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

(11) BR 112018010113-3 B1

(22) Data do Depósito: 22/11/2016

(45) Data de Concessão: 14/06/2022

(54) Título: COMPOSTO DE PIRAZOL ÚTIL COMO INIBIDOR DA ACETIL-COA CARBOXILASE (ACC)

(51) Int.Cl.: C07D 495/04; A61K 31/519; A61P 3/04; A61P 31/10; A01N 43/90.

(30) Prioridade Unionista: 25/11/2015 US 62/259,973.

(73) Titular(es): GILEAD APOLLO, LLC.

(72) Inventor(es): SHOMIR GHOSH; JEREMY ROBERT GREENWOOD; GERALDINE C. HARRIMAN; SILVANA MARCEL LEIT DE MORADEI.

(86) Pedido PCT: PCT US2016063386 de 22/11/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/091600 de 01/06/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/05/2018

(57) Resumo: A presente invenção provê compostos de pirazol da fórmula I inibindo Acetil CoA Carboxilase (ACC), composições e uso dos mesmos para o tratamento de obesidade ou como fungicidas.

COMPOSTO DE PIRAZOL ÚTIL COMO INIBIDOR DA ACETIL-COA CARBOXILASE (ACC)

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. § 119(e) para o Pedido Provisório U.S. Número 62/259.973, depositado em quarta-feira, 25 de novembro de 2015, cuja totalidade é incorporada aqui por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A obesidade é uma crise de saúde de proporções épicas. O impacto da obesidade na saúde, medido por anos de vida ajustados por qualidade perdidos por adulto, ultrapassou o do tabagismo, tornando-se a mais grave causa evitável de morte. Nos EUA, cerca de 34% dos adultos têm obesidade, acima dos 31% em 1999 e cerca de 15% nos anos de 1960 a 1980. A obesidade aumenta a taxa de mortalidade por todas as causas tanto para homens quanto para mulheres em todas as idades e em todos os grupos raciais e étnicos. A obesidade também leva à estigmatização social e à discriminação, o que diminui drasticamente a qualidade de vida. As doenças crônicas que resultam da obesidade custam à economia dos EUA mais de US$150 bilhões em contas médicas relacionadas ao peso a cada ano. Além disso, cerca da metade da população obesa, e 25% da população geral, tem síndrome metabólica, uma condição associada à obesidade abdominal, hipertensão, triglicerídeos plasmáticos aumentados, colesterol HDL diminuído e resistência à insulina, o que aumenta o risco para o diabetes tipo 2 (DM2), acidente vascular cerebral e doença coronariana. [Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005].

[003] Dieta e exercício físico, mesmo quando usados em conjunto com a farmacoterapia atual, não proveem perda de peso sustentável necessária para benefícios de saúde a longo prazo. Atualmente, apenas alguns fármacos antiobesidade são aprovados nos EUA, o inibidor de absorção de gordura orlistate (Xenical®), o antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq®) e a terapia

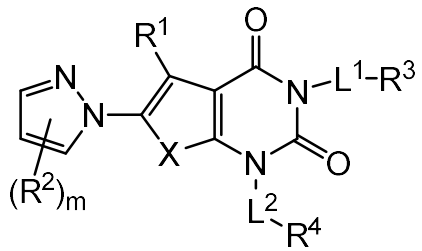
de combinação fentermina/topiramato (Qsymia®). Infelizmente, a baixa eficácia e os efeitos colaterais gastrointestinais pouco atraentes limitam o uso de orlistate. A cirurgia pode ser eficaz, mas é limitada a pacientes com índices de massa corporal (IMC) extremamente altos e a baixa produtividade da cirurgia limita o impacto dessa modalidade a cerca de 200 mil pacientes por ano. A maioria dos fármacos para obesidade em desenvolvimento clínico é projetada para reduzir a ingestão calórica através de ação central no SNC (por exemplo, agentes anorexígenos e de saciedade). No entanto, o FDA assumiu uma posição desfavorável contra os agentes ativos do SNC, devido à sua modesta eficácia e aos perfis de efeitos colaterais observados/potenciais.

[004] O problema contínuo e crescente da obesidade, e a atual falta de fármacos seguros e eficazes para tratá-la, destacam a grande necessidade de novos fármacos para tratar essa condição e suas causas subjacentes.

[005] Outro problema em andamento é a falta de fármacos antifúngicos com atividade contra uma ampla gama de patógenos fúngicos. Frequentemente, um determinado fármaco antifúngico terá atividade contra uma espécie de fungo, mas falta atividade contra outras espécies, mesmo intimamente relacionadas, como Candida *albicans*, Candida *krusei* e Candida *parapsilosis*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Verificou-se agora que os compostos desta invenção, e composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são eficazes como inibidores da Acetil-CoA carboxilase (ACC). Tais compostos têm a fórmula geral **I**:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada variável é como aqui definida e descrita.

[007] Os compostos da presente invenção, e composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, distúrbios ou condições, associados à regulação da produção ou oxidação de ácidos graxos. Tais doenças, distúrbios ou condições incluem aquelas aqui descritos.

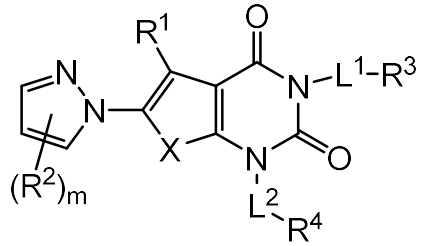
[008] Os compostos da presente invenção e composições agricolamente aceitáveis dos mesmos são úteis para o controle de patógenos fúngicos na agricultura.

[009] Os compostos providos por esta invenção são também úteis para o estudo de enzimas ACC em fenômenos biológicos e patológicos; o estudo de vias de transdução de sinal intracelular ocorrendo em tecidos lipogênicos; e a avaliação comparativa de novos inibidores de ACC ou outros reguladores dos níveis de ácidos graxos *in vitro* ou *in vivo*.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

1. Descrição geral dos compostos da invenção:

[0010] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **I:**:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um sal agricolamente aceitável do mesmo, em que:

X é –O-, -S- ou –NR-;

R^1 é hidrogênio, C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 de halogênio, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -

$N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ ou $–S(O)_2R$;

cada um de R^2, R^6, R^7, R^8, e R^{10} é independentemente oxo, halogênio, -CN, $-R^a$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ ou $–S(O)_2R$;

cada R é hidrogênio ou R^a;

cada R^a é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C_{1-6} alifático, um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L^1 é uma ligação covalente, uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, ciclopropilenila, ciclobutilenila ou oxetanilenila;

L^2 é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, em que L^2 é substituído com n ocorrências de R^9;

R^3 é –OR, –C(O)OR, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $–C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$ ou -C(O)Hy;

Hy é um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos

independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6;

R^4 é selecionado a partir de um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros monocíclico, um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7;

cada R^5 é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-4} alifático, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 membros, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8;

cada R^9 é independentemente R^{10} ou $–OR^5$;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

q é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

r é 0, 1, 2, 3 ou 4.

2. Compostos e definições:

[0011] Os compostos desta invenção incluem os descritos geralmente acima, e são adicionalmente ilustrados pelas classes, subclasses e espécies aqui descritas. Como aqui usado, as seguintes definições devem ser aplicadas, salvo indicação em contrário. Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Além disso, os princípios gerais da química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cujos conteúdos na íntegra são aqui incorporados por referência.

[0012] O termo "alifático" ou "grupo alifático", como aqui usado, significa uma cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída de cadeia linear (isto é, não ramificada) ou ramificada que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que é não aromático (também chamado aqui de "carbociclo", "cicloalifático" ou "cicloalquila"), que tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. Salvo indicação em contrário, grupos alifáticos contêm 1 a 6 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 5 átomos de carbono alifático. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 4 átomos de carbono alifático. Em ainda outras modalidades, grupos

alifáticos contêm 1 a 3 átomos de carbono alifático, e em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 2 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, “cicloalifático” (ou “carbociclo” ou “cicloalquila”) refere-se a um hidrocarboneto C_3-C_6 monocíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. Grupos alifáticos adequados incluem, mas não estão limitados a grupos alquila, alquenila, alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos e híbridos dos mesmos tais como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila.

[0013] O termo “alquila inferior” refere-se a um grupo alquila C_{1-4} linear ou ramificado. Grupos alquila inferior exemplificativos são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e terc-butila.

[0014] O termo “haloalquila inferior” refere-se a um grupo alquila C_{1-4} linear ou ramificado que é substituído com um ou mais átomos de halogênio.

[0015] O termo “heteroátomo” significa um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR^+ (como em pirrolidinila N-substituída)).

[0016] O termo “insaturado”, como usado aqui, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

[0017] Como aqui usado, o termo “cadeia de hidrocarbonetos C_{1-8} (ou C_{1-6}) bivalente saturada ou insaturada, linear ou ramificada” refere-se a cadeias de alquileno, alquenileno e alquinileno bivalentes que são lineares ou ramificadas como aqui definido.

