feito reagir com o Composto **A10** para proporcionar Composto **C3**.

[00892] **Etapa D**

[00893] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos, em que R_1 é um sistema de anel monocíclico ou bicíclico heterocíclico, R_2 é um monocíclico eventualmente substituído ou heterocíclico bicíclico, anel arilo ou heteroarilo do sistema e R_a e R_b são hidrogênio, hidrogênio, são preparados como descrito no **Esquema D** abaixo.



[00894] O composto 4- hidroxipiridina substituído **D1** (onde X representa vários grupos reativos, os quais são utilizados para proporcionar uma pluralidade de substituintes R₁ de grupos funcionais por reação de materiais de partida adequados, com o Composto **D1** ou subseqüentemente com o Composto **D2**, Composto **D3** ou Composto **D4** usando técnicas conhecidas por um perito vulgar na arte) é feito reagir com o Composto **A2** num solvente adequado com um catalisador de paládio para fornecer um Composto opcional **D2**. Composto **D2** é feito reagir com paraformaldeído, utilizando o procedimento do Esquema A para proporcionar um composto **D3**. Composto **D3** é feito reagir com o Composto **A5** usando o procedimento do esquema A, passando por condensação de Knoevenagel, para proporcionar um Composto **D4**.

EXEMPLOS DE SÍNTESE ESPECÍFICAS

[00895] Para descrever em mais pormenor e ajudar na compreensão, os seguintes exemplos não limitativos são apresentados para ilustrar mais completamente o âmbito dos compostos aqui descritos, e não são para serem interpretados como especificamente limitativos do seu âmbito. Tais variações dos compostos aqui descritos, que podem ser agora conhecidos ou mais tarde desenvolvidos, que estariam dentro do âmbito de um perito na arte determinar, são consideradas como caindo dentro do âmbito dos compostos como aqui descritos e reivindicados a seguir. Estes exemplos ilustram a preparação de certos compostos. Os peritos na arte irão entender que as técnicas descritas nos exemplos representam técnicas, tal como descrito por aqueles peritos na arte, que funcionam bem na prática, e, como tal, constituem modos preferidos para a prática da mesma. No entanto, deve ser apreciado que os

especialistas na técnica devem, à luz da presente descrição, apreciar que muitas alterações podem ser feitas nos métodos específicos que estão descritos e ainda obter um resultado semelhante ou parecido sem nos afastarmos do espírito e âmbito da presente descrição.

[00896] Exceto nos seguintes exemplos do composto encarnado, a menos que indicado em contrário, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, os dados experimentais, e assim por diante utilizados na especificação e reivindicações são para ser entendidos como sendo modificados pelo termo "cerca de". Deste modo, todos estes números representam aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que procurou ser obtida pela reação, ou como resultado de condições experimentais variáveis. Por conseguinte, dentro de um intervalo esperado de reprodutibilidade experimental, o termo "cerca de", no contexto dos dados resultantes, refere-se a uma gama de dados fornecidos, que podem variar de acordo com um desvio padrão da média. Assim, para os resultados experimentais fornecidos, os dados resultantes podem ser arredondados para cima ou para baixo para apresentar dados de forma consistente, sem perda de algarismos significativos. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao âmbito das reivindicações, cada parâmetro numérico deverá ser interpretado tendo em vista o número de algarismos significativos e técnicas de arredondamento utilizado por aqueles peritos na arte.

[00897] Enquanto os intervalos numéricos e parâmetros que estabelecem o amplo escopo da presente descrição são

aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos apresentados abaixo são relatados de forma tão precisa quanto possível. Qualquer valor numérico, no entanto, inerentemente contém certos erros necessariamente decorrentes do desvio padrão encontrados em suas respectivas medições de teste.

EXEMPLOS DE COMPOSTOS

[00898] Como utilizado acima, e ao longo da presente descrição, as seguintes abreviações, a menos que indicado de outra forma, devem ser entendidas como tendo os seguintes significados:

Abreviação	Significado
Δ	aquecimento (química) ou exclusão (biologia)
AcOH ou HOAc	ácido acético
Ac ₂ O	anidrido acético
Ar	argônio
ACN	acetonitrila
BEMAP	2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1-binaftaleno
B(OiPr) ₃	borato de triisopropilo
Boc	tert-butoxi-carbonil
Boc ₂ O	di-tert-butil dicarbonato
BuOH	n-butanol
°C	Graus Centígrados
CDI	1,1-carbonildiimidazol ou N,N'-carbonildiimidazol
(CHO) _n ou (HCHO) _n	paraformaldeído
d/h/hr/hrs/mEm/s	dia (d) / hora (h, hr ou hrs) / minuto (min) / segundo (s)
DavePhos	2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIEA ou DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

Abreviação	Significado
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformaamida
DMSO	dimetilsulfoxido
EDC ou EDCI	Hidroclorato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etil
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietil eter
HCHO	formaaldeido
iPrI	2-iodopropano
JohnPhos	(2-bifenil)-di- <i>t</i> -butilfosfina
KOAc	acetato de potássio
LAH	hidreto de alumínio e lítio
LC/MS, LCMS ou LC-MS	espectroscopia de massa de cromatografia líquida
LDA	diisopropilamida de lítio
LiHMDS ou LHMDS	bis (trimetilsilil) amida
MeOH	metanol
MeI	iodometano
Me-THF	2-metiltetra
Me ₂ Zn	dimetilzinco
MnO ₂	dióxido de manganês
MS	espectroscopia de massa
NaH	hidreto de sódio
NaHS	hidrossulfeto de sódio
NaHMDS	hidreto de bis (trimetilsilil) amida de sódio ou hexametildisilazida
NaI	iodeto de sódio
NaOAc	acetato de sódio
NaOMe	metóxido de sódio
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NMR	ressonância magnética nuclear
o/n	durante a noite
Pd	paládio

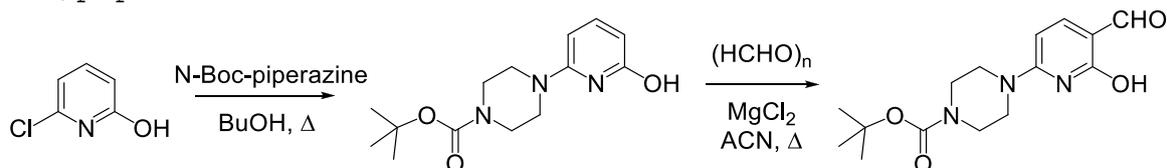
Abreviação	Significado
Pd/C	paládio sobre carvão
Pd(dba) ₂	bis (dibenzilidenoacetona) paládio
	tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio
Pd ₂ (dba) ₃ ou Pd ₂ dba ₃	(0)
	trans-bis (benzonitrilo) dicloropaládio
PdCl ₂ (PhCN) ₂	(II)
PdCl ₂ (dppf),	
PdCl ₂ dppf ou	[1,1-bis (difenilfosfino) ferroceno]
Pd(dppf)Cl ₂	dicloropaládio (II)
Pd(OAc) ₂	paládio(II) acetato
Pd(PPh ₃) ₄ ou	
Pd(pph ₃) ₄	tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ ,	
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ ou	bis (trifenilfosfina) paládio (II)
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	dicloreto
	tri-terc-butilfosfônio
PHBu ₃ BF ₄ ou tBu ₃ PHBF ₄	tetrafluoroborato
PhI	iodobenzeno
PhI(OTFA) ₂	[Bis (trifluoroacetoxi) iodo] benzeno
PhMe	tolueno
POCl ₃	cloreto de fosforil
PPh ₃	trifenilfosfina
PPA	ácido polifosfórico
PPTs	piridimina <i>p</i> -toluenosulfonato
psi	libras por polegada quadrada de pressão
	(benzotriazol-1-
	iloxi)tripirrolidinofosfônio
PyBOP	hexafluorofosfato
rt	temperatura ambiente
S-Phos, SPhos ou	2-diciclohexilfosfino-2',6'-
Sphos	dimetoxibifenil
T ₃ P	anidrido propilfosfônico
TEA, Et ₃ N ou NEt ₃	triethylamina
Tf ₂ O	anidrido triflico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina

Abreviação	Significado
TMS	trimetilsilano
TMSCl	Trimetilclorosilano ou cloreto de trimetilsilil
TMSOK	Trimetilsilanolato de potássio
t-Bu	terc-butil
TsOH, p-TsOH ou pTSA	ácido tosilico e ácido p-toluenossulfônico
Xantphos	4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno

Exemplo 1

Preparação de Cpd 5

Parte 1: Preparação de *t*-butil 4-(5-formail-6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

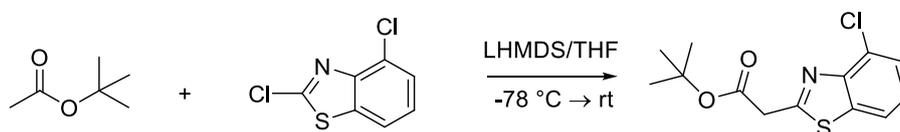


[00899] Etapa A: para 2-cloro-6-hidroxipiridina (12,3 g, 94 mmol) em *n*-BuOH (50 mL) foi adicionado *t*-butil piperazina-1-carboxilato (46,0 g, 235 mmol). A mistura foi aquecida a 140 °C por 3 dias. A mistura de reação foi extraída com acetato de etil (1,5 L) e lavada com solução saturada de NH₄Cl e, em seguida, salmoura. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄, e concentrou-se sob pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em CH₃CN (100 mL) e precipitado pela adição de água (1 L). O precipitado foi filtrado, lavado com água e éter. A camada orgânica do filtrado foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (50%-100% EtOAc/hexanos). Um total de 18,7 g (71%) de *t*-butil 4-(6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato foi obtido como um sólido branco. MS *m/z* 280,2

[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,40 (1H, m), 6,04 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,64 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 3,62 (4H, m), 3,36 (4H, m), 1,51 (9H, s).

[00900] Etapa B: A uma mistura de *t*-butil 4-(6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (8,4g, 30 mmol) e MgCl₂ (5,8 g, 60 mmol) em CH₃CN (100 mL) foi adicionada trietilamina (25,2 mL, 150 mmol). Depois a mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente, paraformaldeído (9,0 g, 300 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada durante 18 horas a 60°C, e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com EtOAc (500 mL) e lavou-se com uma solução de 1 M de sal de Rochelle (200 mL) e solução saturada de NH₄Cl (200 mL). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna (30%-50% EtOAc/hexanos) para gerar 3,6 g (39%) de *t*-butil 4-(5-formail-6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato como sólido branco. MS *m/z* 308,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12,35 (1H, br), 9,55 (1H, s), 7,66 (1H, d, *J* = 8,51 Hz), 6,26 (1H, d, *J* = 8,83 Hz), 3,79 (4H, m), 3,56 (4H, m), 1,51 (9H, s).

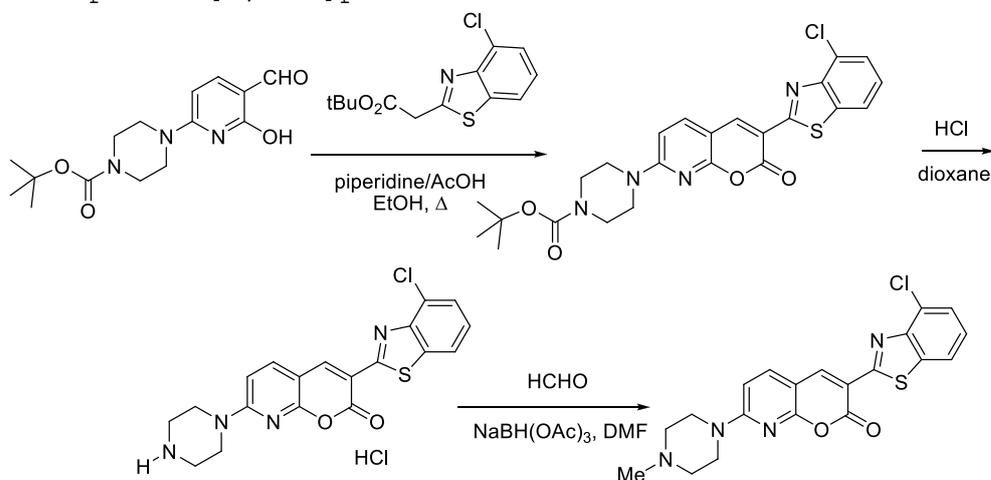
Parte 2: Preparação de *t*-butil 2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)acetato



[00901] A 1-litro, redondo de 3 tubuladuras de balão equipado com uma entrada de nitrogênio, um funil de adição de 500 mL e uma rolha de septo fundo foi carregada com acetato de *t*-butil (26,8 mL, 200 mmol) e THF anidro (50 mL). Após arrefecimento num banho de gelo de acetona seco, bis à mistura foi

adicionado (trimetilsilil) amida de lítio (solução 1 M THF) (200 mL, 200 mmol) através de uma seringa ao longo de 15 min. Depois de se agitar a essa temperatura durante 30 minutos, à mistura foi adicionada uma solução de 2,4-dicloro-benzotiazole (8,15 g, 40 mmol) em THF (100 mL) a partir do funil de adição durante 15 minutos. O banho de arrefecimento foi removido deixando a reação aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, depois diluída com EtOAc e uma solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com AcOEt duas vezes. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica, efetuando a eluição com uma mistura de gradiente de EtOAc/hexanos para dar 11,28 g (99%) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,00 (1H, dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 1,0, 8,0Hz), 7,36 (1H, t, *J* = 8,0Hz), 4,19 (2H, s), 1,38 (9H, s).

Parte 3: 3-(4-clorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona



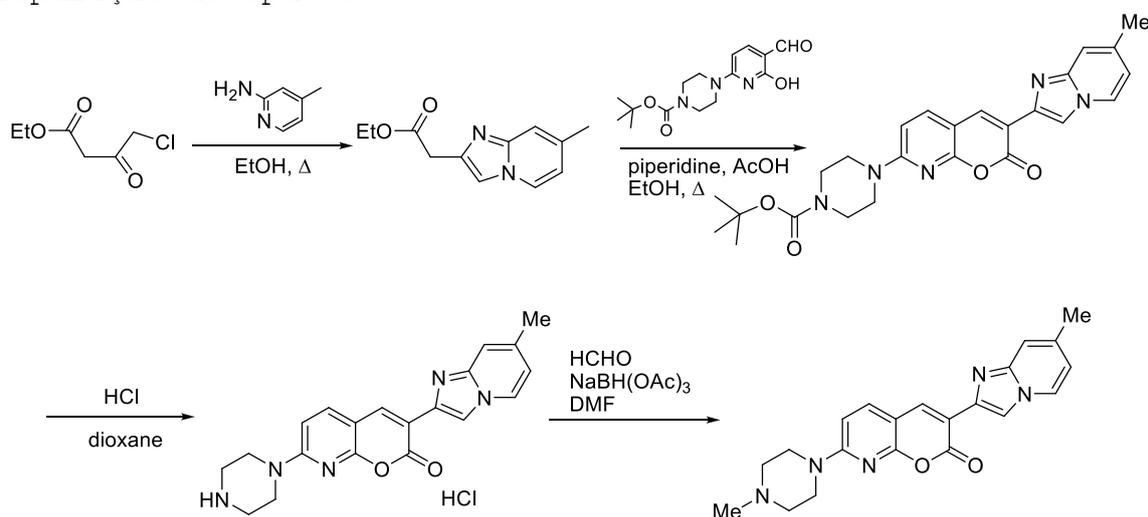
[00902] Etapa A: Para a mistura de *t*-butil 4-(5-formail-6-hidroxi-piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (614 mg, 2,0 mmol) e *t*-butil 2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)acetato (624 mg, 2,2 mmol) em EtOH (15 mL) foram adicionados (0,6 mL, 6,0 mmol) e ácido acético (0,25 mL, 3,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 6 horas, e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (30 mL) para dar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água e depois com éter. Após secagem sob um fluxo de nitrogênio, 850 mg (85%) de *t*-butil-4-(3-(4-clorobenzo [d]tiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano [2,3-*b*] piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de etilo foi obtido como um sólido amarelo. MS m/z 499,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,04 (1H, s), 7,87 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,54 (1H, m), 7,33 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 6,69 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,83 (4H, m), 3,62 (4H, m), 1,52 (9H, s).

[00903] Etapa B: Para a suspensão de *t*-butil 4-(3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato (850 mg, 1,7 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi adicionado 4N HCl em dioxano (5 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, e filtrou-se. O sólido foi lavado com éter e seco sob nitrogênio. Hidrocloreto de 3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona obtida quantitativamente e utilizado para o no passo seguinte sem purificação adicional. MS m/z 399,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,12 (1H, s), 9,11 (2H, br), 8,36 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,03 (4H, m), 3,26 (4H, m).

[00904] Etapa C: Para uma suspensão de hidrocloreto de 3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona (890 mg, 2,0 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados 37% de HCHO aquoso (0,4 mL, 3,4 mmol) e depois NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. À mistura adicionou-se água (10 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) para formar um precipitado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secou-se sob nitrogênio, obtendo-se 680 mg (97%) do composto do título como um sólido amarelo. Derretimento em 258-260°C; MS *m/z* 413,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,06 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,64 (1H, m), 7,44 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 3,79 (4H, m), 2,44 (4H, m), 2,25 (3H, s).

Exemplo 2

Preparação de Cpd 39



[00905] Etapa A: Um recipiente de pressão de 75 mL foi carregado com 4-cloro-3-oxo-butirato de etil (6,58 g, 40 mmol), 2-amino-4-metil piridina (4,33 g, 40 mmol) e 200 mL de EtOH (40 mL). Depois de se agitar a 100° C num banho de óleo durante a noite, a mistura de reação foi concentrada

sob pressão reduzida, depois diluiu-se com CH_2Cl_2 e uma solução saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 duas vezes. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica. A eluição com um gradiente de mistura de diclorometano-metanol originou 3,23 g (37 %) do produto do título como um óleo castanho escuro. MS m/z 219,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8,38 (1H, d, $J = 6,95$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,24 (1H, d, $J = 1,60$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 1,60, 6,95$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7,00$ Hz), 3,74 (2H, s), 2,34 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,00$ Hz);

[00906] Etapa B: A uma mistura de *t*-butil 4-(5-formail-6-hidroxi-piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (120 mg, 0,4 mmol) e etil 2-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)acetato (96 mg, 0,44 mmol) em EtOH (0,2 mL) foram adicionados piperidina (0,3 mL) e ácido acético (0,1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 15 horas, e arrefecida até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (6 mL) para dar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água e depois com éter. Depois de secagem sob nitrogênio, 112 mg (60%) de *t*-butil 4-(3-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-oxo-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato foi obtido como um sólido amarelo. MS m/z 462,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00907] Etapa C: Para a suspensão de *t*-butil 4-(3-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-oxo-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato (112 mg, 0,24 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado 4N HCl em dioxano (1,5 mL). A

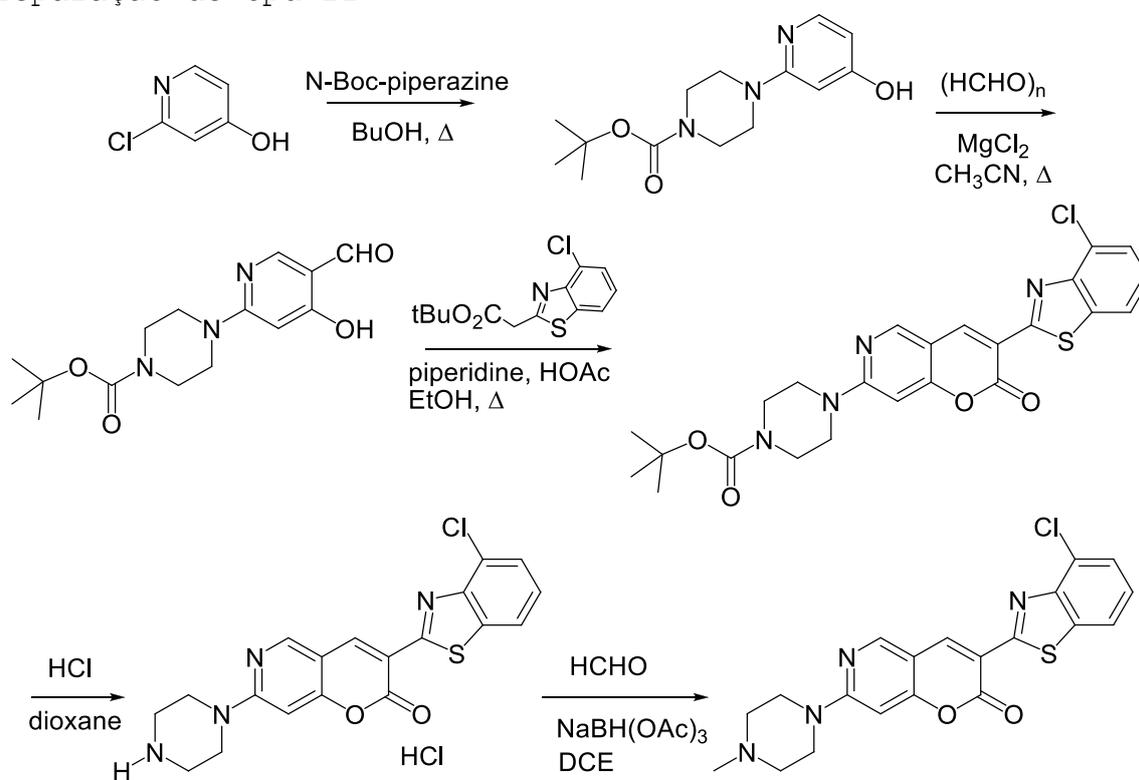
mistura foi agitada durante 16 horas, e filtrou-se. O sólido foi lavado com éter e seco sob nitrogênio. Hidrocloreto de 3-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona foi obtida quantitativamente e utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. MS *m/z* 362,3 [M+H]⁺.

[00908] Etapa D: Para uma suspensão de hidrocloreto de 3-(7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona (42 mg, 0,11 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados 37% de formaldeído aquoso (0,02 mL, 0,22 mmol) e então NaBH(OAc)₃ (52 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (5%-10% MeOH/CH₂Cl₂) para gerar 25 mg (60 %) do composto do título como um sólido amarelo. Ponto de fusão 264-268 °C; MS *m/z* 376,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,55 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,92 (1H, d, *J* = 6,94 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,83 Hz), 7,26 (1H, s), 6,56 (2H, m), 3,74 (4H, m), 2,52 (4H, m), 2,33 (6H, s).

[00909] Como mostrado na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 2, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriados.

Exemplo 3

Preparação de Cpd 11



[00910] Etapa A: A uma solução de 2-cloro-4-hidroxipiridina (12,9 g, 100 mmol) em n-BuOH (50 mL) foi adicionado t-butil piperazino-1-carboxilato (46,5 g, 250 mmol). A mistura foi aquecida a 140°C durante 3 dias e, em seguida, diluiu-se com EtOAc (2 L) à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl e então salmoura. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO_4 , e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (5%-20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 12,2 g (44%) de t-butil-4 (4-hidroxipiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato como um sólido branco. MS m/z 280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,72 (1H, d, $J = 6,62$ Hz), 6,20 (1H, dd, $J = 6,31, 2,21$ Hz), 6,02 (1H, d, $J = 1,89$ Hz), 3,56 (4H, m), 3,42 (4H, m), 1,50 (9H, s).

[00911] Etapa B: A uma mistura de t-butil-4 (4-hidroxi-piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato (5,03 g, 18,0 mmol) e $MgCl_2$ (3,42 g, 36 mmol) em CH_3CN (100 mL) foi adicionado trietilamina (15,1 mL, 90 mmol). Depois a mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente, paraformaldeído (5,4 g, 180 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada durante 18 horas a $60^\circ C$, e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com EtOAc (400 mL) e lavou-se com uma solução de 1 M de sal de Rochelle (200 mL) e solução saturada de NH_4Cl (200 mL). A camada orgânica foi concentrada sob a pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (30% -80% de EtOAc/hexanos) para produzir 1,5 g (27%) de t-butil-4 (5-formil-4-hidroxi-piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato como um sólido branco. MS m/z 308,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,37 (1H, s), 9,64 (1H, s), 8,27 (1H, s), 5,98 (1H, s), 3,71 (4H, m), 3,56 (4H, m), 1,48 (9H, s).

[00912] Etapa C: A uma mistura de t-butil-4 (5-formil-4-hidroxi-piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato (61 mg, 0,2 mmol) e t-butil-2 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) acetato de etil (62 mg, 0,22 mmol) em EtOH (2 mL) adicionou-se piperidina (0,06 mL, 0,6 mmol) e ácido acético (0,025 mL, 0,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a $60^\circ C$ durante 6 horas, e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (6 mL) para dar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água e depois com éter. Depois de secagem sob nitrogênio, 96 mg (96%) de t-butil-4 (3 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) -2-oxo-2H-pirano [3,2-c] piridin -7-il) piperazina-1-carboxilato de etil foi obtido como um

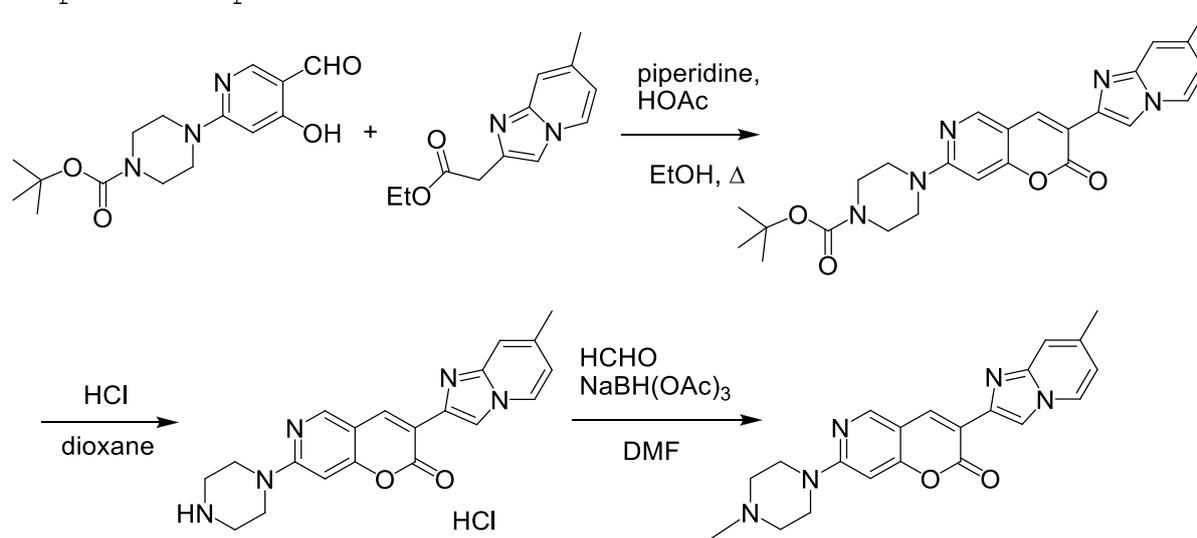
sólido amarelo. MS m/z 499,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,08 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 9,14$ Hz), 7,55 (1H, m), 7,34 (1H, t, $J = 7,88$ Hz), 6,48 (1H, s), 3,80 (4H, m), 3,62 (4H, m), 1,51 (9H, s).

[00913] Etapa D: A uma suspensão de t-butil-4 (3 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) -2-oxo-2H-pirano [3,2-c] piridin-7-il) piperazina-1-carboxilato (96 mg, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado 4N HCl em dioxano (1 mL). A mistura foi agitada durante 6 horas, e filtrou-se. O sólido foi lavado com éter e seco sob nitrogênio para dar 61 mg (82%) de 3 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) -7 (piperazin-1-il) -2 H-pirano [3,2-c] piridin-2-ona utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. MS m/z 399,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9,34 (2H, br), 9,13 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J = 6,94$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 6,62$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 7,88$ Hz), 7,00 (1H, s), 4,01 (4H, m), 3,22 (4H, m).

[00914] Etapa E: A uma suspensão de 40 mg (0,1 mmol) de 3 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) -7 (piperazin-1-il) -2 H-pirano [3,2-c] piridin-2-ona em dicloroetano (1 mL) foram adicionados 37% de formaldeído aquoso (0,01 mL, 0,2 mmol) e depois NaBH (OAc) 3 (40 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e foi adicionada água (2 mL) à mistura. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secou-se sob nitrogênio para se obter 34 mg (82%) do composto do título como um sólido amarelo. Ponto de fusão 285-288°C; MS m/z 413,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9,08 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,14 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J = 7,72$ Hz), 6,89 (1H, s), 3,77 (4H, m), 2,42 (4H, m), 2,24 (3H, s).

Exemplo 4

Preparo de Cpd 57



[00915] Etapa A: A uma mistura de t-butil-4 (5-formil-4-hidroxipiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato (124 mg, 0,40 mmol) e acetato de 2 (7-metilimidazo [1,2 -a] piridin-2-il) acetato de etil (96 mg, 0,44 mmol) em EtOH (0,2 mL) foram adicionados piperidina (0,3 mL) e ácido acético (0,1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 15 horas e arrefecida até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (2 mL) para dar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água e depois com éter. Depois de secagem sob nitrogênio, 115 mg (63%) de t-butil 4-(3-(7-metilimidazo[1,2- a]piridin-2-il)-2-oxo-2 H -pirano[3,2-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato foi obtido como um sólido amarelo. MS m/z 462,3 [M+H]⁺.

[00916] Etapa B: A uma suspensão de t-butil 4-(3-(7-metilimidazo[1,2- a]piridin-2-il)-2-oxo-2 H -pirano[3,2- c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato (115 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado 4N HCl em dioxano (1 mL). A mistura foi agitada durante 2 horas, e, em seguida, filtrada.

O sólido foi lavado com éter e seco sob nitrogênio para dar 3 (7-metilimidazo [1,2-a] piridin-2-il) -7 (piperazin-1-il) -2 H-pirano [3,2 -c] piridin-2-ona quantitativamente o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. MS m/z 362,2 [M+H]⁺.

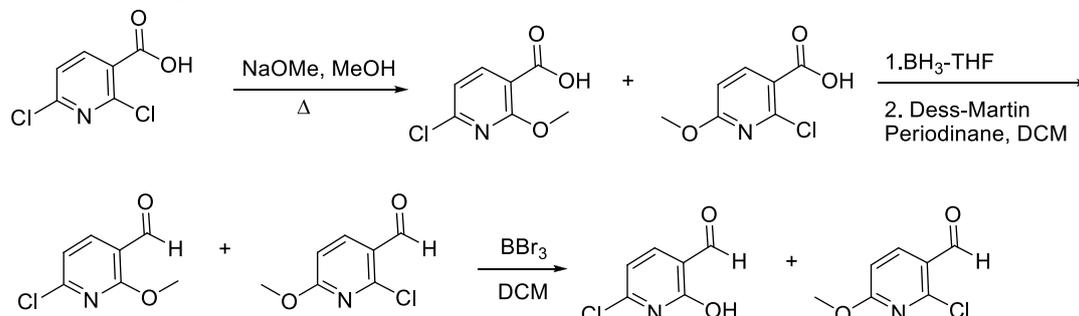
[00917] Etapa C: A uma suspensão de 3 (7-metilimidazo [1,2-a] piridin-2-il) -7 (piperazin-1-il) -2 H-pirano [3,2-c] piridin-2-ona (50 mg, 0,12 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados 37% de formaldeído aquoso (0,025 mL, 0,25 mmol) e depois NaBH(OAc)₃ (55 mg, 0,25 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. À mistura adicionou-se água (2 mL) e uma solução de NaHCO₃ (2 mL) para formar um precipitado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob nitrogênio para dar 30 mg (67%) do composto do título como um sólido amarelo. MS m/z 376,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,41 (1H, d, *J* = 6,96 Hz), 8,32 (1H, s), 7,22 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,66 (1H, dd, *J* = 6,94, 1,58 Hz), 3,60 (4H, m), 2,49 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,22 (4H, m).

[00918] Como mostrado na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais revelados aqui podem ser preparados de acordo com o Exemplo 4, substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriados.

Exemplo 5

Preparo de Cpd 91

Parte 1: Preparo de 6-cloro-2-hidroxicinotinaldeído



[00919] Etapa A: O ácido 2,6-dicloronicotínico (30g, 156,3 mmol) foi dissolvido em metanol (300 mL) à temperatura ambiente. Etóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 781,3 mmol, 145 mL) foi adicionado lentamente à mesma temperatura. A mistura de reação foi agitada a 70 °C durante 5 horas e arrefecida até à temperatura ambiente. O sólido precipitado a partir de mistura de reação foi filtrado e o licor mãe foi concentrado sob vácuo. Todo sólido recolhido foi dissolvido em água (300 mL) e a solução foi acidificada com solução de HCl a 6N até pH 6 a 0°C. A camada aquosa foi extraída com acetato de etil cinco vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 . A camada orgânica foi filtrada e concentrada para dar uma mistura 1: 1 de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico e ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (20,22g, 69%). MS m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

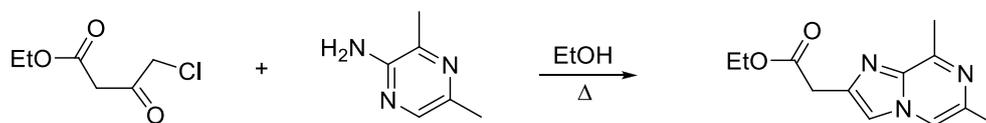
[00920] Etapa B: A mistura obtida acima (11,48g, 61,2 mmol) foi dissolvida em THF (50 mL) e arrefecida a 0°C. Complexo de borano-THF (1,0 M em THF, 200 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e arrefeceu-se novamente para 0 °C. 6N HCl (15 mL) aquoso foi adicionado muito lentamente, a 0°C. A camada aquosa foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 a pH

7. Adicionou-se diclorometano e a camada aquosa foi extraída. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre K_2CO_3 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para se obter 10,6 g de álcoois correspondentes. O resíduo pode ser utilizado diretamente na etapa de oxidação ou purificado em gel de sílica com a mistura de acetato de etilo e hexano. TLC R_f 0,31 (30% EtOAc em hexano). MS m/z 174 $[M+H]^+$.

[00921] Os álcoois isolados (3,9 g, 22,7 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (110 mL) e arrefecidos a 0 °C. Periodinano de Dess-Martin (11,6 g, 27,3 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 min. A reação foi temperada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre K_2CO_3 , filtrou-se e concentrou-se para dar uma mistura de 3,53 g de 6-cloro-2-metoxinicotinaldeído e 2-cloro-6-metoxinicotinaldeído (91%).

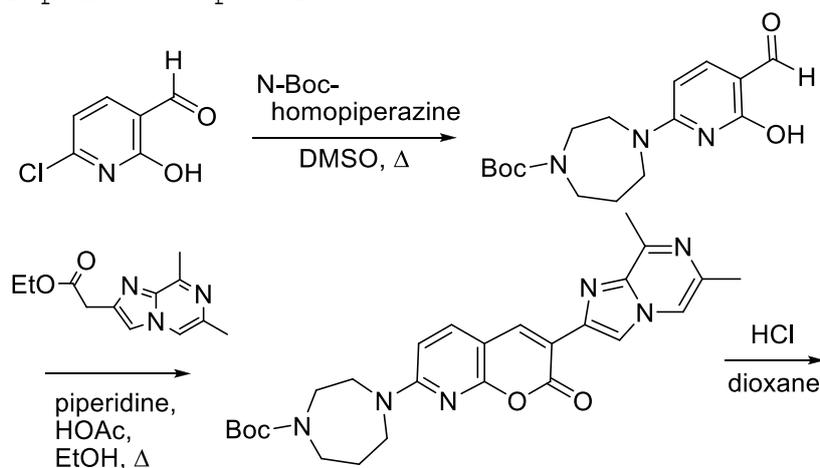
[00922] Etapa C: A mistura de 6-cloro-2-metoxinicotinaldeído e 2-cloro-6-metoxinicotinaldeído (3,3 g, 19,3 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (100 mL) e arrefeceu-se para -15 °C. BBr_3 (1,0 M em CH_2Cl_2 , 38,6 mmol) foi adicionado lentamente a esta temperatura. A solução foi agitada a 0 °C durante 30 min e neutralizou-se com uma solução saturada de $NaHCO_3$ a pH 7. A camada aquosa foi lavada duas vezes com diclorometano para remover o 2-cloro-6-metoxialdeído. A camada aquosa foi tratada com salmoura e deixada durante 3 horas. O sólido precipitado foi filtrado e seco sob vácuo para se obter 1,07 g de 6-cloro-2-metoxialdeído (71%) como um pó branco. TLC R_f 0,06 (70% CH_3CN em EtOAc). MS m/z 158 $[M+H]^+$.

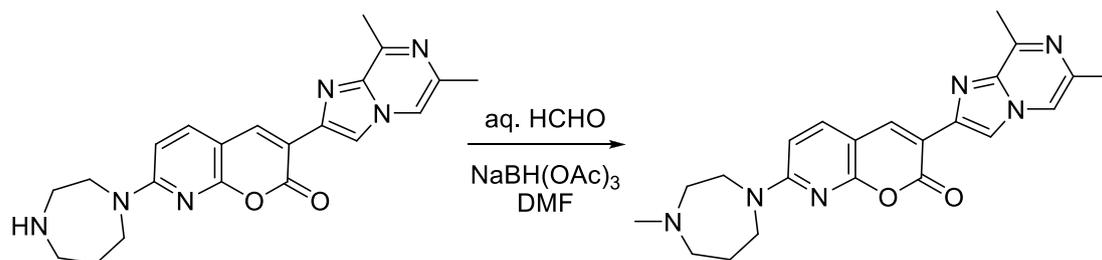
Parte 2: Preparo de etil 2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)acetato



[00923] Um recipiente de pressão foi carregado com 75 mL de acetato de 4-cloro-3-oxo-butirato de etil (4 g, 24,4 mmol), 3,5-dimetilpirazina-2-amina (3 g, 24,4 mmol) e de 200 proof de etanol (24 mL). Depois de se agitar a 100°C num banho de óleo durante 16 horas, a mistura de reação foi concentrada, diluída com diclorometano e uma solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, concentrou-se, e purificou-se em gel de sílica. A eluição com um gradiente de mistura de diclorometano e metanol produziu acetato de 2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il) acetato de etil como um sólido castanho claro (5 g). MS m/z 234 $[M+H]^+$.

Parte 3: Preparo de Cpd 91





[00924] Etapa A: 6-Cloro-2-hidroxicotinaldeído (1 g, 6,37 mmol) foi dissolvido em DMSO (12 mL) à temperatura ambiente. A solução foi tratada com terc-butil-1,4-diazepano-1-carboxilato (2,55 g, 12,74 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 2 horas e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de CH₂Cl₂ três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre K₂CO₃, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para dar origem a 2,1 g de terc-butil-4 (5-formil-6-hidroxipiridin-2-il) -1,4-diazepano-1-carboxilato. O resíduo concentrado foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS *m/z* 322 [M+H]⁺.