[0018] O termo “alquileno” refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma “cadeia de alquileno” é um grupo polimetileno, isto é, $–(CH_2)_n–$, em que

n é um número inteiro positivo, preferivelmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 ou de 2 a 3. Uma cadeia de alquileno substituído é um grupo polimetileno em que um ou mais átomos de hidrogênio metileno são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem os descritos abaixo para um grupo alifático substituído.

[0019] O termo “alquenileno” refere-se a um grupo alquenila bivalente. Uma cadeia de alquenileno substituído é um grupo polimetileno contendo pelo menos uma ligação dupla em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem os descritos abaixo para um grupo alifático substituído.

[0020] O termo “halogênio” significa F, Cl, Br ou I.

[0021] O termo “arila” usado isoladamente ou como parte de uma porção maior como “aralquila”, “aralcóxi” ou “ariloxialquila” refere-se a sistemas de anéis monocíclicos ou bicíclicos com um total de cinco a catorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. O termo “arila” pode ser usado de forma intercambiável com o termo “anel arila”.

[0022] O termo “arila” usado isoladamente ou como parte de uma porção maior como “aralquila”, “aralcóxi” ou “ariloxialquila” refere-se a sistemas de anéis monocíclicos e bicíclicos com um total de cinco a 10 membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém três a sete membros de anel. O termo “arila” pode ser usado de forma intercambiável com o termo “anel arila”. Em certas modalidades da presente invenção, “arila” refere-se a um sistema de anel aromático que inclui, mas não limitado a fenila, bifenila, naftila, antracila e similares, que podem conter um ou mais substituintes. Também incluído dentro do escopo do termo “arila”, como é usado aqui, é um grupo no qual um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não aromáticos, tais como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetra-hidronaftila, e

similares.

[0023] Os termos “heteroarila” e “heteroar–”, usados isoladamente ou como parte de uma porção maior, por exemplo, “heteroaralquila” ou “heteroaralcóxi”, referem-se a grupos com 5 a 10 átomos do anel, preferivelmente 5, 6 ou 9 átomos do anel; com 6, 10 ou 14 elétrons p compartilhados em uma matriz cíclica; e tendo, além de átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila e pteridinila. Os termos “heteroarila” e “heteroar–”, como usados aqui, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático ou heterociclila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitativos incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4*H*–quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser mono– ou bicíclico. O termo “heteroarila” pode ser usado de forma intercambiável com os termos “anel heteroarila”, “grupo heteroarila” ou “heteroaromático”, qualquer um desses termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo “heteroaralquila” refere-se a um grupo alquila substituído com uma heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila são, independentemente, opcionalmente substituídas.

[0024] Como usados aqui, os termos “heterociclo”, “heterociclila”, “radical heterocíclico” e “anel heterocíclico” são usados de forma intercambiável e referem-se a uma porção heterocíclica estável monocíclica de 5 a 7 membros ou bicíclica de 7 a 10 membros que é saturada ou

parcialmente insaturada e tendo, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente um a quatro, heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência a um átomo do anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo de 0 a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4–di-hidro-2*H*–pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou $^{+}$NR (como em pirrolidinila *N*–substituída).

[0025] Um anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenilpirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e quinuclidinila. Os termos "heterociclo", "heterociclila", "anel heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica" e "radical heterocíclico" são aqui usados de forma intercambiável, e também incluem grupos nos quais um anel heterociclila é fundido a um ou mais de anéis arila, heteroarila ou cicloalifático, tais como indolinila, 3*H*– indolila, cromanila, fenantridinila ou tetra-hidroquinolinila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclila. Um grupo heterociclila pode ser mono– ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com uma heterociclila, em que as porções alquila e heterociclila são, independentemente, opcionalmente substituídas.

[0026] Como aqui usado, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a uma porção de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" pretende abranger anéis com múltiplos locais

de insaturação, mas não pretende incluir porções arila ou heteroarila, como aqui definido.

[0027] Como aqui descrito, os compostos da invenção podem conter porções “opcionalmente substituídas”. Em geral, o termo “substituído”, precedido ou não do termo “opcionalmente”, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos com um substituinte adequado. Salvo indicação em contrário, um grupo “opcionalmente substituído” pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em todas as posições. As combinações de substituintes previstas por esta invenção são preferivelmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo “estável”, como usado aqui, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção e, em certas modalidades, sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos aqui descritos.

[0028] Substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo “opcionalmente substituído” são independentemente halogênio; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que pode ser substituído com R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ que pode ser substituído com R°; –CH=CHPh, que pode ser substituído com R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridila que pode ser substituída com R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°–$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; –

$C(S)NR°_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; –$C(O)CH_2C(O)$R°; –C(NOR°)R°; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; –$(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; –$(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; –$(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; –$S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; –$N(R°)S(O)_2R°$; –N(OR°)R°; –$C(NH)NR°_2$; –$P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; –$OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –($C_{1–4}$ alquileno linear ou ramificado)O–$N(R°)_2$; ou –($C_{1–4}$ alquileno linear ou ramificado)C(O)O–$N(R°)_2$, em que cada R° pode ser substituído como definido abaixo e é independentemente hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0–1}$Ph, -CH_2-(anel heteroarila de 5 a 6 membros) ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de R°, tomadas em conjunto com seu(s) átomo(s) interveniente(s), formam um anel saturado, parcialmente insaturado ou mono ou bicíclico arila de 3 a 12 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, que podem ser substituídos como definido abaixo.

[0029] Substituintes monovalentes adequados em R° (ou o anel formado tomando duas ocorrências independentes de R° em conjunto com seus átomos intervenientes), são independentemente halogênio, –$(CH_2)_{0–2}R^•$, –(haloR•), –$(CH_2)_{0–2}OH$, –$(CH_2)_{0–2}OR^•$, –$(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$, -O(haloR•), –CN, $–N_3$, –$(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, –$(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, –$(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, –$(CH_2)_{0–2}SR^•$, –$(CH_2)_{0–2}SH$, –$(CH_2)_{0–2}NH_2$, –$(CH_2)_{0–2}NHR^•$, –$(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, –$SiR^•_3$, –$OSiR^•_3$, -C(O)SR•, –($C_{1–4}$ alquileno linear ou ramificado)C(O)OR• ou –SSR•; em que cada R• é não substituído ou onde precedido por “halo” é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente selecionado a partir de $C_{1–4}$ alifático, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0–1}$Ph ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados em um átomo de

carbono saturado de R° incluem =O e =S.

[0030] Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem os seguintes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$ ou $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada a partir de hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático que pode ser substituído como definido abaixo ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila não substituído de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados que estão ligados a carbonos substituíveis vicinais de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada a partir de hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático que pode ser substituído como definido abaixo ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila não substituído de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0031] Substituintes adequados no grupo alifático de R^* incluem halogênio, $–R^\bullet$, -(halo$R^\bullet$), -OH, $–OR^\bullet$, –O(halo$R^\bullet$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet_2$ ou $–NO_2$, em que cada $R^\bullet$ é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0032] Substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo "opcionalmente substituído" incluem $–R^\dagger$, $–NR^\dagger_2$, $–C(O)R^\dagger$, $–C(O)OR^\dagger$, $–C(O)C(O)R^\dagger$, $–C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $–C(S)NR^\dagger_2$, $–C(NH)NR^\dagger_2$ ou $–N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; em que cada $R^\dagger$ é independentemente hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático que pode ser substituído como definido abaixo, –

OPh não substituído ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila não substituído de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de $R^{\dagger}$, tomadas em conjunto com seu(s) átomo(s) interveniente(s) formam um anel mono– ou bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou arila não substituído de 3 a 12 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0033] Substituintes adequados no grupo alifático de $R^{\dagger}$ são independentemente halogênio, $–R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), -–OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$ ou NO_2, em que cada $R^{\bullet}$ é não substituído ou onde precedido por “halo” é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0034] Como aqui usado, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se aos sais que são, dentro do escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares, e são proporcionais a uma razão risco-benefício razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge et al. descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, aqui incorporado por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem os derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com

ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica, tais como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glico-heptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2–hidroxi–etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2–naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares.

[0035] Sais derivados de bases apropriadas incluem metal alcalino, metal alcalinoterroso, amônio e sais de $N^+(C_{1–4}alquila)_4$. Os sais de metais alcalinos ou alcalinoterrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, cátions não tóxicos de amônio, amônio quaternário e amina formados usando contra-íons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e arilsulfonato.

[0036] Salvo indicação em contrário, as estruturas aqui representadas também pretendem incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, os isômeros de ligação dupla Z e E e os isômeros conformacionais Z e E. Por conseguinte, isômeros estereoquímicos únicos bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção. A menos que

indicado de outra forma, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção. Além disso, a menos que indicado de outra forma, as estruturas aqui representadas também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos com as presentes estruturas incluindo a substituição de hidrogênio com deutério ou trítio ou a substituição de um carbono com um carbono enriquecido com ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo desta invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas, como sondas em ensaios biológicos ou como agentes terapêuticos de acordo com a presente invenção.

[0037] A expressão "onicomicose por Candida", como aqui usada, refere-se a uma infecção fúngica por levedura das unhas das mãos e/ou unhas dos pés causada por uma *Candida spp*., incluindo, por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*.

[0038] Como usado aqui, o termo "dermatomicose" refere-se a uma infecção fúngica da pele causada por um dermatófito.

[0039] Tal como aqui usada, a expressão "infecção fúngica" refere-se a qualquer infecção fúngica superficial, incluindo, por exemplo, uma ou mais de uma infecção fúngica superficial da pele, onicomicose, e uma infecção fúngica de um folículo piloso, cada uma das quais é como definida aqui. Tais infecções fúngicas podem incluir infecções fúngicas superficiais da pele, incluindo, por exemplo, um ou mais de tinha crural, tinha do corpo, tinha do pé interdigital, tinha do pé tipo mocassim, tinha da mão, tinha versicolor (pitiríase), tinha negra, candidíase cutânea, tinha da face e piedra branca e preta; infecções fúngicas do folículo piloso incluindo uma ou mais de tinha do couro cabeludo, tinha favosa (favo) e tinha da barba; e onicomicose, uma infecção fúngica de um ou mais do leito ungueal, matriz e placa ungueal, causada, por exemplo, por dermatófitos, leveduras e mofos não dermatófitos.

[0040] Como usada aqui, a expressão "infecção fúngica do folículo

piloso" refere-se a uma infecção fúngica de pelo menos a dobra tubular da epiderme (pele) contendo a raiz de um pêlo de qualquer um ou mais do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios, e área da barba de um indivíduo. A expressão "infecção fúngica do folículo piloso" refere-se a uma infecção fúngica da dobra tubular da epiderme (pele) contendo a raiz de um pêlo de qualquer um ou mais do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios, e área da barba, junto com uma infecção fúngica da haste pilosa, de um indivíduo. Tais infecções fúngicas podem incluir, por exemplo, uma ou mais de tinha do couro cabeludo, tinha favosa e tinha da barba. O termo "folículo piloso" refere-se a uma dobra tubular da epiderme (pele) contendo a raiz de um pelo. O folículo é revestido por células derivadas da camada epidérmica da pele. A tinha do couro cabeludo (ou casos altamente inflamatórios graves, às vezes chamados de Kerion) é uma infecção fúngica superficial (dermatofitose) da pele do couro cabeludo, sobrancelhas e cílios que ataca os folículos e a haste pilosa. A doença é causada principalmente por dermatófitos nos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo, por exemplo, *Microsporum audouini, Microsporum canis, Microsporum distortum, Microsporum gypseum, Trichophyton megninii, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton tonsurans,* e *Trichophyton verrucosum*. A apresentação clínica é tipicamente uma única ou múltiplas manchas de perda de cabelo, às vezes com um padrão de 'ponto preto' (muitas vezes com fios quebrados), que pode ser acompanhado por inflamação, descamação, pústulas e coceira. A tinha favosa pode ser considerada uma variedade de tinha do couro cabeludo porque envolve o couro cabeludo; no entanto, também pode envolver pele e unhas glabras. A tinha favosa é causada principalmente por dermatófitos nos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo, por exemplo, *Microsporum gypseum* e *Trichophyton schoenleinii*. A tinha da barba é uma dermatofitose superficial que se limita às áreas de barba da face, pescoço, queixo, bochechas e/ou

lábios e ocorre quase exclusivamente em homens adolescentes mais velhos e adultos. A apresentação clínica da tinha da barba inclui placas inflamatórias, profundas, semelhantes a kerion e manchas superficiais não inflamatórias semelhantes à tinha do corpo ou foliculite bacteriana. O mecanismo que causa a tinha da barba é similar ao da tinha do couro cabeludo, e é frequentemente o resultado de uma infecção por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), mas também pode ser o resultado de *Trichophyton mentagrophytes var granulosum* e *Trichophyton verrucosum*. Finalmente, *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes var erinacei* são conhecidos por causar tinha da barba, mas são relativamente raros.

[0041] Como aqui usado, o termo “infecção” refere-se à invasão, desenvolvimento e/ou multiplicação de um micro-organismo dentro de ou em outro organismo. Uma infecção pode ser localizada em uma região específica de um organismo ou sistêmica.

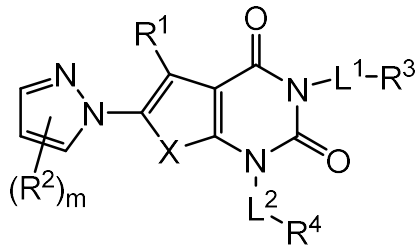
[0042] O termo “onicomicose” como aqui usado refere-se a uma infecção fúngica do leito ungueal, matriz e/ou placa ungueal. A onicomicose é causada por três classes principais de fungos: dermatófitos, leveduras (onicomicose por Candida) e mofos não dermatófitos. Dermatófitos são a causa mais comum de onicomicose. A onicomicose causada por mofos não dermatófitos está se tornando mais comum em todo o mundo. Onicomicose devido a *Candida* é menos comum. Dermatófitos que podem causar onicomicose incluem um ou mais de *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Epidermophyton floccosum, Trichophyton violaceum, Microsporum gypseum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton soudanense*, e *Trichophyton verrucosum*, e tal doença é muitas vezes também chamada de tinha da unha. Onicomicose por Candida inclui candidíase cutânea e candidíase mucocutânea que são causadas por uma ou mais espécies de *Candida*, incluindo, por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Mofos não dermatófitos que podem causar onicomicose podem incluir um ou

mais de, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium spp., Aspergillus spp., Alternaria, Acremonium, Scytalidinum dimidiatum*, e *Scytalidinium hyalinum*. Existem quatro tipos clássicos de onicomicose, incluindo os seguintes: onicomicose subungueal distal e lateral (DLSO), que é a forma mais comum de onicomicose, e é geralmente causada por *Trichophyton rubrum* e/ou *Trichophyton interdigitale*, que invade o leito ungueal e a parte inferior da placa ungueal; onicomicose superficial branca (WSO) é causada por invasão fúngica (por exemplo, *T. mentagrophytes*) das camadas superficiais da placa ungueal para formar "ilhas brancas" na placa, os mofos não dermatófitos causam onicomicose superficial branca profunda; onicomicose subungueal proximal (PSO) é a penetração fúngica da placa ungueal recém-formada através da dobra ungueal proximal e é a forma menos comum de onicomicose em pessoas saudáveis, mas é mais comum quando o paciente está imunocomprometido; onicomicose endoníaca (EO) e onicomicose por Candida (CO), que é uma invasão das unhas por espécies de Candida.

[0043] Como usado aqui, o termo "infecção fúngica superficial da pele" refere-se a uma infecção fúngica presente na camada externa da pele, incluindo tinha crural (coceira de jóquei), tinha do corpo (micose), tinha do pé, tinha do pé interdigital, tinha do pé tipo mocassim, tinha da mão, tinha versicolor (pitiríase), tinha negra, candidíase cutânea, tinha da face (micose facial) e piedra branca e preta. Tinha do corpo (micose do corpo), tinha crural (coceira de jóquei) e tinha da face (micose facial) podem ser causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, e/ou *T. violaceum*. Tinha do pé (pé-de-atleta) ou tinha da mão (infecção fúngica da mão) são causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, e/ou *T. violaceum*. A candidíase cutânea pode ser causada por *C. albicans.*

3. Descrição de modalidades exemplificativas:

[0044] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **I:**



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um sal agricolamente aceitável do mesmo, em que:

X é –O-, -S- ou –NR-;

R^1 é hidrogênio, C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 de halogênio, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$;

cada um de R^2, R^6, R^7, e R^8 é independentemente oxo, halogênio, -CN, $-R^a$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$;

cada R é independentemente hidrogênio ou R^a;

cada R^a é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C_{1-6} alifático, um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre

ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L^1 é uma ligação covalente, uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, ciclopropilenila, ciclobutilenila ou oxetanilenila;

L^2 é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, em que L^2 é substituído com n ocorrências de R^9;

R^3 é –OR, –C(O)OR, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N$(R)_2$, -C(O)N(R)OR, –C(O)NH_2, -C(O)NHR^a, -C(O)N$(R^a)_2$ ou -C(O)Hy;

Hy é um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6;

R^4 é selecionado a partir de um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros monocíclico, um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre,

em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7;

cada R^5 é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-4} alifático, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 membros, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8;

cada R^9 é independentemente oxo ou $–OR^5$;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

q é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

r é 0, 1, 2, 3 ou 4.

[0045] Como definido de modo geral acima, X é –O-, -S- ou –N(R)-. Em algumas modalidades, X é –O-. Em algumas modalidades, X é –S-. Em algumas modalidades, X é –N(R)-.

[0046] Como definido de modo geral acima, R^1 é hidrogênio, C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 de halogênio, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$.

[0047] Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 de halogênio. Em algumas modalidades, R^1 é –OR. Em algumas modalidades,

R^1 é –SR. Em algumas modalidades, R^1 é -$N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^1 é $C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é -$N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^1 é $OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é -$N(R)S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^1 é -$S(O)_2N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^1 é C(O)R. Em algumas modalidades, R^1 é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^1 é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R^1 é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^1 é –$S(O)_2R$.