[00925] Etapa B: A uma solução de terc-butil-4 (5-formil-6-hidroxipiridin-2-il) -1,4-diazepano-1-carboxilato (225 mg, 0,7 mmol) em 3 mL de EtOH foi tratado com piperidina (119,2 mg, 1,4 mmol), ácido acético (252 mg, 4,2 mmol) e acetato de 2 (6,8-dimetilimidazo [1,2-a] pirazin-2-il) acetato de etil (196 mg, 0,84 mmol) em quarto temperatura. A mistura de reação foi agitada no reator de microondas a 150 °C durante 2 horas. A mistura foi concentrada, neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com diclorometano três vezes. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica para proporcionar terc-butil 4-(3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-yl)-2-oxo-2 H -

pirano[2,3- b]piridin-7-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato após concentração. MS m/z 491 $[M+H]^+$.

[00926] Etapa C: O sólido branco obtido acima foi dissolvido em 2 mL de diclorometano e tratou-se com HCl 4M em dioxano (2 mL) à temperatura ambiente. Depois de se agitar a solução à temperatura ambiente durante 16 horas, todo o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com éter/diclorometano/hexano, para proporcionar o sal de HCl de 7-(1,4-diazepan-1-il) -3 (6,8-dimetilimidazo [1,2-a] pirazin-2-il) -2 H-pirano [2,3-b] piridin-2-ona (164 mg, 55%). Uma análise da amostra da base livre foi preparada por redissolução do sal de HCl em diclorometano, o tratamento da mistura com uma solução saturada de NaHCO_3 seguida por extração e evaporação. MS m/z 391 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,33 (1H, br. s), 8,08 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,80 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 3,9-3,7 (4H, br. m), 2,9 (2H, br. t), 2,74 (3H, s), 2,65 (2H, br. m), 2,38 (3H, s), 1,8 (2H, br. m).

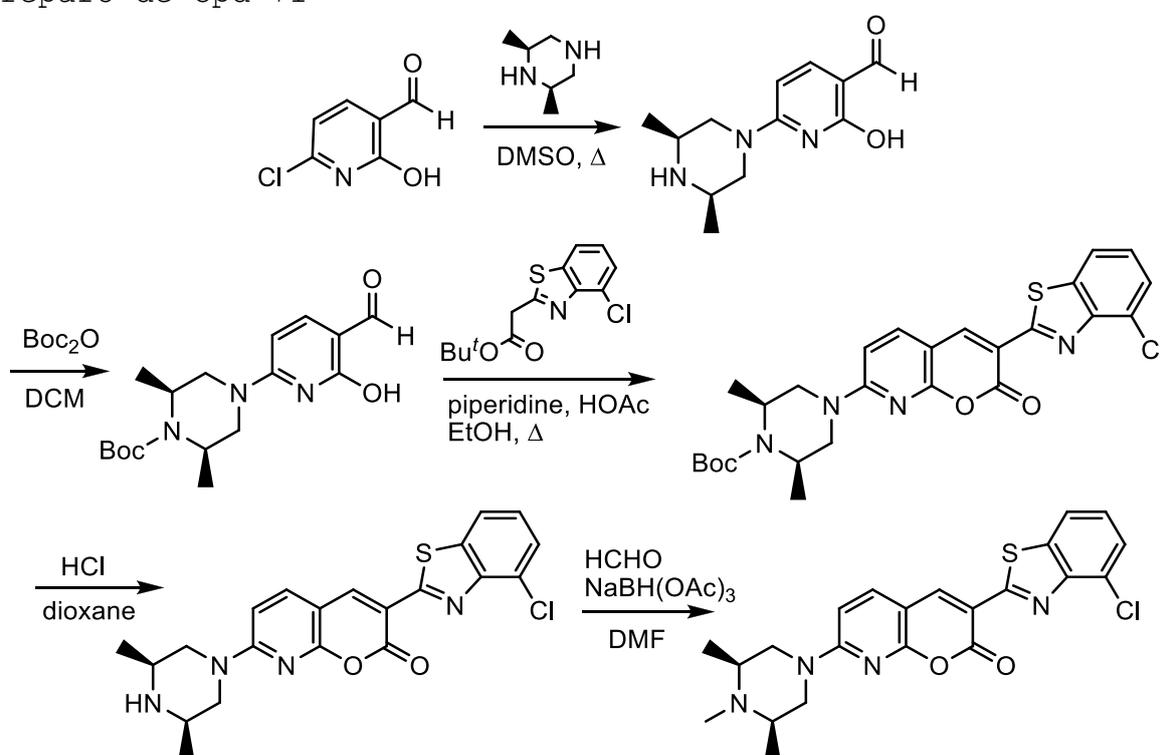
[00927] Etapa D: O sal de HCl de 7-(1,4-diazepan-1-il) -3 (6,8-dimetilimidazo [1,2-a] pirazin-2-il) -2 H-pirano [2,3-b] piridin-2-ona (100 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em DMF (4 mL) à temperatura ambiente. A solução foi tratada com formaldeído (37 wt.% em água, 2,56 mmol, 0,19 mL) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (165 mg, 0,78 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada sob vácuo. O resíduo foi carregado numa coluna de gel de sílica e purificou-se com metanol (5-20%) em diclorometano para dar o composto do título (66,9 mg, 64%). Ponto de fusão 243-245°C; MS m/z 405,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,

500 MHz) δ 8,74 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,32 (1H, br. s), 8,09 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,80 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 3,9–3,7 (4H, br. m), 3,18 (2H, br. d), 2,74 (3H, s), 2,65 (2H, br. m), 2,38 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,8 (2H, br. m).

[00928] Como mostrado na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 5, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriados.

Exemplo 6

Preparo de Cpd 71



[00929] Etapa A: 6-Cloro-2-hidroxinicotinaldeído (1,06 g, 6,76 mmol) foi dissolvido em DMSO (20 mL) à temperatura ambiente. A solução foi tratada com 2,6-cis-dimetilpiperazina (1,16 g, 10,18 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 3 horas e arrefecida até à temperatura ambiente para dar em bruto 6 (3,5-cis-dimetilpiperazin-1-il) - 2-hidroxinicotinaldeído. MS m/z 236 $[M+H]^+$.

[00930] Etapa B: A uma solução de 6 (3,5-cis-dimetilpiperazin-1-il) -2-hidroxicotinaldeído em diclorometano (30 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (2,62 g, 20,3 mmol) e di-terc-butil dicarbonato (2,95 g, 13,52 mmol) em três porções, à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 40°C durante 2 horas e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. A reação foi temperada com água e extraiu-se com diclorometano três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado sobre gel de sílica para se obter terc-butil-4 (5-formil-6-hidroxipiridin-2-il)-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (2,03 g, 89%). MS m/z 336 [M+H]⁺.

[00931] Etapa C: terc-Butil 4-(3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-yl)-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato foi preparado por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 5, Parte 3, Etapa B. MS m/z 529 [M+H]⁺.

[00932] Etapa D: 3 (4-clorobenzo [d] tiazol-2-il) -7-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il) ~ 2H-pirano [2,3-b] piridin-2-ona Foi preparado por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 5, Parte 3, Etapa C. MS m/z 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9,08 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,13 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,43 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,70 (2H, br. t), 3,4-3,2 (2H, br. m), 3,0 (2H, br. t), 1,31 (3H, s), 1,30 (3H, s).

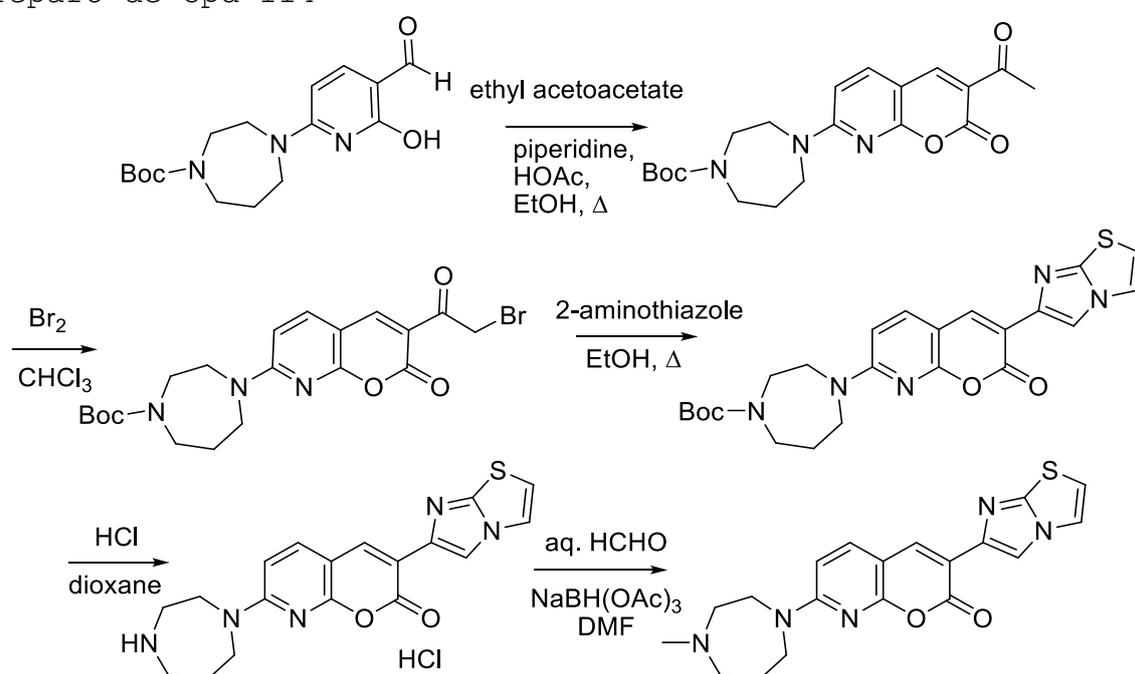
[00933] Etapa E: O composto do título foi preparado por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 5, Parte 3, Etapa D. Ponto de fusão 286-288°C; MS m/z 441,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9,06 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,0, 7,9 Hz), 7,64 (1H, d, J=1,0, 7,8 Hz), 7,43 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,11 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,4 (2H, br. m),

2,8 (2H, br. t), 2,22 (3H, s), 2,15 (2H, br. m), 1,12 (3H, s), 1,14 (3H, s).

[00934] Como mostrado na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 6, substituindo-se os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriados.

Exemplo 7

Preparo de Cpd 114



[00935] Etapa A: A uma solução de terc-butil-4 (5-formil-6-hidroxipiridin-2-il) -1,4-diazepano-1-carboxilato (600 mg, 1,87 mmol) em EtOH (4 mL) foram tratados com piperidina (239 mg, 2,8 mmol), ácido acético (511 mg, 9,35 mmol) e acetoacetato de etil (487 mg, 3,74 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 3 horas. A mistura foi concentrada, neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com diclorometano três vezes. As camadas orgânicas foram combinadas, secou-se sobre K₂CO₃, filtrou-se e concentrou-se. O resíduo foi purificado sobre gel

de sílica com metanol (0-10%) em diclorometano para proporcionar terc-butil-4 (3-acetil-2-oxo-2H-pirano [2,3-b] piridin-7-il) - 1,4-diazepano-1-carboxilato (450 mg, 62%). MS m/z 388 [M+H]⁺.

[00936] Etapa B: terc-butil 4 (3-acetil-2-oxo-2 H -pirano [2,3-b] piridin-7-il) -1,4-diazepano-1-carboxilato (350 mg, 0.903 mmol) em 10 mL de clorofórmio foi tratada com bromo (1M em CHCl₃, 0,9 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O sólido precipitado foi filtrado e o licor mãe foi concentrado. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica para se obter terc-butil-4 (3 (2-bromoacetil) -2-oxo-2 H -pirano [2,3- b] piridin-7-il) -1,4-diazepano -1-carboxilato de etilo (132,2 mg, 32%). MS m/z 489 [M+Na]⁺.

[00937] Etapa C: terc-butil-4 (3 (2-bromoacetil) -2-oxo-2 H -pirano [2,3- b] piridin-7-il) -1,4-diazepano-1-carboxilato (132 mg, 0,28 mmol) em 5 mL de EtOH foi tratada com 2-aminotiazol (34,1 mg, 0,34 mmol) à temperatura ambiente. A solução foi submetida a refluxo durante 16 horas e concentrou-se sob vácuo. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica para proporcionar terc-butil-4 (3 (imidazo [2,1- b] tiazol-6-il) -2-oxo-2H-pirano [2,3- b] piridin-7 il) -1,4-diazepano-1-carboxilato (64,3 mg, 49%). MS m/z 468 [M+H]⁺.

[00938] Etapa D: O sal de HCl de 7-(1,4-diazepan-1-il) -3 (imidazo [2,1- b] tiazol-6-il) -2 H -pirano [2,3- b] piridin-2-ona foi preparado por um procedimento similar ao descrito no Exemplo 5, Parte 3, Etapa C. MS m/z 367 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9,3 (1H, br. s), 8,61 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,07 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J= 4,4 Hz),

7,30 (1H, d, J= 4,4 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,29 (1H, br. m), 4,02 (2H, br. m), 3,80 (2H, br. m), 3,29 (2H, br. m), 3,17 (2H, br. m), 2,13 (2H, br. m).

[00939] Etapa E: 3 - O composto do título foi preparado por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 5, Parte 3, Etapa D. Ponto de fusão 224-226 °C; MS m/z 382 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,54 (1H, br. s), 8,30 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J=4,4 Hz), 7,26 (1H, d, J=4,4 Hz), 6,80 (1H, d, J=8,8 Hz), 3,95-3,61 (4H, br. m), 2,89-2,60 (4H, br. m), 2,38 (3H, s), 1,99 (2H, br. m).

[00940] Como mostrado na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 7, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriados.

[00941] A Tabela 1 apresenta os compostos isolados de uma forma de base livre de um composto de Fórmula (I) que podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Exemplo indicados substituindo os materiais de partida apropriados, os reagentes e condições de reação. A preparação de qualquer sal, isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero de uma forma de base livre de um composto de Fórmula (I) também é contemplada e ainda incluída no âmbito da presente descrição. Quando uma forma de base livre do composto não foi isolada a partir da forma de sal, para uma pessoa com conhecimentos correntes na arte poderia ser esperado para realizar as reações necessárias para se preparar e isolar a forma de base livre do composto.

[00942] O termo "Cpd" representa o número de composto, o termo "ex" representa "Exemplo" (em que * indica que a

correspondente do Exemplo do Composto é proporcionada acima), o termo "MF" representa "ponto de fusão (°C)," o termo "MS" representa "Espectroscopia de Massa de pico (s)" m/z $[M+H]^+$, $[M+2+H]^+$, $[M-H]^-$ ou $[M+2-H]^-$," o termo "D" representa "Decomposição/decompor", o termo "DR" representa "Decomposição Gama", o termo "S" representa "Suaviza", o termo "nd" indica que o valor foi "Não Determinado" eo termo " NI "indica que o composto não foi" isolada ".

Tabela 1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	1	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	258- 260	365, 3
2	2a	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	3	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	247- 250	379, 2
2	4	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-cloroetil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	427, 2
1*	5	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	258- 260	413, 2
2	6	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	262- 266	505, 2
4	7	tert-butil 4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano[3,2-c]piridin-7-il]piperazina-1-carboxilato	ND	465, 3
4	8	tert-butil 4-[3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano[3,2-c]piridin-7-il]piperazina-1-carboxilato	ND	499, 3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4	9a	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	NI	NI
2	10	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	258-262	443,2
3*	11	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	285-288	413,2
2	12	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	266-269	427,2
2	13	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	251-254	441,3
4	14	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	ND	379,2
2	15a	3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	16a	7-(piperazin-1-il)-3-[4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	17	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	254-257	393,3
2	18	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	247-250	407,3
2	19	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	241-245	407,3
2	20	7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	228-232	357,2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	21	3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	210- 214	371, 2
2	22	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2,3-dihidroxiopropil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	216- 220	473, 3
2	23	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	230- 234	441, 3
2	24a	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	25	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	220- 224	409, 3
2	26	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2,3-dihidroxiopropil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	236- 239	439, 3
2	27	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	260- 264	376, 3
2	28a	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	29a	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	30a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	31a	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
7	32a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4	33	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	ND	362, 4
4	34	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	264-268	376, 2
4	35a	3-(8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	NI	NI
5	36	3-(imidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	232-234	377, 3
5	37	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	263-265	427, 1
2	38	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	243-246	362, 2
2*	39	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	264-268	376, 3
4	40a	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	NI	NI
4	41a	3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	NI	NI
4	42a	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	NI	NI
2	43a	3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	44a	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
5	45a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	46a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	47a	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	48	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	271- 274	376, 2
5	49	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	269- 272	394, 8
5	50	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	245- 246	410, 3
5	51a	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	52a	3-(1,3-benzoxazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	53	7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	264- 268	376, 3
2	54	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	268- 272	368
4	55	3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	282- 286	382, 2
5	56	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	274- 276	393, 1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4*	57	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona	ND	376, 3
2	58	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	376, 3
2	59	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	376, 3
6	60	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	283-285	376, 5
2	61	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	246-250	390, 3
2	62	7-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	242-246	390, 3
2	63	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	380, 8
2	64	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	380, 8
5	65	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	239-241	376, 1
5	66	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	240-243	376, 1
6	67	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	248-251	390, 1
2	68	7-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	210-213	394, 2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	69	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	222- 225	394, 2
6	70	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	295- 297	427, 1
6*	71	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	286- 288	441, 1
2	72	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	376, 3
2	73	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	376, 3
2	74	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	248- 252	390, 2
2	75	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	247- 251	390, 2
6	76	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	247- 249	394, 5
6	77	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	240- 242	410
6	78	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	255- 258	377, 5
2	79a	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	80a	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	81	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	213- 216	376, 1
2	82	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	216- 219	376, 1
2	83a	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	84a	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
6	85	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	223- 227 (DR)	427, 1
6	86	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	233- 234 (DR)	441, 2
5	87	7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	225- 229	390, 2
5	88	7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	390, 2
5	89a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
6	90	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	279- 282	405, 1
5*	91	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	243- 245	405, 1
5	92	7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	210- 212	394, 2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
5	93	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	404, 2
5	94	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona	172- 175	410, 2
5	95	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2- il)-7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1- il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	190- 192	405, 3
5	96	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	114- 117	404, 3
5	97	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	194- 197	408, 3
5	98	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	191- 196	424, 3
6	99	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3- (7-metilimidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	270- 273	391, 1
6	100	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3- (7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona	246- 249	390, 1
6	101	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3- (6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona	279- 281	391, 1
5	102	7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3- (6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	391, 2
5	103	3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7- [(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]- 2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	248- 250	405, 2
5	104 a	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6- metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
5	105	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	290-293	391
6	106	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	280-283	408
5	107	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
2	108	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	231-235	366,1
2	109	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	233-237	382,1
2	110	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	258-262	380,2
2	111	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	256-259	396,1
2	112	3-(imidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	NI	NI
5	113	3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	269-273	408
7*	114	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	224-226	382
5	115	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	241-243	390
5	116	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	233-236	390,1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	117	3-(imidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	266-269	363,1
6	118	3-(imidazo[1,2-a]pirimidIn-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	286-289	391,1
6	119	3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	242-245	408,1
6	120	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	241-245	424
6	121	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	242-246	390,1
5	122	7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	195-198	408,5
5	123	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	234-236	419,6
5	124	7-[(1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2,2.1]hept-2-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	374,2
5	125	7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2.1]hept-2-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	211-213	388,2
5	126	7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	271-273	391,1
5	127	7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	285-288	390,1
5	128	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	289-291	419,1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
6	129	7-[(3R,5S)-4-etil-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	281- 284	404, 1
2	130	7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	235- 237	390, 1
2	131	7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	258- 261	390, 1
2	132	7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	203- 206	394
2	133	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	218- 221	410
2	134	7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	238- 242	408, 1
5	135	7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]hept-2-il]-3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	389, 5
5	136	7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]hept-2-il]-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	392, 5
5	137	7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	239- 243	422, 5
5	138	7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluor-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	195- 200	422, 5
5	139	7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	189- 191	408, 5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	140	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	238-241	405,1
5	141	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	201-204	424,5
5	142	7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	217-221	405,5
5	143	7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	252-256	405,1
5	144	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	184-190 (DR)	419,1
5	145	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	196-199	424
5	146	3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona	ND	391,7

[00943] ou um sal, isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero dos mesmos.

[00944] A Tabela 2 proporciona ainda certos compostos isolados de uma forma de sal de um composto de Fórmula (I) que podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Exemplo indicado utilizando os reagentes apropriados, reagentes e condições de reação. A preparação de qualquer base livre, isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero de uma forma de sal de um composto de Fórmula (I) também é contemplada e ainda incluída no âmbito da presente descrição. Onde uma forma de base livre do composto não foi

isolada a partir da forma de sal, para uma pessoa com conhecimentos correntes na arte poderia ser esperado realizar as reações necessárias para se preparar e isolar a forma de base livre do composto.

[00945] O termo "Cpd" representa o número de composto, o termo "ex" representa "Exemplo" (em que * indica que a correspondente do Exemplo do Composto é proporcionada acima), o termo "MF" representa "ponto de fusão (° C)" o termo "MS" representa "Espectroscopia de Massa de pico (s) m/z [M+H]⁺, [M+2+H]⁺, [M-H]⁻ ou [M+2-H]⁻," o termo "D" representa "Decomposição/decompor", o termo "DR" representa "Decomposição Gama", o termo "S" representa "Suaviza" e o termo "nd" indica que o valor "não foi determinado."

Tabela 2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	2	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	399,3
4	9	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona hidrocloreto	266- 270	399,2
2	15	3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	238- 242	329,2
2	16	7-(piperazin-1-il)-3-[4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	274- 280	383,2
2	24	3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	218- 222	362,3
2	28	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	222 ND	348,2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	29	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)- 7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	240- 244	362,2
5	30	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2- a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	250- 252	363,3
5	31	3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7- (1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	271- 273	413,2
7	32	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[2,1- b][1,3]tiazol-6-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	267- 269	368,2
4	35	3-(8-cloro-6-metilimidazo[1,2- a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H- pirano[3,2-c]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	396,3
4	40	3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)- 7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2- c]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	362,2
4	41	3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6- il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2- c]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	368,2
4	42	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7- (piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2- c]piridin-2-ona hidrocloreto	278- 284	348,3
2	43	3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)- 7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	362,2
2	44	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7- (piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	354,2
5	45	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2- a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	265- 267	362,4
5	46	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8- fluorimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	267- 269	380,1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
5	47	3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)- 7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	252- 255	396,1
5	51	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4- diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin- 2-ona hidrocloreto	284- 286	379,2
5	52	3-(1,3-benzoxazol-2-il)-7-(1,4- diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin- 2-ona hidrocloreto	243- 245	363,2
2	79	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)- 3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	362
2	80	3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)- 3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	362
2	83	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	368,1
2	84	3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7- [(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	368,1
5	89	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6,8- dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	273- 276	391,2
5	104	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6- metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	267- 269	377,1
5	107	7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluor-6- metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H- pirano[2,3-b]piridin-2-ona hidrocloreto	276- 279	394,1
2	112	3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7- (piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3- b]piridin-2-ona hidrocloreto	ND	349,2

[00946] ou um isótopo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereômero ou tautômero.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

[00947] Para descrever em mais pormenor e auxiliar a compreensão da presente descrição, os seguintes exemplos biológicos, não limitativos são apresentados para ilustrar mais completamente o âmbito da descrição e não são para serem interpretados como especificamente limitativos do seu âmbito. Tais variações da presente descrição, que podem ser agora conhecidas ou mais tarde desenvolvidas, que estariam dentro do âmbito de um perito na arte determinar, são consideradas como caindo dentro do âmbito da presente descrição e tal como a seguir reivindicadas. Estes exemplos ilustram o teste de certos compostos aqui descritos *in vitro* e/ou *in vivo* e demonstra a utilidade do composto para o tratamento de SMA, aumentando a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm transcrito a partir do gene NMS2. Compostos de Fórmula (I) aumentam a inclusão de exon 7 de NMS2 em RNAm transcrito a partir dos níveis de genes NMS2 e aumento de proteína NMS produzida a partir do gene NMS2, e, assim, podem ser utilizados para tratar a SMA num sujeito humano com necessidade do mesmo.

Exemplo 1**Constructo do Minigene NMS2****Preparo do Constructo do Minigene**

[00948] DNA correspondente a uma região do gene *NMS2* começando a partir da extremidade 5' do exon 6 (ATAATTCCTCC) (**SEQ ID NO. 14**) e terminando no resíduo de ácido nucleico 23 do exon 8 (CAGCAC) (**SEQ ID NO. 15**) foi amplificado pelo PCR utilizando os seguintes iniciadores:

[00949] Iniciador direto: 5'-CGCGGATCCATAATTCCTCCACCTC-3' (**SEQ ID NO. 16**), e

[00950] Iniciador inverso: 5'-CGCGGATCCGTGCTGCTCTATGCCAGCA-3'
(SEQ ID NO. 17).

[00951] O extremo 5' de cada iniciador foi concebido para adicionar um local de reconhecimento da endonuclease de restrição BamHI, tanto a extremidade 5' do exon 6 (GGATCC) (SEQ ID NO. 18) e a extremidade 3' após o nucleotídeo 23 do exon 8. Usando os sítios de reconhecimento de endonucleases de restrição BamHI, o fragmento de PCR foi clonado num derivado do pcDNA inicial 3,1/vetor Hygro que foi modificado como revelado na Publicação de Patente dos Estados Unidos US2005/0048549.

[00952] Novas UTRs foram adicionadas ao vetor modificado utilizando o sítio HindIII e os locais de restrição BamHI que compreendem um 5' DEG UTR:
5'-TAGCTTCTTACCCGTACTCCACCGTTGGCAGCACGATCGCACGTCCCACGTGAACCATT
GGTAAACCCTG-3' (SEQ ID NO. 19) clonado no pcDNA3,1 modificado/Hygro vetor juntamente com um codão de iniciação a montante do local de restrição da BamHI, e;

[00953] um 3' DEG UTR:
5'-ATCGAAAGTACAGGACTAGCCTTCCTAGCAACCGCGGGCTGGGAGTCTGAGACATCACT
CAAGATATATGCTCGGTAACGTATGCTCTAGCCATCTAACTATTCCCTATGTCTTATAGGG-
3' (SEQ ID NO. 20) clonado no pcDNA3,1 modificado/vetor Hygro usando o sítio de reconhecimento da endonuclease de restrição NotI e o sítio de reconhecimento da endonuclease de restrição XhoI, com um códon de parada imediatamente a jusante do sítio de restrição NotI. Além disso, um gene de luciferase do pirilampo que falta o códon de início foi clonado no vetor, utilizando os sítios de restrição BamHI e NotI.

[00954] O minigene resultante compreende, na orientação 5' para 3': a 5'-DEG UTR, o códon de iniciação, seis nucleotídeos adicionais que formam um sítio de restrição BamHI, os resíduos de ácido nucleico do exon 6, os resíduos de ácido nucleico do íntron 6 de NMS2, os resíduos de ácido nucleico do exon 7 de NMS2, os resíduos de ácido nucleico do íntron 7 de NMS2, e os primeiros 23 resíduos de ácido nucleico do exon 8 de NMS2, um período adicional de seis nucleotídeos que formam um sítio de restrição BamHI e o gene da luciferase do pirilampo sem o códon de iniciação.

[00955] Um único resíduo adenina foi inserido após nucleotídeo 48 do exon 7 de NMS2 pela mutagênese sítio-dirigida. Esta construção de minigene é referida como NMS2-A.

[00956] NMS2 transcritos derivados de minigenes contendo o exon 6 a 8 e os íntrons intervenientes recapitulam o splicing endógeno do seu pré-RNAm (Louson *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, 96 (11), 6307). Um constructo repórter NMS2 de splicing alternativo que contém os exons 6 a 8 e os íntrons intervenientes seguidos por um gene repórter da luciferase que foi gerado. Características deste constructo são a ausência do códon de iniciação do gene da luciferase, a inativação do códon de terminação (no quadro de leitura aberta que codifica a proteína NMS) do exon 7 por meio da inserção de um nucleotídeo depois do ácido nucleico 48 de exon 7 e além de um códon de iniciação (ATG) imediatamente a montante do exon 6. Uma única adenina (NMS2-A) foi inserida após nucleico do resíduo 48 de exon 7.

[00957] O minigene NMS2 foi concebido de tal modo que o repórter da luciferase é em grelha com o códon de iniciação

ATG imediatamente a montante do exon 6, quando o exon 7 presente no mRNA e o repórter luciferase está fora de quadro com o códon de iniciação ATG imediatamente a montante do exon 6 se o exon 7 de NMS2 é removido durante o splicing do pré-mRNA. Além disso, na ausência de exon 7, o quadro de leitura aberta que começa a partir do códon de iniciação ATG imediatamente a montante do exon 6 contém um códon de parada no fragmento do exon 8 de NMS. Assim, na presença de compostos que aumentam a inclusão do exon 7 de NMS2 em RNAm transcrito a partir do gene NMS2, mais transcritos contendo o exon 7 e repórter mais funcional são produzidos. Uma ilustração esquemática da presente descrição pode ser encontrada na Figura 1.

[00958] A sequência de DNA do minigene a partir do constructo NMS2-A de **SEQ ID NO. 21** está representada na Figura 2a. A imagem das subsequências de minigenes NMS2-A é mostrada na Figura 2b.

Exemplo 2

Minigene NMS2 de splicing de mRNA por ensaio de RT-qPCR em culturas de células

[00959] O ensaio baseado em PCR (RT-qPCR) de transcrição-reversa quantitativa é usado para quantificar o nível de todo o comprimento do mRNA do minigene NMS2 contendo NMS2 exon 7 numa linhagem celular HEK293H estavelmente transfectada com o referido minigene e tratada com um composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Células HEK293H	ATCC Catalogo No. CRL-1573
Lise de células-To-Ct para tampão	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catalog No.: 4399002

Material	Fonte
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços de fundo plano	Becton DickInson Catálogo No.: 353072
Mix de Enzima RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Parte No.: 4388520 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)
Tampão RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Parte No.: 4388519 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)
AgPath-ID Ona-Step RT-PCR Kit	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Catálogo No.: 4387391
Termociclador	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) 7900HT
[00960] Protocolo.	Células HEK293H estavelmente transfectadas com o constructo NMS2-A do minigene descrito acima (10000 células/poço) são semeadas em 200 µL de meio de cultura celular (DMEM mais 10% de FBS, com 200 µg/mL de higromicina) em placas de 96 poços planos de fundo e a placa foi imediatamente agitada para assegurar a dispersão adequada de células, que formam uma monocamada de células. As células são deixadas ligar-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200x In DMSO) é adicionada a cada poço contendo células e a placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura celular (37°C, 5% CO ₂ , 100% de umidade relativa). Duas repetições são preparadas para cada concentração de composto de teste. As células são então

lisadas em tampão de lise Células-A-Ct e o ligado é armazenado a -80°C .

[00961] Comprimento completo do minigene NMS2-A e RNAm de GAPDH são quantificados utilizando os seguintes iniciadores e sondas fornecidos na Tabela 3. Iniciador NMS para frente A (SEQ ID NO. 1) hibridiza com uma sequência de nucleotídeos no exon 7 (nucleotídeo 22 até o nucleotídeo 40), iniciador NMS Inverso A (SEQ ID NO. 2) hibrida com uma sequência de nucleotídeos na sequência de codificação de luciferase de pirilampo, NMS sonda A (SEQ ID NO. 3) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 7 (nucleotídeo 50 até o nucleotídeo 54) e o exon 8 (nucleotídeo 1 até ao nucleotídeo 21). A combinação destes três oligonucleotídeos detecta apenas minigenes NMS1 ou NMS2 (RT-qPCR) e não vai detectar genes NMS1 ou NMS2 endógenos.

Tabela 3

Iniciadores/Sondas	Sequência	Fonte
Iniciador NMS Para frente A	SEQ ID NO.1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC ¹
Iniciador NMS Reverso A	SEQ ID NO.2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC ¹
Sonda NMS Para frente A	SEQ ID NO.3: 6FAM-AAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGC-TAMRA	PTC ¹
Sonda hGAPDH Para frente	SEQ ID NO.4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²
Iniciador hGAPDH Para frente	SEQ ID NO.5: CAACGGATTTGGTTCGTATTGG	LTI ²
Iniciador hGAPDH Reverso	SEQ ID NO.6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

[00962] ¹ Iniciadores e sondas desenhadas por PTC Therapeutics, Inc.; ² Comercialmente disponíveis a partir de Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen).

[00963] Os iniciadores NMS para a frente e reverso são utilizados em concentrações finais de 0,4 μM . A sonda NMS é utilizada a uma concentração final de 0,15 μM . Os iniciadores GAPDH são usados na concentração final de 0,2 μM e a sonda a 0,15 μM .

[00964] A mistura NMS2-minigene GAPDH (15 μL de volume total) é preparada através da combinação de 7,5 μL de tampão 2x RT-PCR, 0,4 μL de mix de enzimas 25x RT-PCR, 0,75 μL de mix de Iniciador-sonda 20x GAPDH, 4.0075 μL de água, 2 μL de 10-lisado de célula diluído, 0,06 μL de 100 μM de Iniciador NMS para frente, 0,06 μL de 100 μM de NMS Iniciador reverso, e 0.225 μL de sonda NMS 100 μM .

[00965] A PCR é realizada nas seguintes temperaturas para o tempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95°C (10 min); Etapa 3: 95°C (15 seg); Etapa 4: 60°C (1 min); então repetidas as Etapas 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[00966] Cada mistura de reação contém Minigene NMS2-A e iniciadores GAPDH/séries de sonda (multiplex), que permite a medição simultânea de níveis de duas transcrições.

[00967] Dois produtos NMS emendados são gerados a partir do minigene NMS2. O primeiro produto contendo splicing do exon 7, que corresponde a NMS2 de RNAm de comprimento completo, é aqui referido o uso do termo "minigene" NMS2 FL. "O segundo produto emendado sem o exon 7 é referido aqui usando o termo "NMS2 minigene $\Delta 7$ ".

[00968] O aumento do minigene NMS2 FL RNAm relativo para que as células tratadas com veículo de controle é determinado a partir dos dados de PCR em tempo real, utilizando um método modificado $\Delta\Delta\text{Ct}$ (tal como descrito em Livak e Schmittgen,

Methods, 2001, 25:402-8). A eficiência de amplificação (E) é calculada a partir do declive da curva de amplificação por minigene NMS2 FL e GAPDH individualmente. As abundâncias de NMS2 minigene FL e GAPDH são então calculadas como $(1 + E)^{-Ct}$, onde Ct é o valor limite para cada fragmento amplificado. A abundância de minigene NMS2 FL é normalizada para abundância de GAPDH. A abundância do minigene normalizado NMS2 FL de amostras tratadas com composto de teste é então dividida por abundância normalizada do minigene NMS2 FL de células tratadas com o veículo para determinar o nível de RNAm de NMS2 FL relativa ao veículo de controle.

[00969] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 3, as células tratadas com o Composto 5 (Figura 3a) e Composto 27 (Figura 3b) aumentaram o RNAm de minigene NMS2 FL em baixas concentrações. Os dois compostos de teste restauraram completamente o exon 7 de inclusão em relação às células não tratadas.

[00970] Para os compostos de Fórmula (I) ou sua forma, aqui revelados, a Tabela 4 proporciona a $EC_{1,5x}$ para a produção de RNAm de NMS2 de comprimento completo que foi obtido a partir dos dados de concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 2. O termo " $EC_{1,5x}$ para a produção de mRNA de comprimento completo de NMS2" é definido como a concentração do composto de teste que é eficaz no aumento da quantidade de RNAm de NMS2 de comprimento completo para um nível 1,5 vezes maior em relação ao que, em células tratadas com o veículo. Um $EC_{1,5x}$ para de mRNA de corpo inteiro de NMS2 entre $> 3\mu\text{M}$ e $\leq 30\mu\text{M}$ é indicado por uma estrela (*), um $EC_{1,5x}$ entre $> 1\mu\text{M}$ e

$\leq 3\mu\text{M}$ é indicado por duas estrelas (**), um $\text{EC}_{1,5x}$ entre $> 0,3\mu\text{M}$ e $\leq 1\mu\text{M}$ é indicado por três estrelas (***), um $\text{EC}_{1,5x}$ entre $> 0,1\mu\text{M}$ e $\leq 0,3\mu\text{M}$ é indicado por quatro estrelas (****) e um $\text{EC}_{1,5x} \leq 0,1\mu\text{M}$ é indicado por cinco estrelas (*****).

Tabela 4

Cpd	$\text{EC}_{1,5x}$	Cpd	$\text{EC}_{1,5x}$	Cpd	$\text{EC}_{1,5x}$
1	****	50	*****	99	****
2	*****	51	***	100	*****
3	***	52	*	101	*****
4	**	53	****	102	*****
5	****	54	****	103	****
6	*	55	**	104	*****
7	*	56	****	105	*****
8	*	57	***	106	*****
9	****	58	*****	107	*****
10	***	59	*****	108	*****
11	***	60	*****	109	*****
12	***	61	*****	110	*****
13	**	62	*****	111	*****
14	*	63	*****	112	****
15	*	64	*****	113	*****
16	**	65	***	114	*****
17	***	66	****	115	*****
18	**	67	*****	116	*****
19	***	68	*****	117	****
20	*	69	*****	118	****
21	*	70	****	119	*****
22	***	71	****	120	*****
23	***	72	*****	121	*****
24	***	73	****	122	*****
25	***	74	*****	123	****
26	**	75	****	124	****
27	****	76	*****	125	****
28	****	77	*****	126	****
29	*****	78	****	127	*****
30	****	79	*****	128	*****

<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>	<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>	<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>
31	****	80	*****	129	*****
32	*****	81	****	130	****
33	**	82	****	131	****
34	**	83	*****	132	****
35	*	84	*****	133	*****
36	***	85	****	134	****
37	*****	86	***	135	*****
38	****	87	****	136	*****
39	*****	88	*****	137	*****
40	***	89	*****	138	*****
41	***	90	*****	139	*****
42	*	91	*****	140	***
43	****	92	*****	141	*****
44	*****	93	***	142	*****
45	****	94	*****	143	*****
46	*****	95	*****	144	*****
47	*****	96	***	145	*****
48	****	97	****	146	*****
49	*****	98	****		

Exemplo 3**Ensaio de splicing de RT-qPCR de mRNA de NMS2 Endógeno em células cultivadas**

[00971] O ensaio baseado em PCR de transcrição-reversa quantitativa (RT-qPCR) é utilizado para quantificar os níveis de RNAm de comprimento completo de NMS2 Δ 7 em células primárias e linhagens de células que contêm o gene NMS2 tratado com um composto de teste.