[0048] Em algumas modalidades, R^1 é metila.

[0049] Como definido de modo geral acima, R^2 é oxo, halogênio, -CN, -R^a, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou –$S(O)_2R$.

[0050] Em algumas modalidades, R^2 é oxo. Em algumas modalidades, R^2 é halogênio. Em algumas modalidades, R^2 é -CN. Em algumas modalidades, R^2 é –R^a. Em algumas modalidades, R^2 é –OR. Em algumas modalidades, R^2 é –SR. Em algumas modalidades, R^2 é -$N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^2 é N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^2 é $C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^2 é -$N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^2 é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^2 é $OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^2 é -$N(R)S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^2 é -$S(O)_2N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^2 é C(O)R. Em algumas modalidades, R^2 é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^2 é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R^2 é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^2 é –$S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^2 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -

S(O)R ou –$S(O)_2$R.

[0051] Em algumas modalidades, R^2 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0052] Como definido de modo geral acima, R^6 é oxo, halogênio, -CN, -Rª, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou –$S(O)_2$R.

[0053] Em algumas modalidades, R^6 é oxo. Em algumas modalidades, R^6 é halogênio. Em algumas modalidades, R^6 é -CN. Em algumas modalidades, R^6 é –Rª. Em algumas modalidades, R^6 é –OR. Em algumas modalidades, R^6 é –SR. Em algumas modalidades, R^6 é -$N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^6 é N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^6 é $C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^6 é -$N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^6 é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^6 é $OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^6 é -$N(R)S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^6 é -$S(O)_2N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^6 é C(O)R. Em algumas modalidades, R^6 é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^6 é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R^6 é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^6 é –$S(O)_2$R. Em algumas modalidades, R^6 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou –$S(O)_2$R.

[0054] Em algumas modalidades, R^6 é hidroxila.

[0055] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0056] Como definido de modo geral acima, R^7 é oxo, halogênio, -CN, -Rª, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -

C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$.

[0057] Em algumas modalidades, R^7 é oxo. Em algumas modalidades, R^7 é halogênio. Em algumas modalidades, R^7 é -CN. Em algumas modalidades, R^7 é $–R^a$. Em algumas modalidades, R^7 é –OR. Em algumas modalidades, R^7 é –SR. Em algumas modalidades, R^7 é $-N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^7 é N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^7 é $C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^7 é $-N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^7 é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^7 é $OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^7 é $-N(R)S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^7 é $-S(O)_2N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^7 é C(O)R. Em algumas modalidades, R^7 é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^7 é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R^7 é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^7 é $–S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^7 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$.

[0058] Em algumas modalidades, R^7 é fluoro. Em algumas modalidades, R^7 é metoxila.

[0059] Em algumas modalidades, R^7 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0060] Como definido de modo geral acima, R^8 é oxo, halogênio, -CN, $-R^a$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$.

[0061] Em algumas modalidades, R^8 é oxo. Em algumas modalidades, R^8 é halogênio. Em algumas modalidades, R^8 é -CN. Em algumas modalidades, R^8 é $–R^a$. Em algumas modalidades, R^8 é –OR. Em algumas modalidades, R^8 é –SR. Em algumas modalidades, R^8 é $-N(R)_2$.

Em algumas modalidades, R^8 é N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R^8 é $C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^8 é $-N(R)C(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^8 é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R^8 é $OC(O)N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^8 é $-N(R)S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^8 é $-S(O)_2N(R)_2$. Em algumas modalidades, R^8 é C(O)R. Em algumas modalidades, R^8 é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R^8 é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R^8 é -S(O)R. Em algumas modalidades, R^8 é $–S(O)_2R$. Em algumas modalidades, R^8 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R ou $–S(O)_2R$.

[0062] Em algumas modalidades, R^8 é hidroxila. Em algumas modalidades, R^8 é oxo. Em algumas modalidades, R^8 é metoxila.

[0063] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0064] Como definido de modo geral acima, L^1 é uma ligação covalente, uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, ciclopropilenila, ciclobutilenila ou oxetanilenila.

[0065] Em algumas modalidades, L^1 é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^1 é uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros. Em algumas modalidades, L^1 é ciclopropilenila. Em algumas modalidades, L^1 é ciclobutilenila. Em algumas modalidades, L^1 é oxetanilenila.

[0066] Em algumas modalidades, L^1 é $–C(CH_3)_2-$. Em algumas modalidades, L^1 é $–CH_2-$. Em algumas modalidades, L^1 é $–CH(CH_3)-$. Em algumas modalidades, L^1 é $–CH(CH_3)-$ com configuração (*S*) no centro quiral. Em algumas modalidades, L^1 é $–CH(CH_3)-$ com uma configuração (*R*) no centro quiral.

[0067] Em algumas modalidades, L^1 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0068] Como definido de modo geral acima, L^2 é uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros, em que L^2 é substituído com n ocorrências de $–OR^5$.

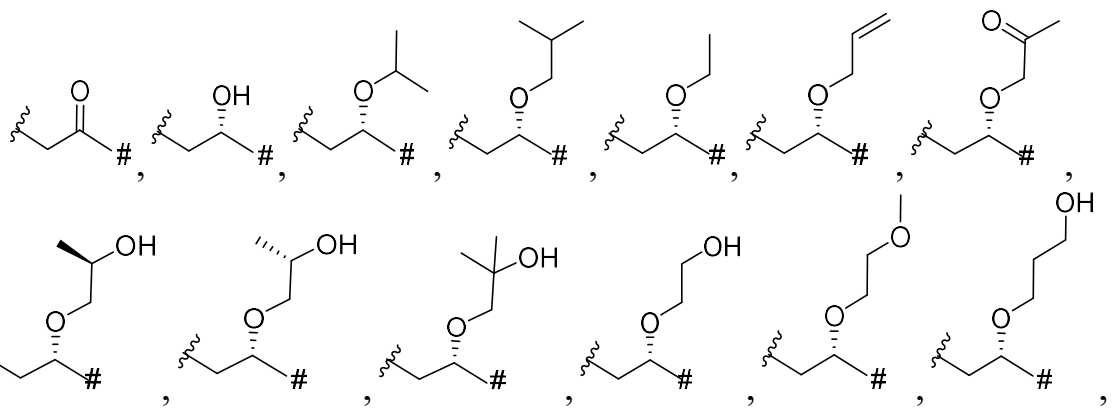
[0069] Em algumas modalidades, L^2 é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^2 é uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear ou ramificada de 1 a 6 membros; em que L^2 é substituído com n ocorrências de R^9.

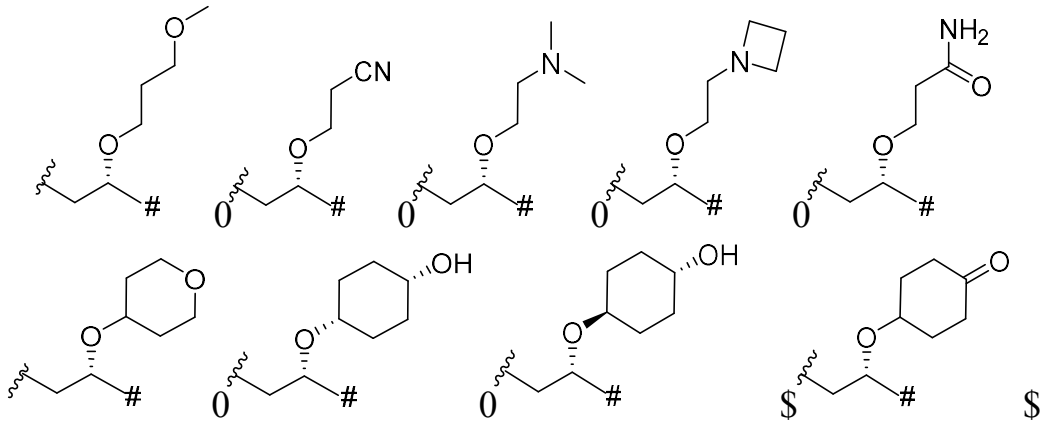
[0070] Em algumas modalidades, L^2 é uma cadeia de hidrocarbonetos bivalente linear de 2 membros; em que L^2 é substituído com n ocorrências de R^9. Em algumas modalidades, L^2 é etileno, substituído com 1 a 2 ocorrências de R^9.

[0071] Como definido de modo geral acima, cada R^9 é independentemente R^{10} ou $–OR^5$. Em algumas modalidades, cada R^9 é independentemente oxo ou $–OR^5$. Em algumas modalidades, pelo menos um R^9 é oxo. Em algumas modalidades, pelo menos um R^9 é $–OR^5$. Em algumas modalidades, R^9 é R^{10}. Em algumas modalidades, R^{10} é C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído.

[0072] Em algumas modalidades, L^2 é $–CH_2CH(OR^5)$-. Em algumas modalidades, L2 é $-CH_2C(O)$-.