 Materiais

Material	Fonte
Células humanas de SMA Tipo 1	GM03813 (Coulter Institute)
Tampão de Lise de Células-To-Ct	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044

Material	Fonte
Placas de 96-poços de fundo	Becton DickInson Catálogo No.: 353072
Mix de Enzimas RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Parte No.: 4388520 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)
Tampão RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Parte No.: 4388519 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)
Kit AgPath-ID Uma-Etapa RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) Catálogo No.: 4387391
Termociclador	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystins) 7900HT
[00972] Protocolo.	Células do paciente GM03813 SMA (5.000 células/poço) são semeadas em 200 µL de meio de cultura celular (DMIN mais 10% FBS) em placas de 96 poços e a placa foi imediatamente agitada para assegurar uma dispersão apropriada das células, formando uma monocamada de células. As células são deixadas ligar-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200x em DMSO) é adicionada a cada poço de teste e 1 µL de DMSO é adicionada a cada poço de controle. A placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura de células (37°C, 5% CO ₂ , 100% de umidade relativa). As células são então lisadas em tampão de lise de células -Ct e o lisado é estocado a -80°C.
[00973]	Produtos específicos de splicing de NMS2 e GAPDH de mRNA são identificados usando os seguintes iniciadores e sondas na Tabela 5. Iniciador NMS B FL para frente (SEQ ID NO. 7) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 7

(nucleotídeo 32 até o nucleotídeo 54) e o exon 8 (nucleotídeo 1 até o nucleotídeo 4), iniciador NMS $\Delta 7$ Avançado B (SEQ ID NO 8.) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 6 (nucleotídeo 87 ao nucleotídeo 111) e o exon 8 (nucleotídeo 1 ao nucleotídeo 3), Iniciador NMS Reverso B (SEQ ID NO. 9) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 8 (nucleotídeo 39 ao nucleotídeo 62), sonda NMS Sonda B (SEQ ID NO 10) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 8 (nucleotídeo 7 ao nucleotídeo 36). Esses iniciadores e sondas hibridam com sequências de nucleotídeos comuns para RNAm de NMS1 humano e NMS2. Uma vez que as células do paciente de SMA utilizadas no Exemplo 3 contém apenas o gene NMS2, RT-qPCR pode quantificar apenas NMS2 de comprimento completo e $\Delta 7$ RNAm.

Tabela 5

Iniciador/Sonda	Sequência	Fonte
Iniciador NMS FL Para frente B	SEQ ID NO.7: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹
Iniciador NMS $\Delta 7$ Para frente B	SEQ ID NO.8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹
Iniciador NMS Reverso B	SEQ ID NO.9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹
NMS Para frente Sonda B	SEQ ID NO.10: 6FAM-CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	PTC ¹
hGAPDH Para frente Sonda	SEQ ID NO.4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²
hGAPDH Para frente Iniciador	SEQ ID NO.5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²

Iniciador/Sonda	Sequência	Fonte
hGAPDH Reverso Iniciador	SEQ ID NO. 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

¹ Iniciadores e Sondas desenhadas por PTC Therapeutics, Inc.; ² Comercialmente disponíveis a partir de Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen).

[00974] Os iniciadores NMS para a frente e reverso são utilizados em concentrações finais de 0,4 µM. A sonda NMS é utilizada a uma concentração final de 0,15 µM. Iniciadores GAPDH são usados em concentrações finais de 0,1 µM e a Sonda em 0.075 µM.

[00975] O mix NMS-GAPDH (10 µL de volume total) é preparado através da combinação de 5µL de tampão 2x RT-PCR, 0,4µL de mix de enzima 25x RT-PCR, 0,25µL de 20x GAPDH de mix de Iniciador-Sonda, 1.755µL de água, 2,5µL de lisado celular, 0,04µL de 100µM de Iniciador NMS FL ou NMS Δ7 para frente, 0,04µL de 100µM de Iniciador Reverso NMS, e 0.015µL de 100µM de Sonda.

[00976] A PCR é realizada às temperaturas seguintes durante o tempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95° C (10 min); Etapa 3: 95° C (15 seg); Etapa 4: 60° C (1 min); em seguida, repita os passos 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[00977] Cada mistura de reação contém qualquer NMS2 FL e GAPDH ou NMS2 Δ 7 e iniciadores GAPDH/série de sonda (multiplex), que permite a medição simultânea de níveis de duas transcrições.

[00978] O gene endógeno NMS2 dá origem a dois mRNA de splicing alternativo. O comprimento total do mRNA de NMS2 que contém o exon 7 é aqui referido o uso do termo "NMS2 FL." O RNAm

truncado que não tem o exon 7 é aqui referido o uso do termo "NMS2 Δ 7."

[00979] O aumento de NMS2 FL e diminuição em NMS2 Δ 7 RNAm em relação àqueles nas células tratadas com o controle de veículo são determinadas a partir de dados de PCR em tempo real, usando um método modificado de $\Delta\Delta$ Ct (como descrito em Livak e Schmittgen, *Methods*, 2001, 25: 402- 8). A eficiência de amplificação (E) é calculado a partir do declive da curva de amplificação por S MN2 FL, NMS2 Δ 7, e GAPDH individualmente. A abundância de NMS2 FL, NMS2 Δ 7, e de GAPDH é então calculada como $(1 + E)^{-Ct}$, onde Ct é o valor limite para cada fragmento amplificado. As abundâncias de NMS2 FL e NMS2 Δ 7 são normalizadas para abundância GAPDH. As abundâncias de NMS2 FL e NMS2 Δ 7 normalizadas de amostras tratadas com composto de teste são então divididas por abundâncias normalizadas NMS2 FL e NMS2 Δ 7, respectivamente, a partir de células tratadas com o veículo, para determinar os níveis de NMS2 FL e NMS2 Δ 7 RNAm relativos a veículo controle.

[00980] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 4, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto 5 (Figura 4a) e Composto 27 (Figura 4b) contem progressivamente mais RNAm de NMS2 FL e menos RNAm de NMS2 Δ 7 do que aqueles tratados com veículo, indicando que uma correção de NMS2 de splicing alternativo.

Exemplo 4

Ensaio semi-quantitativo RT-PCR de splicing em cultura de células de mRNA Endogeno de NMS2 terminal

[00981] O ensaio de splicing de transcrição reversa-PCR terminal é utilizado para visualizar e quantificar os níveis

de mRNA de comprimento total de NMS2 Δ 7 em células primárias e linhagens de células que contêm o gene NMS2 tratado com um composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Células humanas de SMA Tipo 1	GM03813 (Coulter Institute)
Tampão de lise celular-Ct	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços Super Mix Platinum	Becton Dickinson Catálogo No.: 353072
Taq HiFi DNA Polimerase	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016
Kit de enzimas RT	Bioad: Catálogo No.: 170-8890
Brometo de etídio 2% agarose e gels 48-poços de Pente duplo	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: G8008-02
Sistema de documentação de Gel	UVP Gel Doc It 310 Sistema de Imagem

[00982] **Protocolo.** Células do paciente GM03813 SMA (5.000 células/poço) são semeadas em 200 μ L de meio de cultura celular (DMEM mais 10% de FBS) em placas de 96 cavidades de fundo plano e a placa foi imediatamente agitada para assegurar uma dispersão apropriada das células, formação de uma monocamada de células. As células são deixadas ligar-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 μ L, 200x In DMSO) é adicionada a cada poço de teste e 1 μ L de

DMSO é adicionado a cada controle de poço. A placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura de célula (37°C, 5% de CO₂, com 100% de umidade relativa). As células são então lisadas em tampão de lise de Células-A-Ct e o lisado é armazenado a -80°C.

[00983] NMS FL e $\Delta 7$ mRNA são identificados usando os seguintes iniciadores na Tabela 6. Estes iniciadores hibridam com uma sequência de nucleotídeos e no exon 6 (NMS Avançado C, SEQ ID NO 11.) (Nucleotídeo 43 até o nucleotídeo 63) e o exon 8 (NMS Inverteido, SEQ ID NO 12.) (nucleotídeo 51 ao nucleotídeo 73) comum a mRNA de NMS1 humana e NMS2. Uma vez que as células do paciente SMA utilizadas no Exemplo 4 contêm apenas o gene NMS2, RT-PCR pode visualizar e quantificar apenas RNAm de comprimento completo de NMS2 e NMS2 $\Delta 7$.

Tabela 6

Iniciador	Sequência	Fonte
NMS Para frente C	SEQ ID NO.11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
NMS Reverso C	SEQ ID NO.12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

[00984] ¹ Iniciadores desenhados por PTC Therapeutics, Inc.

[00985] Para sintetizar cDNA, 5 μ L de lisado, 4 μ L de 5x mix de reação, 1 μ L de transcriptase Reversa, e 10 μ L de water são combinados e incubados por 5 min a 25°C seguido por 30 min a 42°C, seguidos por 5 min a 85°C. A solução de cDNA é estocada a -20°C.

[00986] Para realizar PCR terminal, 5 μ L de cDNA, 0,2 μ L de 100 μ M de Iniciador para frente, 0,2 μ L de 100 μ M de Iniciador Reverso, e 22,5 μ L de super mix de polimerase são combinados em uma placa de PCR de 96 poços. A PCR é realizada às seguintes

temperaturas durante o tempo indicado: Etapa 1: 94°C (2 min), Etapa 2: 94°C (30 seg), Etapa 3: 55°C (30 seg), Etapa 4: 68°C (1 min), então repetidas as Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, então aquecidas a 4°C.

[00987] 10µL de cada amostra de PCR é eletroforeticamente separada em 2% de agarose E-gel por 14 minutos com DNA de fita dupla (dsDNA) e reagentes (por exemplo, brometo de etídio) e visualizado usando imagem em gel.

[00988] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 5, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto 5 (Figura 5a) ou Composto 27 (Figura 5b) contem progressivamente mais RNAm de NMS 2 FL e menos RNAm de Δ7 NMS2, indicando uma correção de NMS2 de splicing alternativo.

Exemplo 5

[00989] **Ensaio de RT-qPCR de splicing de mRNA de NMS2 em tecidos animais**

[00990] O ensaio baseado em PCR de transcrição-reversa quantitativa (RT-qPCR) é utilizado para quantificar os níveis de RNAm de comprimento total e NMS2 Δ 7 em tecidos de ratos tratados com composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos com SMA C/C-alelo	The Jackson Laboratory, cepa No.: 008714 (B6.129-NMS1 ^{tm5 (NMS1/NMS2)Mrph} /J)
Tecidos a partir de ratos com SMA Δ7	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2*delta7)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb NMS1 ^{tm1Msd} /J)
Mix de Enzimas RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Parte No.: 4388520 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)

Material	Fonte
Tampão RT-PCR	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Parte No.: 4388519 (também incluído em AgPath-ID Kit Catálogo No.: 4387391)
AgPath-ID Uma-Etapa RT-PCR Kit	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4387391
Iniciadores e Sondas de Rato GAPDH	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4352339E
Reagente de lise QIAzol	Qiagen Catálogo No.: 79306
Kit Mini Tecido de lipídeo RNeasy Lipid	Qiagen Catálogo No.: 74804
5 mm de aço inoxidável em grânulo	Qiagen Catálogo No.: 69989
TissueLyzer II	Qiagen Catálogo No.: 85300
Termociclador	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) 7900HT

[00991] **Protocolo.** Ratos com SMA C/C-alelo são por cânula oral duas vezes por dia (BID) durante 10 dias, com os compostos de teste re-suspensos em 0,5% de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e 0,1% de Tween-80. As amostras de tecidos foram coletadas e congeladas rapidamente para purificação de RNA.

[00992] Amostras de tecido (20-40 mg) são homogeneizadas em Reagente de Lise QIAzol durante 2 minutos a 20 Hz no TissueLyser II utilizando um cordão de aço inoxidável. Depois da adição de clorofórmio, o produto homogeneizado é separado em fases aquosa e orgânica por centrifugação. RNA particionado na fase superior, aquosa é extraído e é adicionado etanol para proporcionar condições de ligação adequadas. A amostra é então aplicada a coluna de RNeasy do Kit RNeasy Mini, onde se liga a

RNA total da membrana. O RNA é eluído em água isenta de RNase e então armazenado a - 20°C e subsequentemente analisado utilizando o TaqMan RT-qPCR no termociclador 7900HT. O RNA total é diluído dez vezes e 2,5 µL de amostra diluída é adicionada à mistura de TaqMan RT-qPCR.

[00993] Produtos NMS2 emendados são identificados com os iniciadores e sonda na Tabela 7 de iniciadores NMS FL B (SEQ ID NO. 7) hibridizam com uma sequência de nucleotídeos em exons 7 e 8, NMS Δ 7 B (SEQ ID NO. 8) hibrida com uma sequência de nucleotídeos em exons 6 e 8, iniciador reverso NMS B (SEQ ID NO 9) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 8, a sonda NMS Sonda B (SEQ ID NO. 10) hibrida com uma sequência de nucleotídeos no exon 8. Estes iniciadores e sonda hibridam com sequências de nucleotídeos comuns para RNAm de NMS1 e NMS2 humano. Uma vez que as células do paciente SMA utilizadas no Exemplo 5 apenas contêm o gene NMS2, RT-qPCR pode quantificar apenas NMS2 de comprimento completo e Δ7 RNAm.

Tabela 7

Iniciador/Sonda	Sequência	Fonte
Iniciador NMS FL Para frente B	SEQ ID NO.7: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹
Iniciador NMS Δ7 Para frente B	SEQ ID NO.8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹
Iniciador NMS Reverso B	SEQ ID NO.9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹
Sonda NMS Para frente B	SEQ ID NO.10: 6FAM- CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	PTC ¹

¹ Iniciadores e Sonda desenhados por PTC Therapeutics, Inc.

[00994] Os Iniciadores NMS para frente e reverso são usados em concentrações finais de 0,4 µM. A sonda NMS é utilizada a uma

concentração final de 0,15 μM . O Mix NMS-GAPDH (10 μL de volume total) é preparado através da combinação de 5 μL de tampão 2x RT-PCR, 0,4 μL de 25x RT-PCR mix enzima, 0,5 μL de mix de Iniciador-Sonda 20x GAPDH, 1.505 μL de água, 2,5 μL de solução de RNA, 0,04 μL de 100 μM de Iniciador para frente, 0,04 μL de 100 μM de Iniciador Reverso, e 0.015 μL de 100 μM de Sonda NMS.

[00995] Cada ciclo de PCR foi realizado nas seguintes temperaturas durante o tempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95°C (10 min); Etapa 3: 95°C (15 seg); Etapa 4: 60°C (1 min); então, repetidas as Etapas 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[00996] Cada mistura de reação contém iniciadores e conjuntos de sondas tanto NMS2 FL e mGAPDH ou NMS2 Δ 7 e mGAPDH (multiplex), permitindo a medição simultânea de níveis de duas transcrições.

[00997] O aumento de NMS2 FL e diminuição em NMS2 Δ 7 RNAm em relação àqueles em tecidos de animais tratados com o controle de veículo é determinado a partir de dados de PCR em tempo real, usando um método modificado de $\Delta\Delta\text{Ct}$ (como descrito em Livak e Schmittgen, *Methods*, 2001, 25: 402-8). A eficiência de amplificação (E) é calculada a partir do declive da curva de amplificação por NMS2 FL, NMS2 Δ 7, e GAPDH individualmente. As abundâncias de NMS2 FL, NMS2 Δ 7, e de GAPDH são então calculadas como $(1 + E)^{-\text{Ct}}$, onde Ct é o valor limite para cada fragmento amplificado. As abundâncias de NMS2 FL e NMS2 Δ 7 são normalizadas para abundância GAPDH. As abundâncias normalizadas NMS2 FL e NMS2 Δ 7 de amostras tratadas com composto de teste são então divididas por abundâncias normalizadas NMS2 FL e NMS2 Δ 7, respectivamente, a partir de

células tratadas com o veículo para determinar os níveis de NMS2 FL e NMS2 Δ 7 RNAm relativos ao veículo controle.

Exemplo 6

Ensaio de RT-PCR de splicing semi-quantitativo endogeno terminal de NMS2 mRNA em tecidos animais

[00998] O ensaio de splicing de PCR de transcriptase reversa (RT-PCR) é usado para quantificar os níveis de mRNA de Δ 7 NMS2 de comprimento total em tecidos de ratos tratados com composto teste.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos C/C-alelo com SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 008714 (B6.129-NMS1 ^{tm5} (NMS1/NMS2)Mrph/J)
Tecidos de ratos com Δ Exon7 SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg (NMS2*delta7) 4299Ahmb Tg (NMS2) 89Ahmb NMS1 ^{tm1Msd} /J)
Qiagen RNeasy lipid Kit	Qiagen Catálogo No.: 74804
Platinum Taq HiFi DNA Polimerase Super Mix Kit de enzimas RT	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016 Biorad Catálogo No.: 170-8890
TwIn.tec 96-Well Siniskirted PCR Placa de 96 poços	Eppendorf Catálogo No.: 951020389
Brometo de etídio em 2% de gel de agarose E de duplo pente	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: G8008-02
Sistema de Documentação de Gel	UVP Gel Doc It 310 Sistema de Imagem

[00999] **Protocolo.** Ratos com C/C-alelo com SMA são tratados oralmente com BID por 10 dias com o composto teste em 0,5% HPMC e 0,1% Tween-80. Amostras de tecidos são coletadas e guardadas no congelador para purificação do RNA.

[001000] Amostras de tecido (20-40 mg) são homogeneizadas em Reagente de Lise QIAzol durante 2 minutos a 20 Hz no TissueLyser II utilizando um cordão de aço inoxidável. Depois da adição de clorofórmio, o produto homogeneizado é separado em fases aquosa e orgânica por centrifugação. RNA particionado na fase superior, aquosa é extraído e é adicionado etanol para proporcionar condições de ligação adequadas. A amostra é, então, aplicada à coluna de centrifugação RNeasy do Kit RNeasy Mini, em que RNA total se liga à membrana. O RNA é eluído em água isenta de RNase então armazenado a - 20°C.

[001001] Produtos de splicing de NMS2 são identificados utilizando os seguintes iniciadores de amplificação na Tabela 8. Estes iniciadores hibridam com uma sequência de nucleótidos no exon 6 (NMS Avançado D, SEQ ID NO 13.) (Nucleotideo 22 ao Nucleotideo 46) e o exon 8 (NMS reverso C, SEQ ID NO. 12), comum a ambos ARNm de NMS1 humano e NMS2.

Tabela 8

Iniciador	Sequência	Fonte
NMS Para frente D	SEQ ID NO.13: ATATGTCCAGATTCTCTTGATGATG	PTC ¹
NMS Reverso C	SEQ ID NO.12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

¹ Iniciadores desenhados por PTC Therapeutics, Inc.

[001002] Para sintetizar cDNA, combinar 1µL de solução de RNA (25-50 ng), 4µL de 5x mix de reação, 1µL de transcriptase reversa e 10µL de água e incubar a mistura a 25°C por 5 min, seguido de 42°C por 30 min, então 85°C por 5 min. A solução de cDNA é estocada a -20°C.