[0073] Em algumas modalidades, $L^2(R^9)_n$, tomado junto, é:





$ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $V[8] 2$$

44; 8a I $ $ (($P[6]$ $ $ $ $ $ $

$ $X 5 2$

44; 9a G $ $ $ $ $ ($V[7]$ $ S V($ G,S -S V($

1R, V-G,S -S V($1S G,S -R, V-[6]($1G,S -R, V-S V($ G,S -RL[6]($1G,S -RLV ($1

G,S -RV[6]$ $1G,S -L 2$

44; : a I $ $ ($V[7]$ $G,S -RLV ($1G,S -RV[6]$ $

1G,S -L 2$

44; ; a I $ $ ($ V[7]$ $ S V2$ I $ $

($ V[7]$ $ G,S -S V2$ I $ $ ($ V[7]$ $

G,S -R, V-S V2$I $ $ ($V[7]$ $ G,S -RL[6]2$I $ $

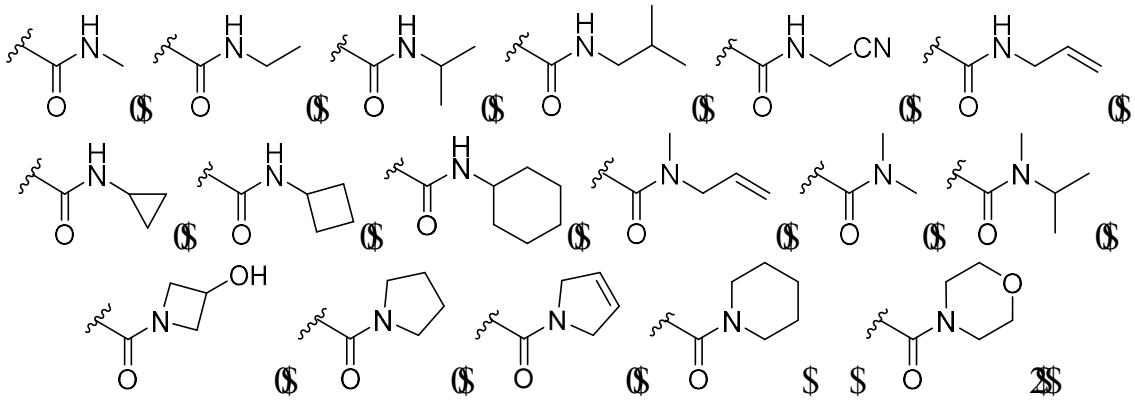
($ V[7]$ $ 1G,S -RLV 2$ I $ $ ($ V[7]$ $1

G,S -R, V-[6]2$I $ $ ($V[7]$ $ G,S -L 2$

44; <a I $ $ ($V[7]$ $ G,S -RL[6]2$I $ $

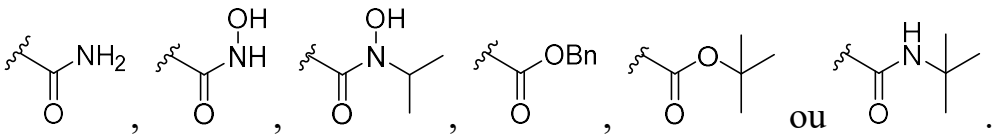
($ V[7]$ $1G,S -RLV ($ V $ $G[51:]$ $

2$I $ $ ($V[7]$ >$$



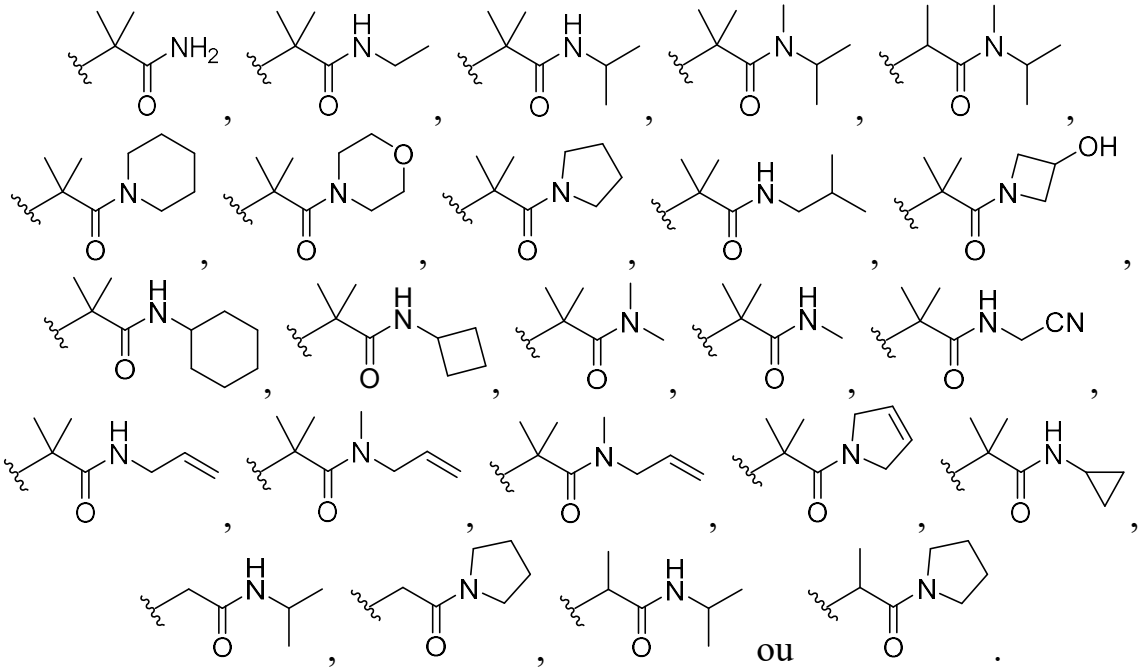
$

[0079] Em algumas modalidades, R^3 é:

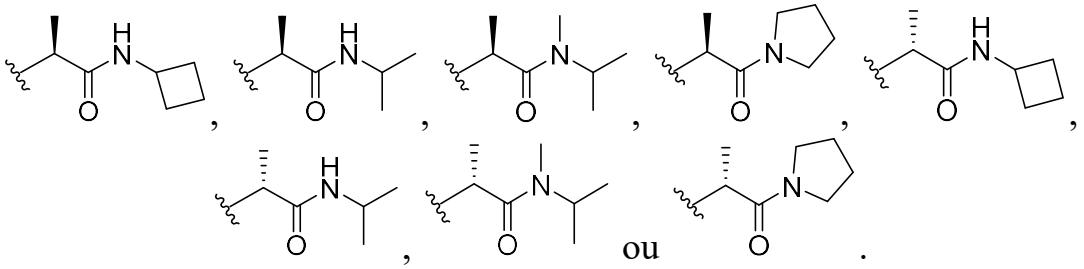


[0080] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[0081] Em algumas modalidades, -L^1-R^3, tomado junto, é:



[0082] Em algumas modalidades, -L^1-R^3, tomado junto, é:

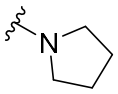
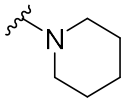
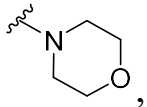
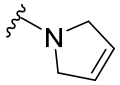
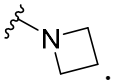


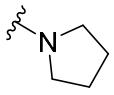
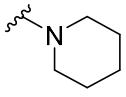
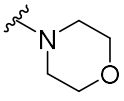
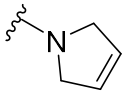
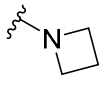
[0083] Em algumas modalidades, L^1-R^3 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

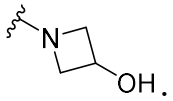
[0084] Como definido de modo geral acima, Hy é um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos

independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6.

[0085] Em algumas modalidades, Hy é um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6. Em algumas modalidades, Hy é um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6. Em algumas modalidades, Hy é um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que Hy é substituído com p ocorrências de R^6.

[0086] Em algumas modalidades, Hy é  ,  ,  ,  ou  .

[0087] Em algumas modalidades, Hy é  . Em algumas modalidades, Hy é  . Em algumas modalidades, Hy é  . Em algumas modalidades, Hy é  . Em algumas modalidades, Hy é  .

[0088] Em algumas modalidades, $Hy(R^6)_p$, tomado junto, é  .

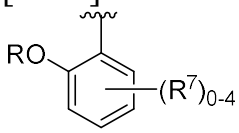
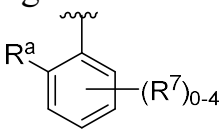
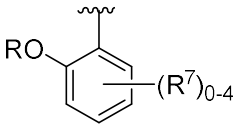
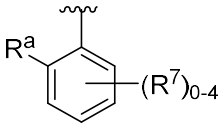
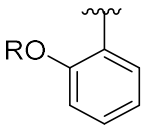
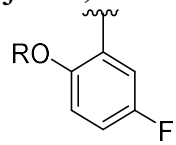
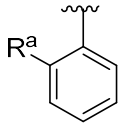
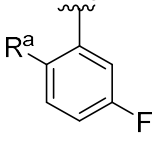
[0089] Em algumas modalidades, Hy é selecionado a partir dos

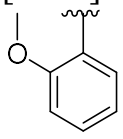
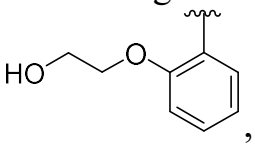
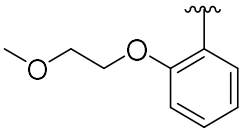
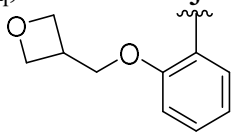
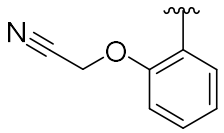
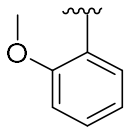
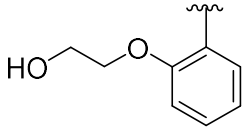
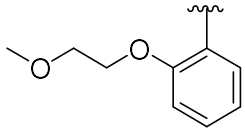
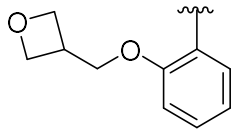
representados na Tabela 1 abaixo.

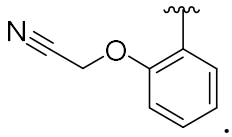
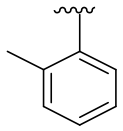
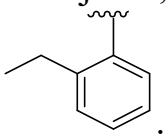
[0090] Como definido de modo geral acima, R^4 é um anel selecionado a partir de um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros monocíclico, um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7.

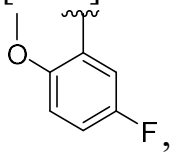
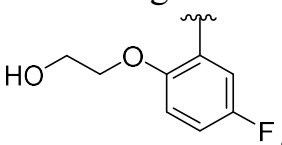
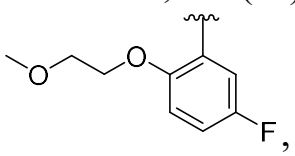
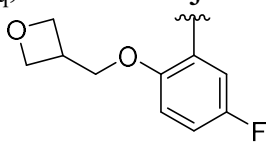
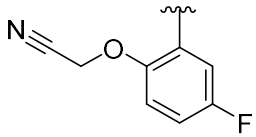
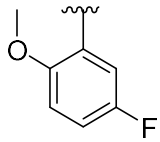
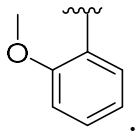
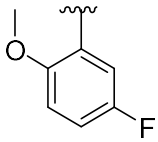
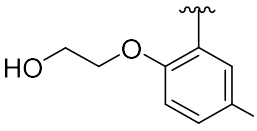
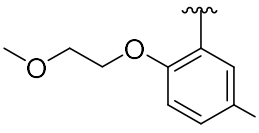
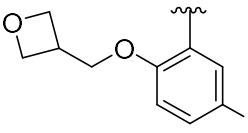
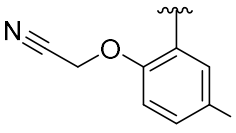
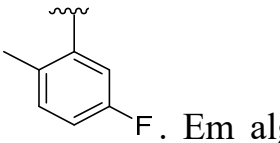
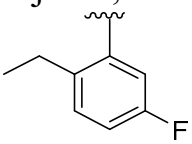
[0091] Em algumas modalidades, R^4 é um anel selecionado de um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 membros; em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7. Em algumas modalidades, R^4 é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7. Em algumas modalidades, R^4 é fenila; em que R4 é substituído com q ocorrências de R^7. Em algumas modalidades, R^4 é um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros; em que R4 é substituído com q ocorrências de R^7. Em algumas modalidades, R^4 é um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7. Em algumas modalidades, R^4 é um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou

enxofre; em que R^4 é substituído com q ocorrências de R^7.

[0092] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  ou  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  .

[0093] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  ,  ,  ,  ou  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é

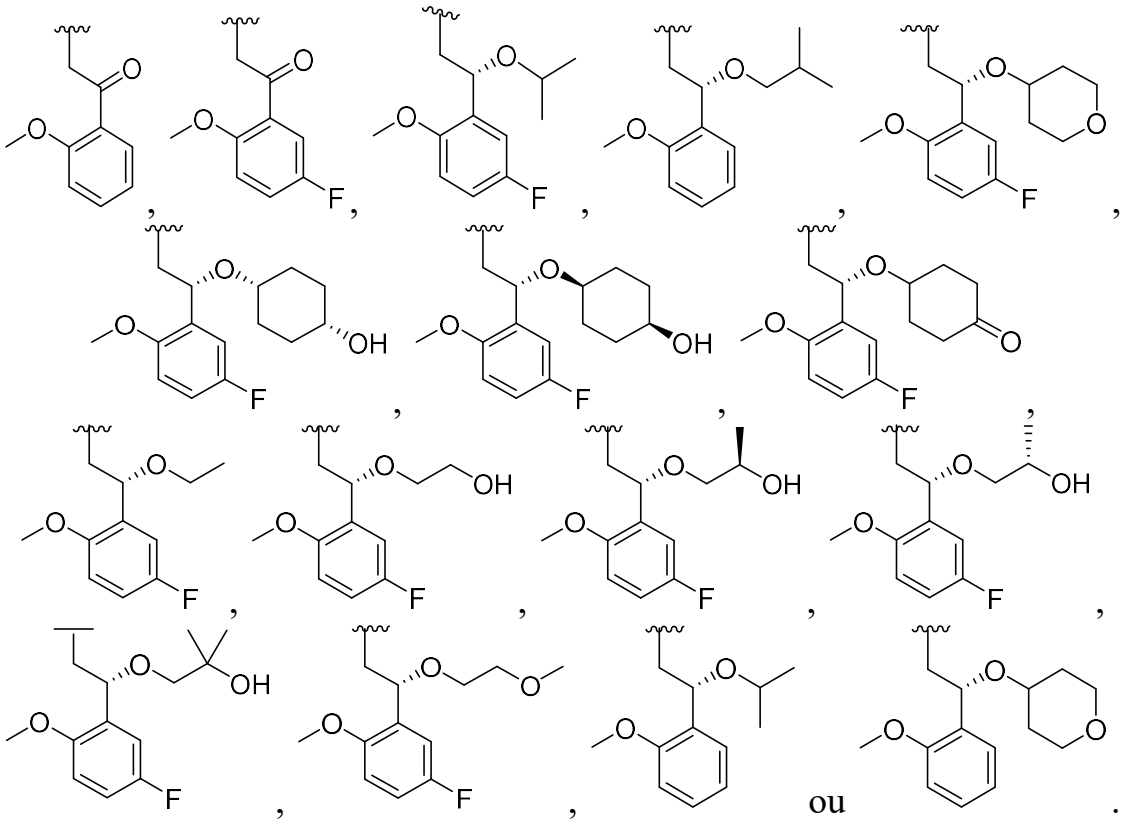
 . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  .

[0094] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  ,  ,  ,  ou  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, tomado junto, é  .

[0095] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir dos

representados na Tabela 1 abaixo.

[0096] Em algumas modalidades, -L^2-R^4 é selecionado a partir do seguinte:



[0097] Em algumas modalidades, L^2-R^4 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

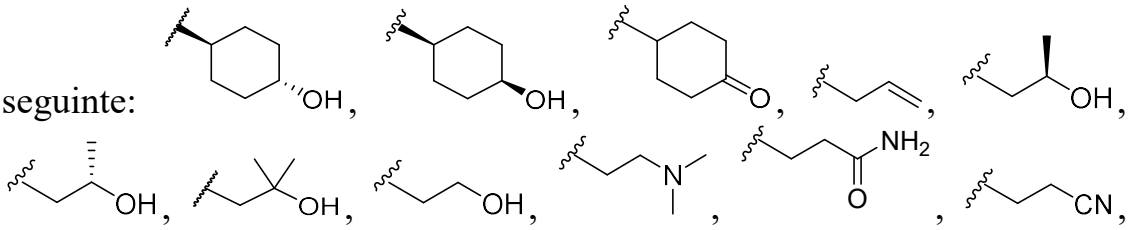
[0098] Como definido de modo geral acima, cada R^5 é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alifático, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 membros, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído

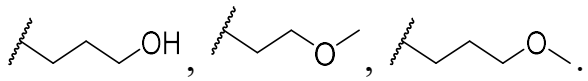
com r ocorrências de R^8.

[0099] Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^5 é um C_{1-4} alifático; em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 membros, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é fenila; em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros; em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8. Em algumas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico bicíclico de 8 a 10 membros tendo de 1 a 8 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que cada R^5 é substituído com r ocorrências de R^8.

[00100] Em algumas modalidades, R^5 é isopropila. Em algumas modalidades, R^5 é 4-tetra-hidropiranila. Em algumas modalidades, R^5 é isobutila. Em algumas modalidades, R^5 é ciclo-hexila em que R^8 é oxo. Em algumas modalidades, R^5 é ciclo-hexila em que R^8 é hidroxila. Em algumas modalidades, R^5 é etila.

[00101] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir do seguinte:





[00102] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir dos representados na Tabela 1 abaixo.