[001003] Para executar PCR terminal, combinar 5µL de cDNA, 0,2µL de 100µM de Iniciador para frente, 0,2µL de 100µM de

Iniciador Reverso e 22,5µL de mix de polimerase em uma placa de PCR de 96 poços. PCR é levado nas seguintes temperaturas para o tempo indicado: Etapa 1: 94°C (2 min), Etapa 2: 94°C (30 seg), Etapa 3: 55°C (30 seg), Etapa 4: 68°C (1 min), então repetir Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, então resfriada a 4°C.

[001004] 10µL de cada amostra de PCR é eletroforeticamente separada em 2% de agarose E-gel por 14 minutos com reagentes de dsDNA (brometo de etídio) e visualizado usando imagem em gel.

Exemplo 7

Ensaio de proteína NMS em cultura de células

[001005] O ensaio NMS HTRF (homogênea de fluorescência resolvida em tempo) é usado para quantificar o nível de proteína NMS em fibroblastos de paciente com SMA tratados com compostos de teste. Os resultados do ensaio estão apresentados na Tabela 9.

Materiais

Material	Fonte
Células humanas com SMA Tipo 1	GM03813 (Coulter Institute)
Inibidor de Protease	Roche Applied Science Catálogo No.: 11836145001
Anti-NMS d2	Blue cap Cébio Catálogo No.: 63IDC002-NMS
Anti-NMS kriptato	Red cap Cébio Catálogo No.: 63IDC002-NMS
Tampão de reconstituição NMS	Cébio Catálogo No.: 63IDC002-NMS-Buffer
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Tampão de lise RIPA	20 mM Tré-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40, 1% Dioxicolato de sódio
Tampão diluente	20 mM Tré-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl

Material	Fonte
Leitor de placa	PerkIn Elmer Model No.: 2103
[001006] Protocolo.	Células são descongeladas e cultivadas em DMEM-FBS a 10% durante 72 horas. As células são tratadas com tripsina, contadas e re-suspensas a uma concentração de 25.000 cels/mL em DMIN-10% FBS. A suspensão de células foi semeada a 5000 células por poço numa placa de microtitulação de 96 poços e incubadas durante 3 a 5 horas. Para fornecer um sinal de controle, três (3) poços em placas de 96 poços não receberam células e, assim, serviram como cavidades de controle em branco. Os compostos de teste são diluídos em série 3-16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. 1µL de solução de composto de ensaio é transferida para a célula contendo os poços e as células são incubadas durante 48 horas numa incubadora de cultura de células (37°C, 5% de CO ₂ , com 100% de umidade relativa). Triplicatas são configuradas para cada concentração de composto de teste. Após 48 horas, o sobrenadante é removido dos poços e 25µL de tampão de lise RIPA, contendo inibidores de protease, é adicionado aos poços e incubou-se com agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. 25µL do diluente e, em seguida, é adicionado 35µL e o lisado resultante é transferido para uma placa de 384 poços, em que cada um contém 5µL de solução de anticorpo (diluição 1: 100 de anti-NMS d2 e anti kriptato-NMS em tampão reconstituição NMS). A placa centrifugada durante 1 minuto, para trazer a solução para o fundo dos poços, depois incubados durante a noite a temperatura de um quarto. A fluorescência em cada poço da placa a 665 nm e 620 nm é medida num leitor de placas multilabel (PerkIn-Elmer).

[001007] O sinal de fluorescência normalizado é calculado para cada amostra de controle, branco e veículo através da divisão do sinal a 665 nm pelo sinal a 620 nm. Normalizando o ACCOU sinal para eventual extinção da fluorescência devido ao efeito da matriz do lisado. O valor de A_f (uma medição de abundância de NMS de proteína como um valor em percentagem) para cada poço de amostra é calculado subtraindo-se a fluorescência média normalizada para os poços de controle em branco a partir da fluorescência normalizada para cada amostra, em seguida, dividindo esta diferença pela fluorescência média normalizada para os poços de controle em branco e multiplicando-se o valor resultante por 100. O valor de ΔF para cada amostra representa bem a abundância de proteínas NMS de amostras tratadas com composto de teste. O valor de A_f para cada poço de amostra é dividido pelo valor de A_f para os poços de controle de veículo para calcular o aumento de vezes na NMS abundância relativa de proteína para o controle do veículo.

[001008] **Resultados.** Como visto na Figura 6, um tipo de células de fibroblasto de pacientes SMA tratados com Composto 5 (figura 6a) e Composto 27 (Figura 6b) mostram um aumento dependente da dose, na expressão da proteína NMS como medido pelo ensaio de HTRF NMS.

[001009] Para os compostos de Fórmula (I) ou sua forma, aqui reveladoS, Tabela 9 fornece a 1,5x CE para NMS expressão da proteína que foi obtida a partir dos dados de concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 7. O termo "EC_{1,5x} para expressão de proteína NMS" definido como a concentração de

composto de teste que é eficaz na produção de 1,5 vezes a quantidade de proteína NMS em uma célula de fibroblasto de paciente de SMA em comparação com a quantidade produzida a partir do controle de veículo de DMSO. Uma expressão de proteína de EC_{1,5x} para NMS entre > 3µM e ≤ 10µM é indicada por uma estrela (*), um EC_{1,5x} entre > 1µM e ≤ 3µM é indicado por duas estrelas (**), um EC_{1,5x} entre > 0,3µM e ≤ 1µM é indicado por três estrelas (***) e um EC_{1,5x} ≤ 0,3µM é indicado por quatro estrelas (****).

Tabela 9

Cpd	EC_{1,5x}	Cpd	EC_{1,5x}	Cpd	EC_{1,5x}
1	***	67	***	109	****
2	****	68	***	110	****
3	*	69	****	111	****
5	***	72	****	112	**
8	*	73	**	113	***
10	***	74	***	114	***
22	***	75	***	116	***
27	**	76	****	117	***
30	**	77	****	118	**
33	*	78	****	119	****
36	**	79	****	121	*
37	**	80	****	122	****
38	***	81	****	123	***
39	****	82	***	124	***
43	****	83	****	125	****
44	**	84	****	127	***
45	***	87	****	128	****
46	****	88	****	129	****
47	****	89	****	130	*
48	***	90	****	133	***
49	***	91	****	134	*
50	****	92	****	135	***
54	***	94	****	136	***
55	**	95	****	137	***

<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>	<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>	<u>Cpd</u>	<u>EC_{1,5x}</u>
56	*	97	**	138	****
58	****	98	**	139	****
59	****	101	***	140	**
60	**	102	****	141	****
61	****	103	***	142	***
62	****	105	**	143	***
63	****	106	***	144	****
64	****	107	***	145	****
65	****	108	****	146	****
66	**				

[001010] Para os compostos de Fórmula (I) ou sua forma, aqui revelado, Tabela 10 fornece o máximo de dobragem (dobra) do aumento da proteína NMS que foi obtido a partir dos dados de concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 7. Um aumento máximo dobrado $\leq 1,2$ é indicado por um asterisco (*), um aumento de dobragem entre $> 1,2$ e $\leq 1,35$ é indicado por dois asteriscos (**), um aumento de vezes entre $> 1,35$ e $\leq 1,5$ é indicado por três estrelas (***), um aumento de vezes entre $> 1,5$ e $\leq 1,65$ é indicado por quatro estrelas (****) e um aumento de dobra $> 1,65$ é indicado por cinco estrelas (*****).

Tabela 10

<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>
1	***	50	*****	99	***
2	*****	51	**	100	***
3	***	52	*	101	****
4	**	53	***	102	*****
5	****	54	****	103	****
6	**	55	***	104	**
7	*	56	**	105	***
8	*****	57	**	106	***
9	*	58	****	107	****
10	***	59	****	108	****

<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>
11	*	60	***	109	****
12	***	61	****	110	****
13	***	62	****	111	***
14	*	63	****	112	***
15	**	64	****	113	****
16	*	65	****	114	****
17	***	66	***	115	***
18	*	67	****	116	***
19	**	68	****	117	****
20	*	69	*****	118	***
21	*	70	***	119	****
22	****	71	**	120	***
23	**	72	****	121	***
24	**	73	***	122	****
25	***	74	****	123	****
26	**	75	****	124	****
27	****	76	*****	125	*****
28	***	77	*****	126	***
29	***	78	*****	127	****
30	***	79	*****	128	*****
31	**	80	****	129	*****
32	***	81	*****	130	***
33	***	82	****	131	***
34	***	83	****	132	**
35	**	84	*****	133	***
36	****	85	**	134	***
37	***	86	**	135	*****
38	*****	87	*****	136	***
39	****	88	****	137	****
40	**	89	****	138	****
41	**	90	*****	139	****
42	**	91	*****	140	****
43	****	92	****	141	****
44	***	93	***	142	****
45	****	94	****	143	****
46	****	95	*****	144	****
47	*****	96	***	145	****

<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>	<u>Cpd</u>	<u>Dobra</u>
48	****	97	****	146	****
49	****	98	****		

Exemplo 8**Ensaio de contagem de gemas (NMS dependente da contagem de manchas nucleares)**

[001011] O nível de proteína NMS correlaciona-se diretamente com a quantidade de focos nucleares, também conhecidos como gemas, produzidos por coloração da célula com um anticorpo marcado por fluorescência anti-NMS (Liu e Dreyfuss, INBO J., 1996, 15:3555). Gemas são multi-complexos de proteína, cuja formação é nucleada pela proteína NMS e o ensaio de contagem de gemas é utilizado para avaliar o nível de proteína na célula NMS. Como aqui descrito, o ensaio de contagem de gemas é utilizado para quantificar o nível de proteína NMS em fibroblastos de pacientes de SMA tratados com um composto de teste.

 Materiais

<u>Material</u>	<u>Fonte</u>
Células humanas de SMA Tipo 1	GM03813 (Coulter Institute)
Anticorpo Primario de rato anti-NMS clone 2B1	Sigma Catálogo No.: S2944
Anticorpo secundário-anti-rato Alexa Fluor 555	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: A21422
Albumina de Soro Bovino (BSA)	Sigma Catálogo No.: A3294
4% Paraformaldeido	Electron Microscopy Sciences Catálogo No.: 15710
Bortezomibe	LC Labs, Catálogo No.: B-1408
0,05% Triton X-100	Sigma Catálogo No.: 93443 (100mL)

Material	Fonte
Reagente de Montagem de meio- ProLong Ouro com DAPI	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo Nos.: P7481 e P36935
22x22 #1 Lamelas estéreis	Fisher Catálogo No.: 12-548-B
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
PBS	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 10010-031
Unha	Marca Revlon Catálogo No.: 1271-76
Zeés Axovert 135 microscopico de Fluorescência	Zeiss

[001012] **Protocolo:** As células são descongeladas e incubadas em DMEM - 10% de FBS durante 72 horas, em seguida, tratadas com tripsina, contadas e ressuspensas a 100.000 células/mL em DMEM - 10% de FBS. A suspensão de células (2 mL) é revestida em uma placa de 6 poços de cultura de células com uma lamela esterilizada e incubadas durante 3 a 5 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3-16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de diluição de 7 pontos. 10µL de solução de composto de teste é adicionado a cada poço e incubados durante 48 horas numa incubadora de cultura de células (37°C, 5% de CO₂, 100% umidade relativa). As duplicatas são criadas para cada concentração de composto de teste. As células contendo DMSO a uma concentração final de 0,5% são utilizadas como controles.

[001013] Meio de cultura celular foi aspirado a partir dos poços contendo lamelas e suavemente lavados três vezes com PBS frio. As células são fixadas através da incubação durante 20 minutos à temperatura ambiente, enquanto que no para-

formaldeído. As células são então lavadas duas vezes com PBS gelado seguido por incubação durante 5 minutos à temperatura ambiente, com 0,05% de Triton X-100 em PBS, para permeabilizar as células. Após as células fixadas são lavadas três vezes com PBS frio, elas são bloqueadas com 10% de PBS durante 1 hora. 60µL de anticorpo primário diluído 1: 1000 em tampão de bloqueio é adicionado e a mistura é incubada durante uma hora à temperatura ambiente. As células são lavadas três vezes com PBS e 60µL de anticorpo secundário diluído 1: 5000 em tampão de bloqueio é adicionada, em seguida, a mistura é incubada durante uma hora à temperatura ambiente. As lamelas são montadas sobre as lâminas com a ajuda do meio de montagem e deixada a secar durante a noite. Prego polonês é aplicado aos lados da lâmina de cobertura e as lâminas são armazenadas, protegidas da luz. Um Axovert Zeiss 135 com um plano de 63x-Apochromat, NA = 1,4 com objetiva é utilizado para a detecção de imunofluorescência e de contagem. O número de gemas é contado por ≥ 150 núcleos e % de ativação é calculada utilizando DMSO e 10 Nm de bortezomibe como controle. Para cada composto de teste, as células são examinadas em todos os comprimentos de onda para identificar os compostos de teste com fluorescência inerente.

[001014] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 7, as células de pacientes tipo 1 com SMA tratados com o Composto 5 contem progressivamente mais gemas em relação as células tratadas com DMSO.

Exemplo 9**Ensaio de proteína NMS em neurônios motores humanos**

[001015] A microscopia de imunofluorescência confocal de NMS é usada para quantificar o nível de proteína NMS em neurônios motores humanos tratados com compostos de teste.

[001016] **Protocolo.** Neurônios motores humanos derivados de células iPS de SMA (Ebert *et al.*, *Nature*, 2009, 457:2770; e, Rubin *et al.*, *BMC Biology*, 2011, 9:42) são tratados com composto de teste em várias concentrações durante 72 horas. O nível de proteína NMS no núcleo das células é quantificado usando NMS imunocoloração e microscopia confocal de fluorescência essencialmente como descrito em Makhoutova *et al.*, *Nature Chemical Biology*, 2011, 7:544. O nível de proteína NMS em amostras tratadas com composto, é normalizado para as amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

Exemplo 10**Ensaio de Proteína NMS em Tecidos Animais**

[001017] O ensaio de proteína NMS HTRF é usado para quantificar o nível de proteína NMS em tecidos de rato.

 Materiais

Material	Fonte
Tecidos de C/C-alelo de ratos com SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 008714 (B6.129-NMS1 ^{tm5 (NMS1/NMS2)Mrph} /J)
Tecidos de Δ7 de ratos com SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2*delta7)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb NMS1 ^{tm1Msd} /J)
Coquetel de Inibidor de Protease	Roche Applied Science Catálogo No.: 11836145001
Anti-NMS d2	Blue cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-NMS

Material	Fonte
Anti-NMS kriptato	Red cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-NMS
Tampão de reconstituição NMS	Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-NMS-Buffer
Tampão de Lise RIPA	20 mM Tris-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40, 1% Deoxicolato de sódio
Tampão Diluente	20 mM Tris-HCl pH 7,5, 150 mM de NaCl
Kit de Ensaio de Proteína BCA	Catálogo Pierce No.: 23225
Placa de 384 poços Branca	Catálogo Nunc No.: 351190
Placa de Polipropileno V	Catálogo Falcon No.: 165195
Placa de 96 poços limpa de poliestireno	Catálogo Nunc No.: 442404
5 mm de aço inoxidável Beads	Catálogo Qiagen No.: 69989
Tubos de Segurança 2,0 mL	Catálogo Eppendorf No.: 022363352
Placa Twin.tec 96 poços Siniskirted PCR Plate	Catálogo Eppendorf No.: 951020389
TissueLyzer II	Catálogo Qiagen No.: 85300
Placa de Leitura Envision	Perkin Elmer Modelo No.: 2103

[001018] **Protocolo.** As amostras de tecidos em tubos de bloqueio são pesadas e o volume de tampão RIPA contendo o coquetel de inibidores de protease é adicionado com base no peso de relações em volume para cada tipo de tecido: Cérebro (50 mg/mL), Músculo (50 mg/mL) e Medula Espinhal (25 mg/mL).

[001019] Os tecidos são homogeneizados usando o TissueLyzer por moagem de esferas. 5 milímetros de esferas de aço inoxidável são adicionados à amostra e agitou-se vigorosamente

durante 5 minutos a 30 Hz no TissueLyzer. As amostras são então centrifugadas durante 20 minutos a 14000 xg numa microcentrífuga e os homogenatos transferidos para a placa de PCR. Os homogeneizados são diluídos em tampão RIPA a aproximadamente 1 mg/mL para HTRF e aproximadamente 0,5 mg/mL para a medição de proteína total utilizando o ensaio de proteína BCA. Para o ensaio de HTRF NMS, 35µL do homogeneizado de tecido é transferido para um 384 - poços contendo 5µL da solução de anticorpo (diluição 1: 100 de bisch do anti-anti-NMS Kriptato NMSd2 e em tampão de reconstituição). Para fornecer um sinal de controle, três (3) em poços da placa contem apenas um tampão de lise RIPA e, assim, servem como cavidades de controle em branco. A placa centrifugada durante 1 minuto, para trazer a solução para o fundo das cavidades e depois incubada durante a noite a temperatura ambiente. A fluorescência em cada poço da placa a 665 nm e 620 nm é medida num leitor de placas multilabel EnVision (Perkin-Elmer). A proteína total no homogenato de tecido é medida usando o ensaio BCA de acordo com o protocolo do fabricante.

[001020] O sinal de fluorescência normalizado é calculado para cada amostra de controle, branco e veículo através da divisão do sinal a 665 nm pelo sinal a 620 nm. Normalizando as contas de sinal para eventual extinção da fluorescência devido ao efeito da matriz do tecido homogeneizado. O valor ΔF (uma medição da abundância de NMS de proteína como um valor em percentagem) para cada poço de amostra de tecido é calculado subtraindo-se a fluorescência média normalizada para o controle em branco de poços de fluorescência normalizados para cada amostra de tecido, em seguida, dividindo esta diferença

pela fluorescência média normalizada para os poços de controle em branco e multiplicando-se o valor resultante por 100. O valor ΔF para cada amostra de tecido é dividido pelo total da quantidade de proteína (determinado usando o ensaio BCA) para a amostra de tecido. A mudança de abundância da proteína NMS para cada amostra de tecido relativa ao veículo controle é calculada como a diferença percentual no valor de ΔF da amostra de tecido na presença do composto teste e a média do valor de ΔF value do sinal do veículo controle dividido pela média do valor de ΔF do sinal de veículo controle.

Exemplo 11

Ensaio de proteína NMS em tecidos de ratos adultos com C/C-alelo com SMA

[001021] As amostras de tecido utilizadas para quantificar proteínas NMS em ratos adultos com C/C-alelo de SMA são preparadas como descrito no Exemplo 10. O ensaio avalia se o tratamento de ratos com C/C-alelo de SMA com um composto de teste durante 10 dias aumenta os níveis de proteína NMS produzida a partir do gene NMS1 e o gene NMS2 de rato híbrido.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos com C/C-alelo de SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 008714 (B6.129-NMS1 ^{tm5} (NMS1/NMS2) ^{Mrph} /J)
[001022] Protocolo. Ratos com C/C-alelo de SMA são doseados por via oral duas vezes por dia (em 0,5% de HPMC com 0,1% de Tween-80) com um composto de teste ou veículo a 10 mg/kg durante 10 dias. Ratos heterozigóticos com idade marcada são tratados com veículo para uso como um controle. Os tecidos	

foram recolhidos para análise de níveis de proteína de acordo com o Exemplo 10.

[001023] **Resultads.** Como pode ser visto na Figura 8, o nível total de proteína normalizada NMS foi aumentado em relação ao grupo tratado com veículo no cérebro, medula espinal, e tecidos musculares dos ratos adultos com C/C- alelo de SMA tratados com 50 mg/kg de BID durante 10 dias com o Composto 5.

Exemplo 12

Proteína NMS em Tecidos de rato neonatal $\Delta 7$ com SMA

[001024] As amostras de tecido utilizadas para quantificar a proteína Smn em ratos neonatais $\Delta 7$ com SMA são preparadas como descrito no Exemplo 10. O ensaio avalia se o tratamento de ratos neonatais $\Delta 7$ com SMA com um composto de teste durante 7 dias, aumenta os níveis de proteína NMS produzidos a partir do gene NMS2.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos com $\Delta 7$ SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2* $\Delta 7$)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb <i>NMS1^{tm1Msd}/J</i>)

[001025] **Protocolo.** Ratos homozigotos com knock-out de SMA são doseados uma vez por dia (QD), intraperitonealmente (IP) com um composto de teste ou veículo (DMSO a 100%) a partir de dia pós-natal (PND) 3 a PND 9. Os tecidos são recolhidos para análise dos níveis de proteína de acordo com o Exemplo 10.

[001026] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 9, o nível de proteína NMS total normalizado foi dependente da dose de aumento no cérebro (Figura 9a), medula espinal (Figura 9b) e

músculo (Figura 9c) em tecidos de ratos homozigóticos neonatais com knockout de SMA $\Delta 7$ tratados com o Composto **27**.

Exemplo 13

Peso corporal de rato neonatal $\Delta 7$ com SMA

[001027] A alteração no peso corporal de ratos neonatais $\Delta 7$ com SMA é usada para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta o peso corporal.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos Δ Exon7 com SMA mice	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2*delta7)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb <i>NMS1^{tm1Msd}/J</i>)

[001028] **Protocolo.** Ratos homozigotos com SMA $\Delta 7$ são doseados IP com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) a partir de PND QD 3 até que o regime de dosagem esteja ligado a uma dose de duas vezes por dia por via oral, em 0,5% de HPMC com 0,1% de Tween-80 a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP. Os pesos corporais de ratos com SMA $\Delta 7$ tratados com composto teste ou veículo e ratos com idade marcada são registados todos os dias

Exemplo 14

Reflexo de endireitamento em camundongos neonatais $\Delta 7$ com SMA

[001029] A mudança funcional em reflexo de endireitamento de ratos neonatais com SMA $\Delta 7$ é usada para determinar se o tratamento com um composto de teste melhora o reflexo de endireitamento.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos Δ Exon7 com SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2*delta7)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb <i>NMS1^{tm1Msd}/J</i>)
[001030] Protocolo.	Ratos com knockout homozigóticos com Δ 7 são doseados IP com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) a partir de PND QD 3 até que o regime de dosagem está ligado a uma dose de duas vezes por dia por via oral, em 0,5% de HPMC com 0,1% de Tween-80 a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP. O tempo de reflexo de endireitamento é medido como o tempo gasto por um rato para virar para seus pés depois de ter sido colocado em suas costas. Corrigindo o tempo de reflexo é medido cinco vezes para cada rato (permitindo um tempo máximo de 30 segundos para cada tentativa) com 5 minutos entre cada medida. O tempo de reflexo para ele corrigir os ratos com SMA Δ 7 com knockout homozigotos tratados com composto de teste ou veículo e camundongos heterozigotos pareados por idade é medido em PND 10, 14 e 18 e plotados.

Exemplo 15**Sobrevivência de ratos neonatais Δ 7 com SMA**

[001031] A variação no número de ratos sobreviventes ao longo do tempo é utilizada para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta a sobrevivência.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos de ratos Δ 7 com SMA	The Jackson Laboratory, cepa No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(NMS2*delta7)4299Ahmb Tg(NMS2)89Ahmb <i>NMS1^{tm1Msd}/J</i>)

[001032] **Protocolo.** Ratos com SMA $\Delta 7$ com knockout homozigóticos são doseados IP com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) a partir de PND QD 3 até que o regime de dosagem está ligado a uma dose de duas vezes por dia por via oral, em 0,5% de HPMC com 0,1% de Tween-80 a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP ela tendo mudado para uma dose oral de QD em HPMC a 0,5% com 0,1% de Tween-80 a uma dose de 6,32 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP. O número de ratos sobreviventes em cada grupo é registrado cada dia e representado graficamente como uma percentagem do número total de ratos.

Exemplo 16

Ensaio de PCR semi-quantitativo RT-PCR de RNAm Humano do minigene NMS1 terminal em células de cultura

[001033] O ensaio de RT-PCR é usado para visualizar e quantificar os níveis de RNAm $\Delta 7$ de comprimento total do minigene NMS1 em células primárias e em células expressando o Constructo do Minigene tratado com um composto teste.

Materiais

Material	Fonte
Células HEK293H	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11631-017
Tampão de lise de Celulas-To-Ct	Life Technologies, Inc. (formalmente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
Reagente de transfecção de lipídio FuGENE-6	Roche Applied Science, Catálogo No.: 11814 443 001
DMIN	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placa de 96 poços	Becton DickInson Catálogo No.: 353072

Material	Fonte
Super Mix de DNA Polimerase Platinum Taq HiFi	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016
Kit de enzimas RT	Biorad Catálogo No.: 170-8890
Brometo de etídio em 2% de gel de agarose de 48-poços de Pente Duplo	Life Technologies, Inc. (formalmente Invitrogen) Catálogo No.: G8008-02
Sistema de Documentação de Gel	Sistema de Imagem UVP Gel Doc It 310

Constructo do Minigene NMS1

Preparo do Constructo de Minigene

[001034] Usando o procedimento para preparo do Constructo do Minigene NMS2 descrito no Exemplo Biológico 1, a versão de minigene NMS1 é gerado substituindo o sexto nucleotídeo no exon 7 (resíduo de timina) do constructo de minigene NMS2-A com citosina utilizando a metagênese sítio dirigida. Assim, semelhante ao NMS2-A um constructo de minigene, um constructo de minigene NMS1 tem um único resíduo de adenina inserido após o resíduo nucleico 48 do exon 7. O constructo do minigene NMS1 é referido como NMS1-A.

[001035] **Protocolo.** Células HEK293H (10.000 células/poço/199 µL) foram transferidas, usando reagente FuGENE-6, em uma placa de 96-poços com 15 mg do constructo de minigene NMS1-A do plasmídeo reporter por poço. Células foram incubadas por 24 horas seguido de transfecção. Os compostos de teste foram diluídos em série 3,16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200x em DMSO) foi adicionada a cada poço de teste. 1 µL de DMSO foi adicionado a cada poço de controle. A placa foi incubada durante 7 horas, num incubador de cultura

de células (37°C, 5% CO₂, 100% de umidade relativa). As células foram depois lisadas em tampão de lise de células-A-Ct e os lisados foram armazenados a -80°C.

[001036] mRNA de dois NMS emendados são gerados a partir do minigene NMS1. O termo "minigene NMS1 FL" refere-se ao primeiro produto unido contendo o exon 7, que corresponde ao RNAm de comprimento total de NMS1. O termo "minigene NMS1 Δ7" refere-se ao segundo produto sem o exon 7.

[001037] mRNA de minigene NMS1 FL e minigene NMS1 Δ 7 são amplificados utilizando os iniciadores da Tabela 11 NMS (SEQ ID NO 11.) Hibridizam com uma sequência de nucleotídeos no exon 6 (nucleotídeo 43 ao nucleotídeo 63), NMS reverso uma (SEQ ID N ° 2.) hibrida com uma sequência de nucleotídeos na sequência de codificação de luciferase de pirilampo. A combinação destes dois oligonucleotídeos detecta apenas minigenes NMS1 ou NMS2 (RT-PCR) e não vai detectar genes NMS1 ou NMS2 endógenos. Uma vez que as células HEK293H utilizadas no Exemplo 16 foram transfectadas apenas com o minigene NMS1 humano, RT-PCR pode visualizar e quantificar apenas RNAm de minigene FL NMS1 e minigene NMS1 Δ 7.

Tabela 11

Iniciador	Sequência	Fonte
NMS Para frente C	SEQ ID NO.11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
NMS Reverso A	SEQ ID NO.2: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

¹ Iniciadores desenhados por PTC Therapeutics, Inc.

[001038] Para sintetizar cDNA, 5µL de lisado, 4µL de 5x mix de reação, 1µL de transcriptase reversa, e 10µL de água são

combinados e incubados por 5 min a 25°C seguido por 30 min a 42°C, seguido por 5 min a 85°C. A solução de cDNA é estocada a -20°C.

[001039] Para produzir PCR terminal, 5µL de cDNA, 0,2µL de 100 µM de iniciador para frente, 0,2µL de 100 µM iniciador reverso, e 22,5µL de super mix polimerase são combinados em uma placa de PCR de 96 poços. PCR é executado nas seguintes temperaturas indicadas pelo tempo: Etapa 1: 94°C (2 min), Etapa 2: 94°C (30 seg), Etapa 3: 55°C (30 seg), Etapa 4: 68°C (1 min), então repetidas Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, então esfriadas a 4°C.

[001040] 10µL de cada amostra de PCR é eletroforeticamente separada em 2% de gel de agarose E por 14 minutos e estocada com dsDNA e reagentes de estoque (por exemplo, brometo de etídio) e visualizada usando gel de imagem.

[001041] **Resultados.** Como visto na Figura 10, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto 5 (Figura 10a) e Composto 27 (Figura 10b) contem progressivamente mais RNAm de minigene NMS FL e menos RNAm de minigene NMS1 Δ7, indicam uma correção de NMS1 de splicing alternativo.

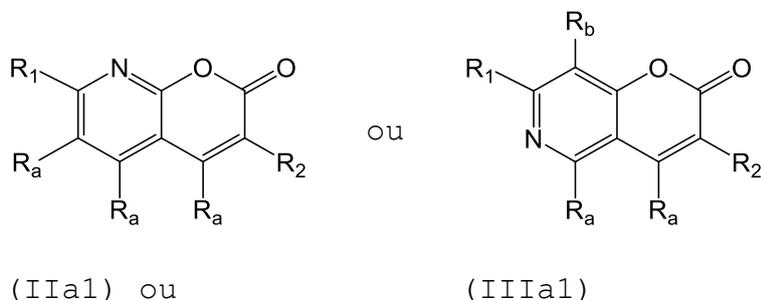
[001042] Sem levar em conta se um documento aqui citado foi especificamente e individualmente indicado como sendo incorporado por referência, todos os documentos referidos aqui são incorporados por referência no presente pedido de qualquer e todos os fins na mesma medida como se cada referência individual fosse totalmente definida neste documento.

[001043] Embora determinadas formas de realização foram descritas em detalhe acima, aqueles que possuem habilidade normal na técnica compreenderão claramente que são possíveis

muitas modificações nas formas de realização sem nos afastarmos dos ensinamentos destes. Todas essas modificações se destinam a serem englobadas no âmbito das reivindicações, tal como aqui descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a Fórmula (IIa1) ou a Fórmula (IIIa1):



ou um ácido livre, base livre, ou sal farmacologicamente aceitável destes, em que:

R₁ é heterociclil selecionado a partir de piperazinil, 1,4-diazepanil, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptil e (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptil, opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₃ e opcionalmente com um substituinte R₄ adicional; ou opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes R₃;

R₂ é heteroaril selecionado a partir de 1,3-tiazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, pirazolo[1,5-a]piridinil, imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, imidazo[1,2-a]pirazinil e imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil, opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₆;

R₃ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado a partir de C₁₋₈ alquil, halo-C₁₋₈ alquil, C₁₋₈ alcóxi-carbonil e hidróxi-C₁₋₈ alquil;

R₄ é aril-C₁₋₈ alquil, em que aril é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₅;

R₅ é hidróxi; e

R₆ é, em cada ocorrência, independentemente selecionado a partir de halogênio, C₁₋₈ alquil e halo-C₁₋₈ alquil;

R_a é hidrogênio; e

R_b é hidrogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o sal farmacologicamente aceitável é um cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, acetato, trifluoroacetato ou sal de ácido trifluoroacético.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-cloroetil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidróxibenzil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano[3,2-c]piridin-7-il]piperazine-1-carboxilato de terc-butila;

4-[3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxo-2H-pirano[3,2-c]piridin-7-il]piperazine-1-carboxilato de terc-butila;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidroxi-1-etil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(piperazin-1-il)-3-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2,3-dihidróxipropil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-[4-(2,3-dihidróxipropil)piperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-
2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-
1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-
1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-
il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-
il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-
2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-
1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-
2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-
il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-
pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-
2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-
pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-
pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzoxazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3R,5S)-4-etil-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona; e

3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

ou um ácido livre, base livre, ou sal farmacêuticamente aceitável destes.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que um sal do composto é selecionado a partir de:

cloridrato de 3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(piperazin-1-il)-3-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(1,3-benzoxazol-2-il)-7-(1,4-diazepan-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 3-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona;

cloridrato de 7-(1,4-diazepan-1-il)-3-(8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona; ou

cloridrato de 3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona.

5. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender uma quantidade efetiva do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

6. Uso da composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 5 **caracterizado** por ser para o preparo de um medicamento para tratamento de atrofia muscular espinhal (SMA).

7. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 **caracterizado** por ser para o preparo de um medicamento contendo uma quantidade efetiva do composto para tratamento de SMA em um paciente humano que necessita do mesmo.

8. Uso da composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 5 **caracterizado** por ser para o preparo de um medicamento contendo uma quantidade efetiva da composição farmacêutica para tratamento de SMA em um paciente humano que necessita do mesmo.

FIGURA 1

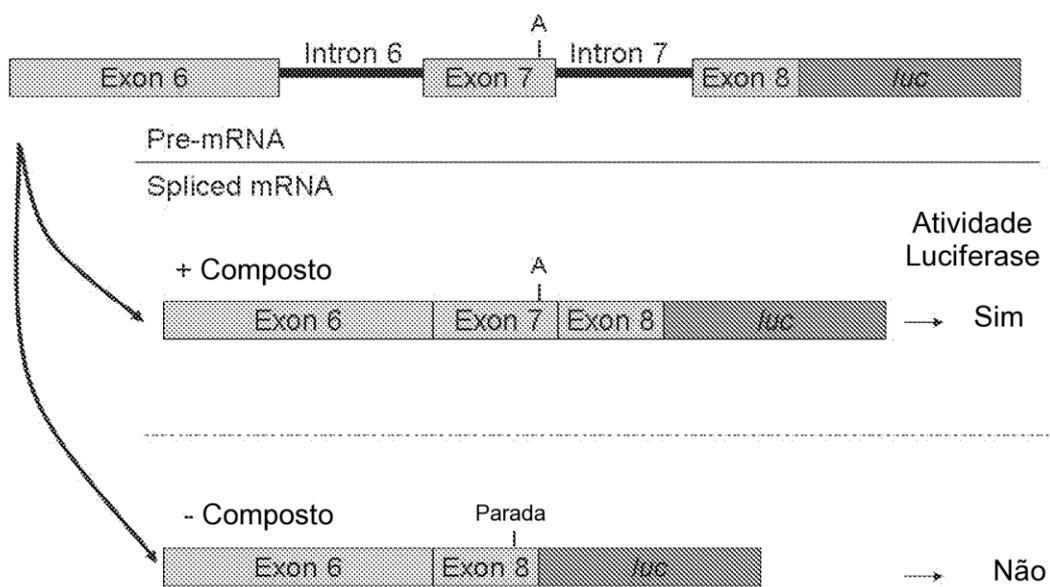


FIGURA 2a

tagcttcttaccgtactccaccgttggcagcacgacgtcccacgtgaaccattggtaaacctgatgggatccataattccccaccacctccc
atatgtccagattctcttgatgatgctgagcttgggaagtagttaaatttcatgggtacatgagtggtatcactactggctattataggtaagtaacac
tcagcatctttcctgacaattttttgtagttagtgacttggtttgaattataaaaataactacttctctcttataattactaaaaataaaaaata
aaaaatacaactgtctgaggctaaataactcttgcattgtcccaagataatittagttaaatttaaaaagcttcaigtattgttagattatttgatt
atacacttttgaaatgaaataacttttctaataatgttttaactctgatttgaaatgattgtagggaaatggaaaagatgggataattttcataaa
tgaaaaatgaaattcttt
ctgctcctggattcacgccattctcctgctcagcctcagaggtagctgggactacagggtgctgcccaccacgcctgctctaattttgtattttttgtaa
agacaggggttcactgtgttagccaggatggctcaatctcctgaccccgtatccaccgcctcggcctccaagagaaatgaaatttttaaatgacac
aaagatctggggtaatggtgaccacattgaaccttggggagtagtggctcaaaactgtcactttatacgttagtctcctcagacatgttctattgtat
agtcagaacatttaaaatt
ctcactgcaagctccgctccgggttcacgccattctcctgctcagcctctcggagttagctgggactacaggcggccaccacgcccggctaat
tt
agccaccgcccggcctaaaatt
atagaagaaacaactgactaaagggtgatt
cttacaactgtaatcccaacagtttgaggccgaggcaggcagatcacttgagggtcaggagtttgagaccagcctggccaacatgatgaaacctgt
cttactaaaaatacaaaaaaaatttagccaggcatgggtggcacatgctgtaatccagactactgggaggctgtggcaggaaaattgctttaact
gggaggcagagggttcagtgagttgagattgtccactgcaactccacctgggtgacagagtgagattccatctcaaaaaaagaaaaggcctggca
cgggtgctcacacctataatccagactttgggaggtagaggcagggtggatcacttgagggttaggagttcaggaccagcctggccaacatgggtgact
actccatttctactaaatacaaaaaaacttagccagtgggcggcagttgtaatccagctactgagagggttaggagaggagaatcactgaaacctgg
gaggcagagggttcagtgagccgagatcacaccgtgcaactctagcctggccaacagagtgagaaattgaggagggaaaaaaagtcacgctcag
ttgttagtataacctgggtatattgtatgatcatgaattcctcatttttaagccaaaaagtaataatcaacagcttgaatttttttttttttttt
atctgactgtaaacactgtaggctttgtgttttttaattatgaaatattgaaaaaatacataatgtatataaaagattggtataaattttgttctaa
ataactttctgagaataatcacatggtgtgagtttaactttgaaagtatacaagttggctgggcacaatggctcagcctgtaatcccagcacttt
gggaggccaggggcagggtggtacagagggtcaggagatcagagaccatctggcctaacaatgggtgaaaccccgtctactaaaagtaaaaaacaat
tagccgggcatggtggcgggacactttgtcccagctgctcgggagggctgaggcaggagagtggtgctgaaccaggagggtggagcctgagtgagcc
gagattgtccagtgcaactccagcctggggcagagagcagactctgctcaaaaaataaaaaaagaaagatacaagtcagtggttttgggtt
tcagttatgcaacctactacaatttaagaacattttcatccccaaaaaagaaacctgttaccttcattttcccagccctaggcagtcagtaactt
tctgtcttatgaattgtctatttttagatattatataaaacggaattatacagatagtggtctttttgtgctggcttcttcaacttagcatgctatttcaag
attcatccatgctgtagaatgaccagtagctcattccttattgtctgaatattctgtgttttgggttatatcacattttatccattcatagttcaggaca
tttaggtgttt
tgagacagcttctgctctcctaagctggagtgagtggtgatcttggtctactgcaagctctgctcctccgggttcacaccattctcctgctcagc
ccgacaagtagctgggactacaggcgtgtgccaccatgcacggctaattttttgtatttttagtagagatgggggttcaccggttagccaggatgggtc
cgatctcctgacctgtagctgctgcttaggcctcccaagtgctgggattacaggcgtgagccactgcaactggccttaagtgttttaatacgtcat
tgcttaagctaacaattcttaacctttgttactgaagccaagtggtgagataggctctgagcttagctttaaactctatctttttgcttagaaatct
aagcagaatgcaaatgactaagaataatgttttgaataacataaaataggttataactttgatactcattagtaacaaatcttcaatacatcttac
ggctgttaggtgtagattagtaaatgagtgagggaagccactgcaagctagtatacatgtagggaagatagaagcattgaagccagaagagagac
agaggacattttgggctagatctgacaagaaaaacaatgttttagtattaatttttgactttaaatttttttttttttttttttttttttttttt
tcatttaataagtagtacacaggtagtttaagggtcatatatt
cactttgggaggccgaggcaggcggatcacctgaggtcgggagttagagactagcctcaacatggagaaaccccgtctactaaaaaaaatacaaa
aattaggcgggctgggt

FIGURA 2a (CONTINUAÇÃO)

cccgtgaattggaatcgataattgttacaacaccccaacatcttcgacgcgggctggcaggtcttccgacgatgacccggtgaactcccgccg
gttgtttttggagcacggaagacgatgacggaaaaagagatcgtggattacgtcgccagtcaagtaacaaccgcgaaaaagttgcgaggga
gttgttttggacgaagtaccgaaaggtcttaccggaaaactcgacgcaagaaaaatcagagagatcctcataaaggccaagaaggcggaaag
tcaaattgcgcccgcctaaatcgaagtacaggactagccttcttagcaaccgcgggctgggagctgagacatcactcaagatataatgctcggt
acgtatgctctagccatctaactattccctatgtcttataggg

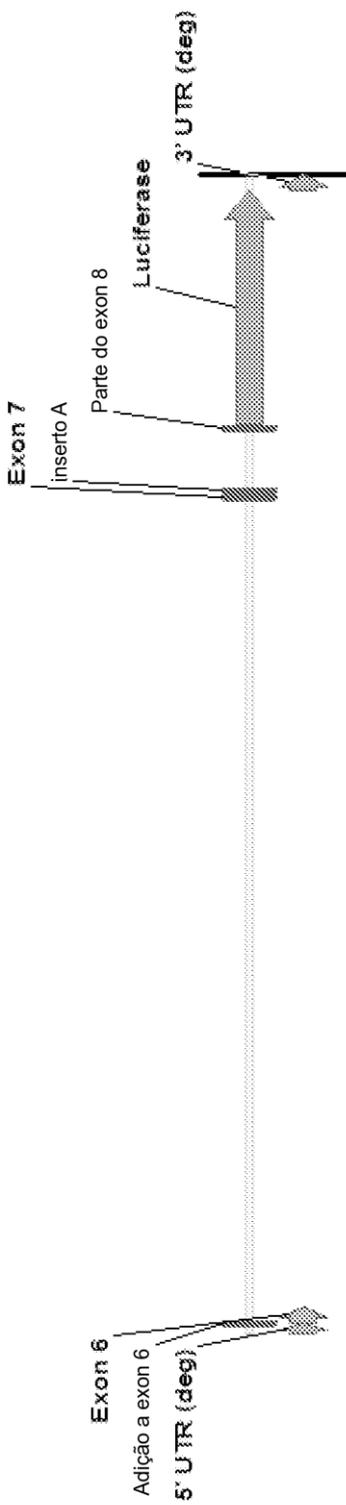


FIGURA 2b

FIGURA 3a

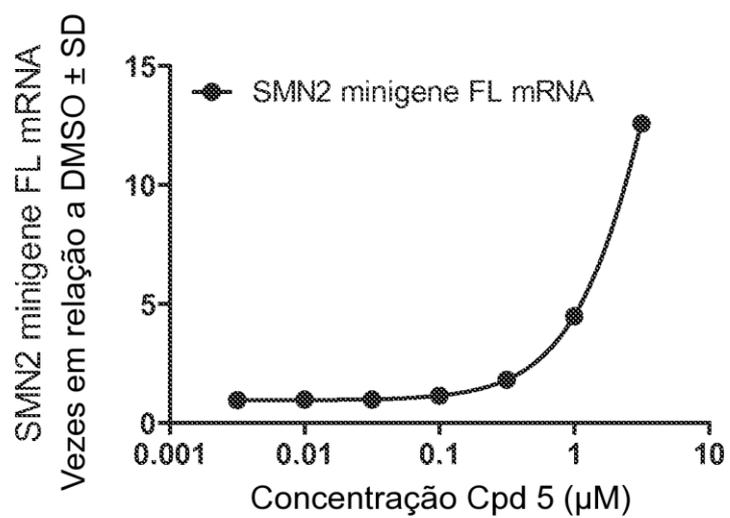


FIGURA 3b

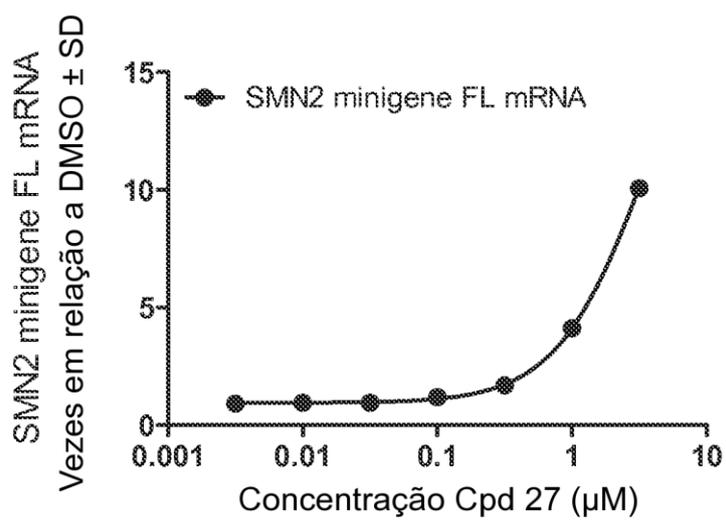


FIGURA 4a

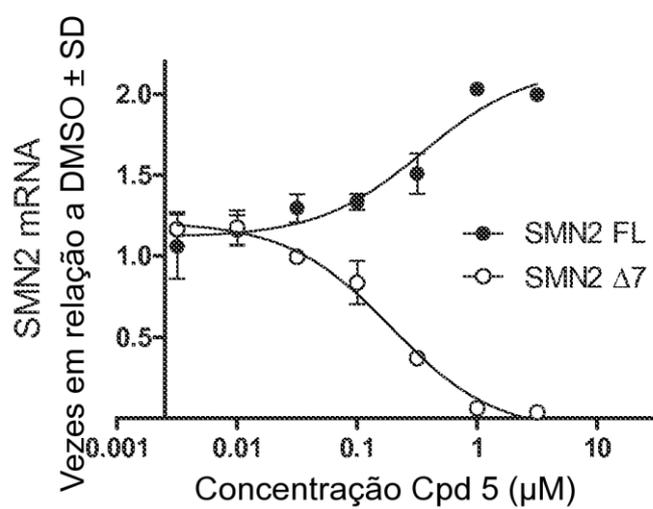


FIGURA 4b

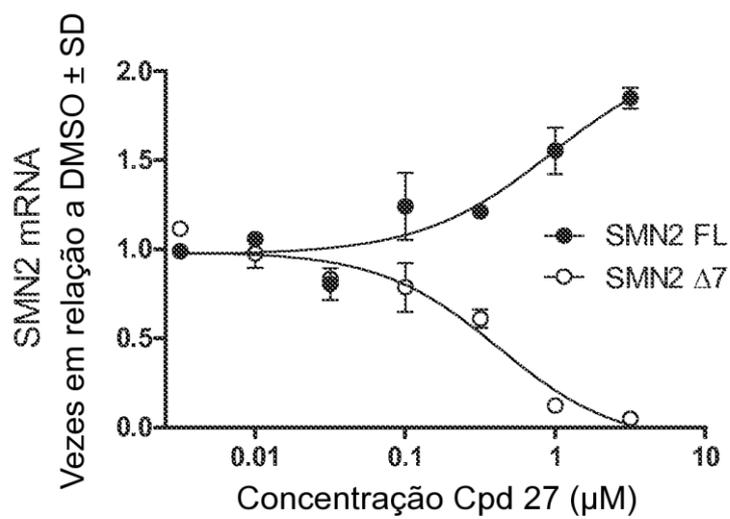


FIGURA 5a

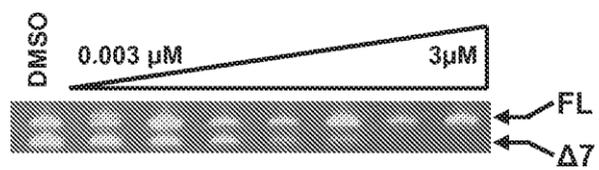


FIGURA 5b

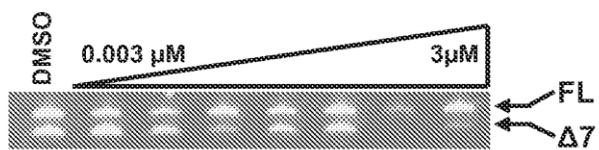


FIGURA 6a

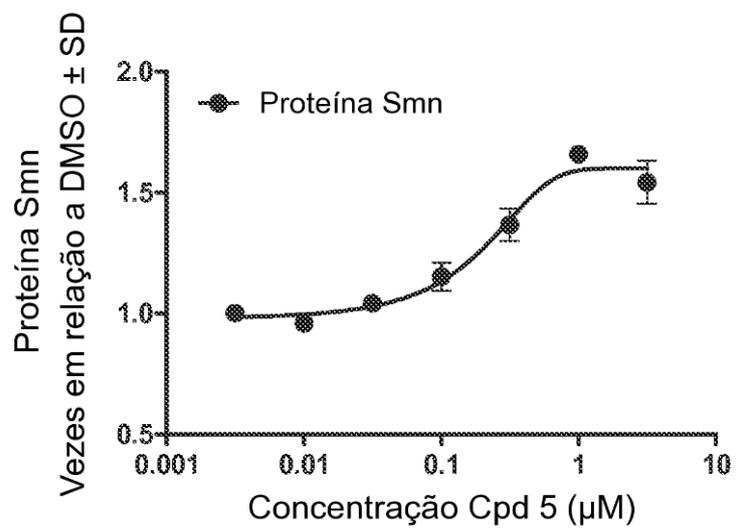


FIGURA 6b

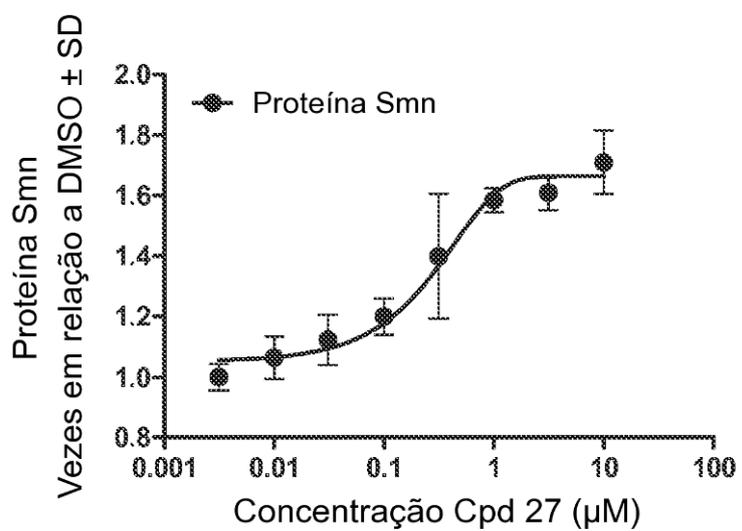


FIGURA 7

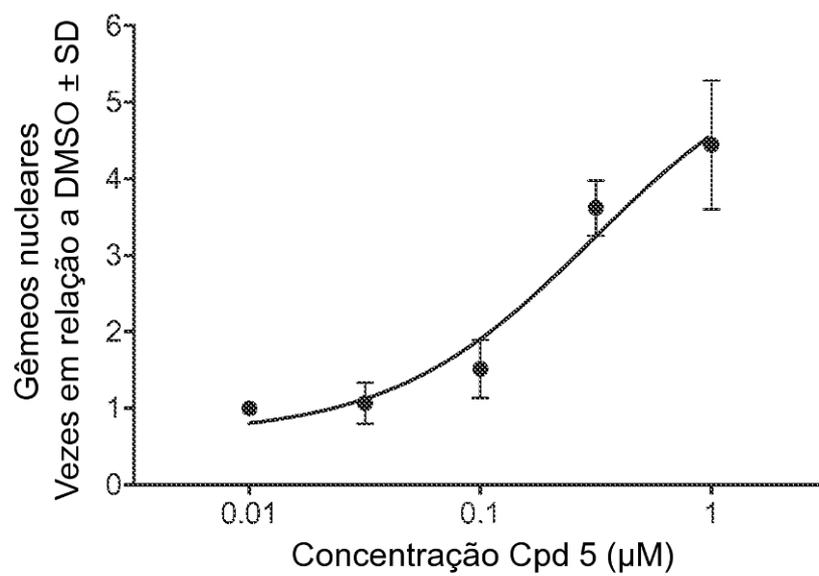


FIGURA 8

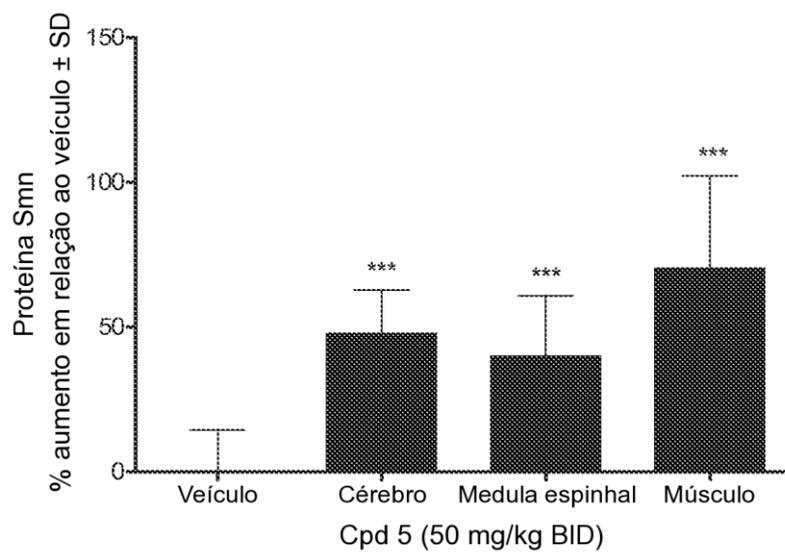


FIGURA 9a

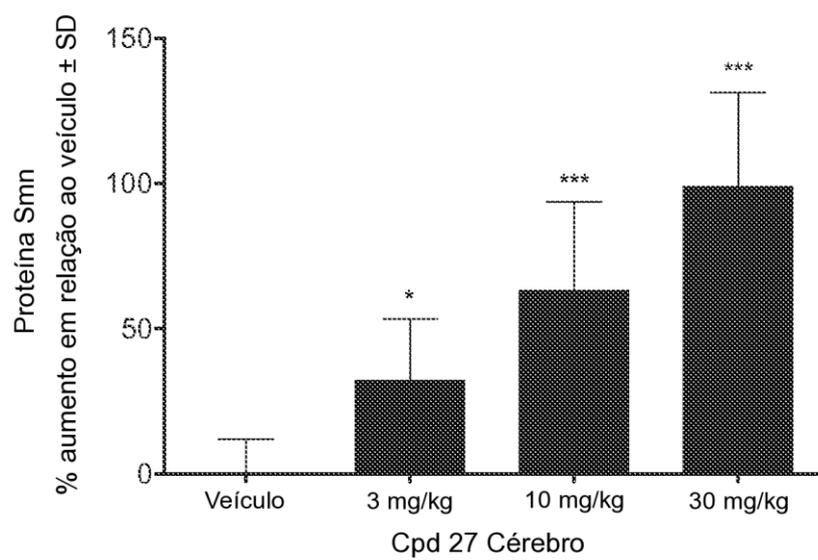


FIGURA 9b

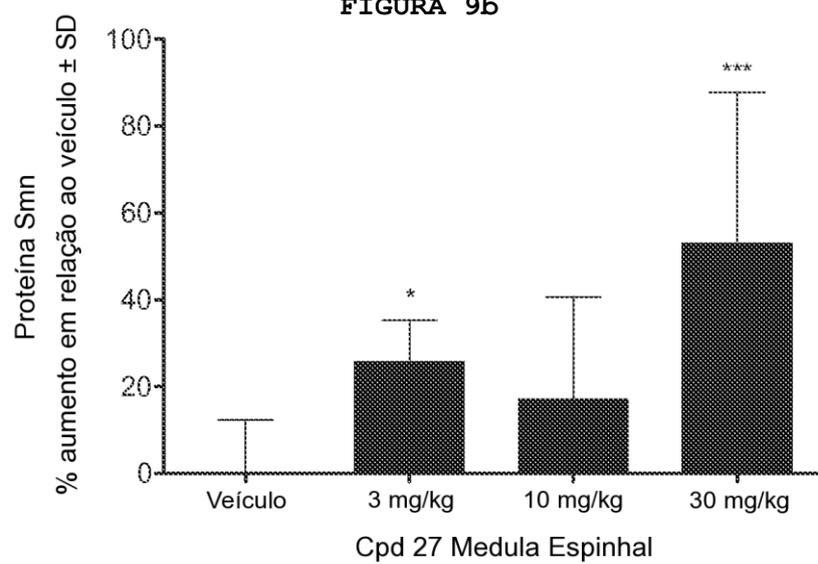


FIGURA 9C

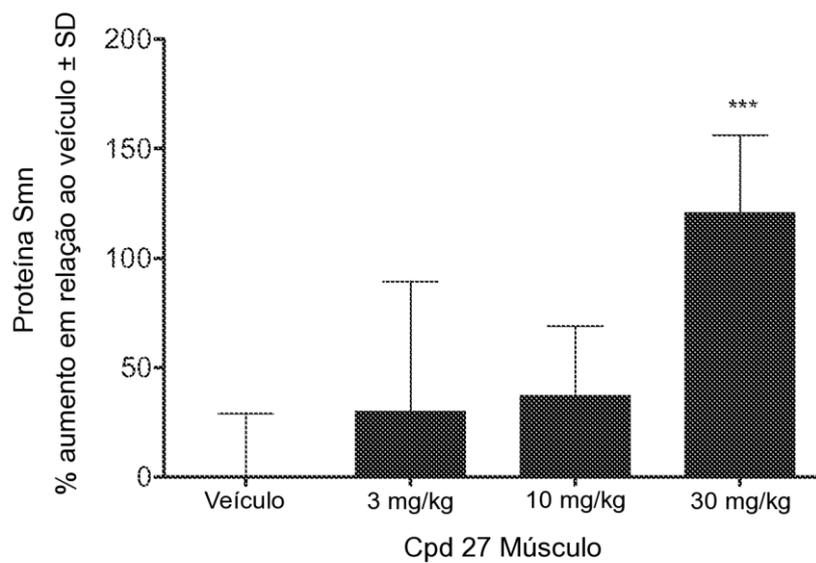


FIGURA 10a

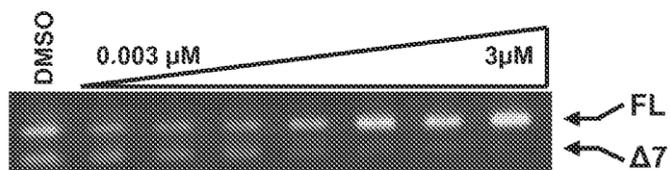


FIGURA 10b