[00103] Como definido de modo geral acima, m é 0 a 3. Em algumas modalidades, m é 0. Em algumas modalidades, m é 1. Em algumas modalidades, m é 2. Em algumas modalidades, m é 3.

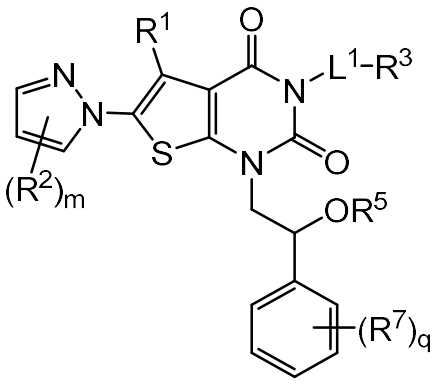
[00104] Como definido de modo geral acima, n é 0 a 2. Em algumas modalidades, n é 0. Em algumas modalidades, n é 1 a 2. Em algumas modalidades, n é 1. Em algumas modalidades, n é 2.

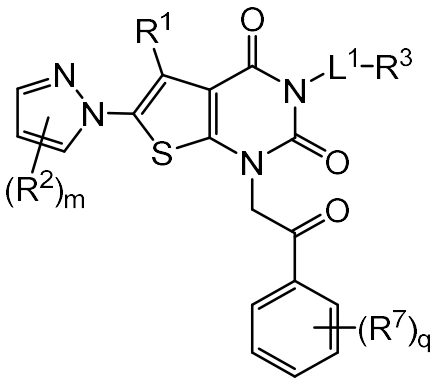
[00105] Como definido de modo geral acima, p é 0 a 4. Em algumas modalidades, p é 0. Em algumas modalidades, p é 1. Em algumas modalidades, p é 2. Em algumas modalidades, p é 3. Em algumas modalidades, p é 4.

[00106] Como definido de modo geral acima, q é 0 a 5. Em algumas modalidades, q é 0. Em algumas modalidades, q é 1. Em algumas modalidades, q é 2. Em algumas modalidades, q é 3. Em algumas modalidades, q é 4. Em algumas modalidades, q é 5.

[00107] Como definido de modo geral acima, r é 0 a 4. Em algumas modalidades, r é 0. Em algumas modalidades, r é 1. Em algumas modalidades, r é 2. Em algumas modalidades, r é 3. Em algumas modalidades, r é 4.

[00108] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **II-a** ou **II-b**:

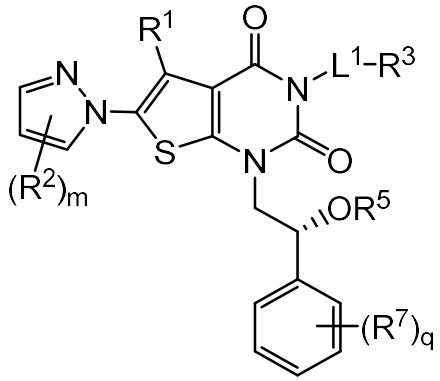




II-a **II-b**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, m, q, e L^1 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

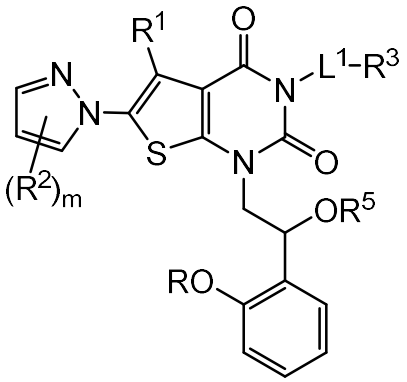
[00109] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **II-a-*i*:**



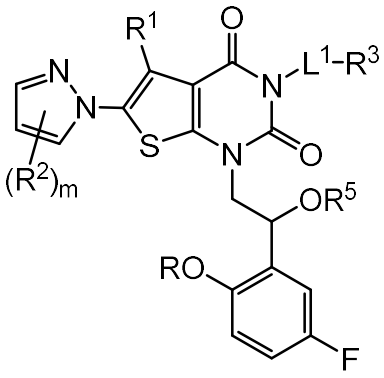
II-a-*i*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, m, q, e L^1 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

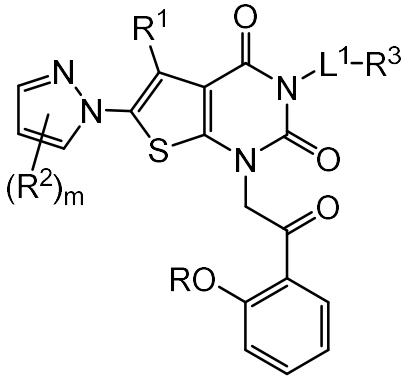
[00110] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **III-a**, **III-b**, **III-c** ou **III-d**:



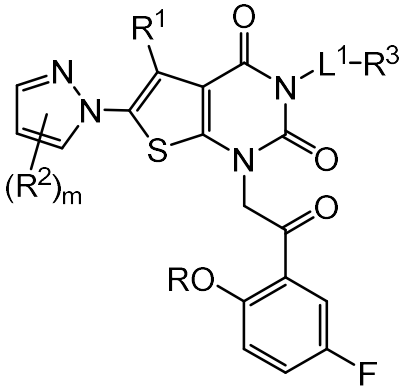
III-a



III-b



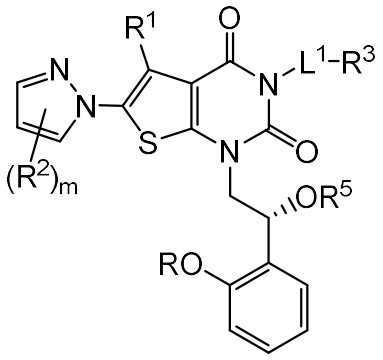
III-c



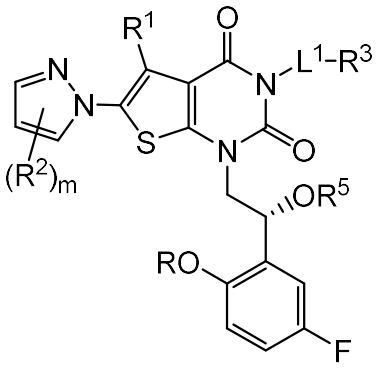
III-d

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, m e L^1 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00111] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **III-a-*i*** ou **III-b-*i***:



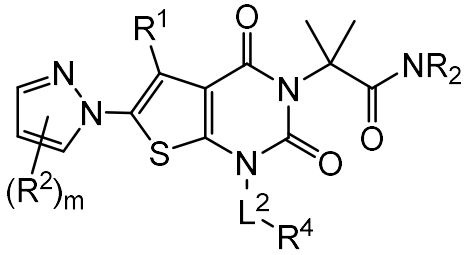
III-a-*i*



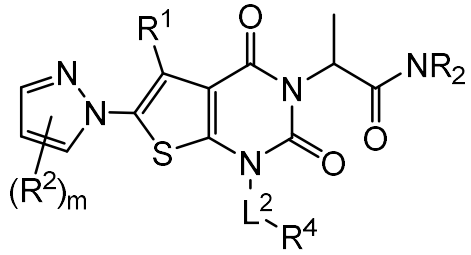
III-b-*i*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, m e L^1 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

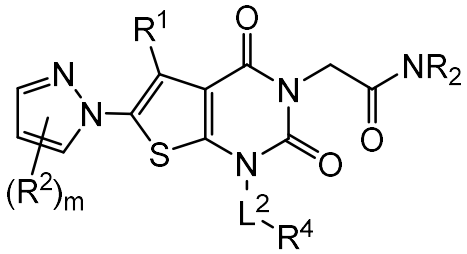
[00112] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IV-a**, **IV-b** ou **IV-c**:



IV-a



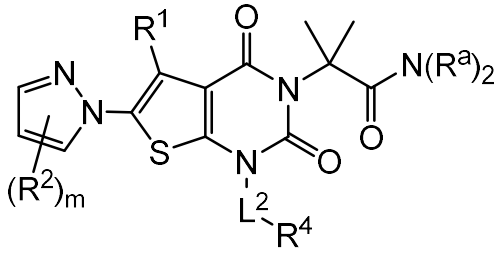
IV-b



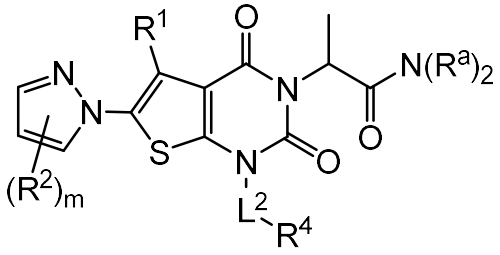
IV-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^4, m e L^2 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

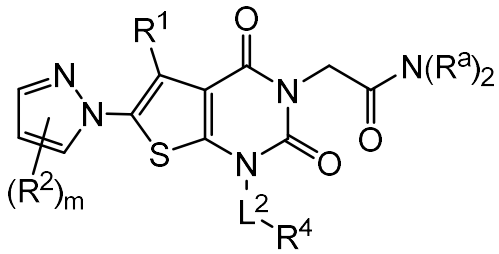
[00113] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IV-a**, **IV-b**, **IV-c, IV-d, IV-e ou IV-f**:



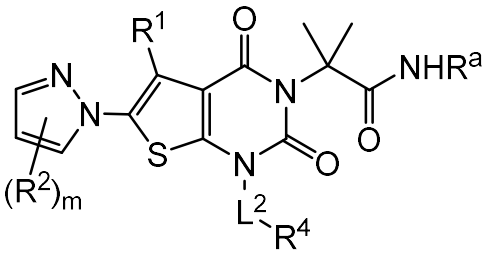
IV-a



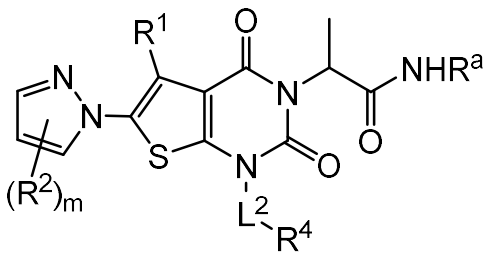
IV-b



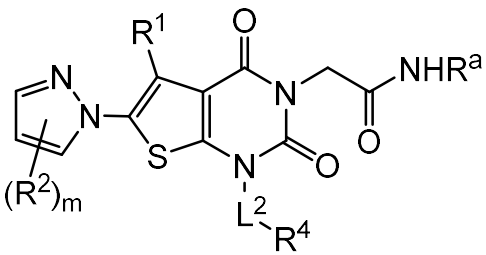
IV-c



IV-d



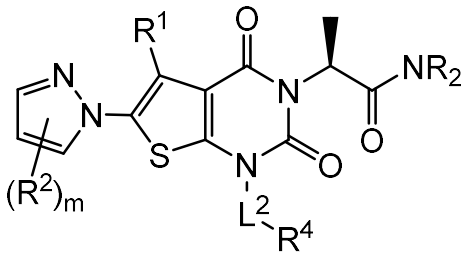
IV-e



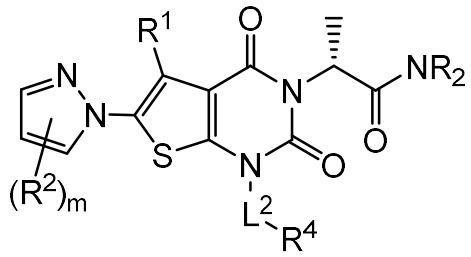
IV-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^4, m e L^2 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00114] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IV-b-*i*** ou **IV-b-*ii***:



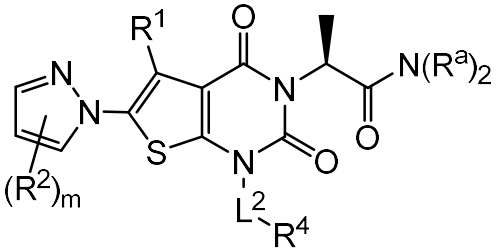
IV-b-*i*



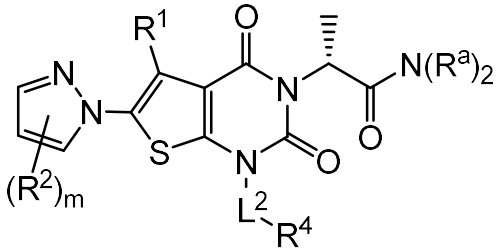
IV-b-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^4, m e L^2 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

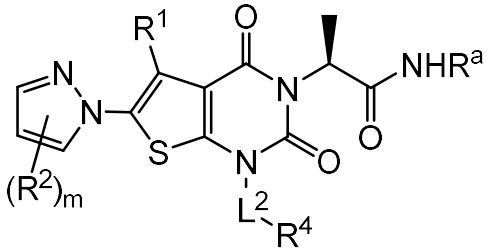
[00115] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IV-b-*i***, **IV-b-*ii*, IV-e-*i*** ou **IV-e-*ii***:



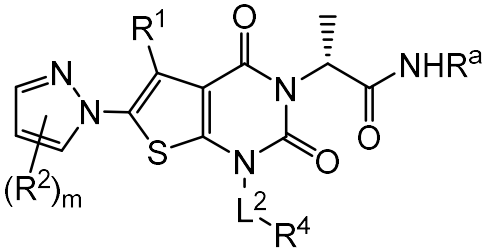
IV-b-*i*



IV-b-*ii*



IV-e-*i*

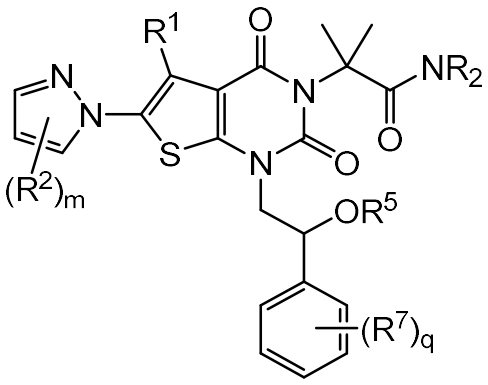


IV-e-*ii*

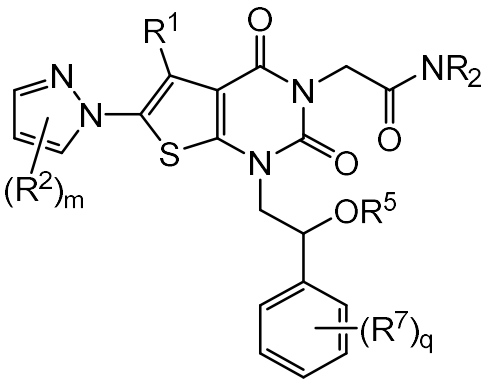
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^4, m e L^2 é como

definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

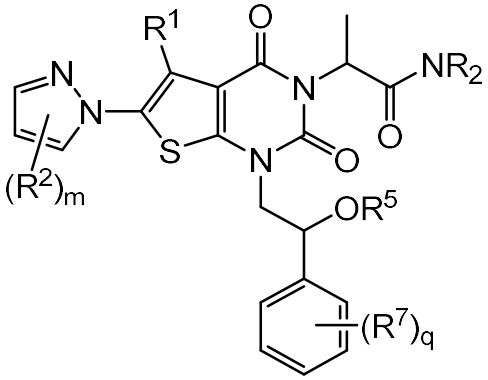
[00116] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e** ou **V-f**:



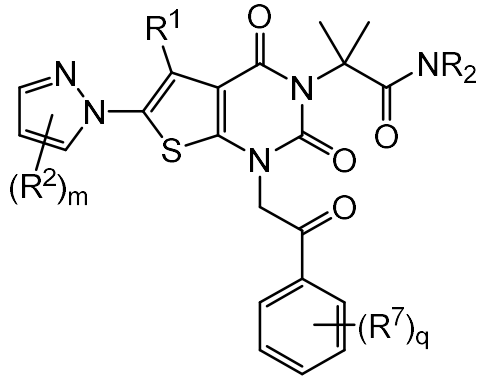
V-a



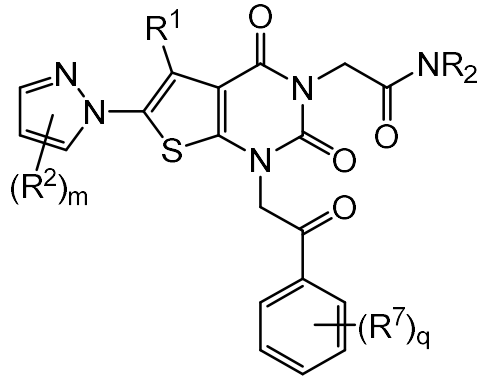
V-b



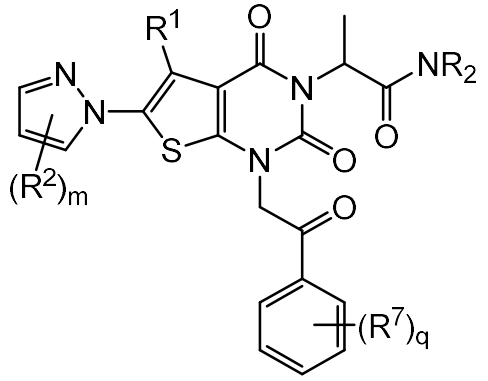
V-c



V-d



V-e

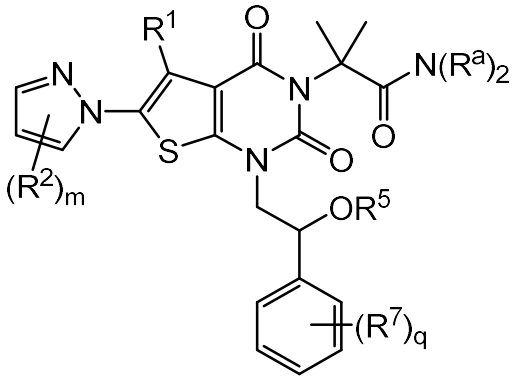


V-f

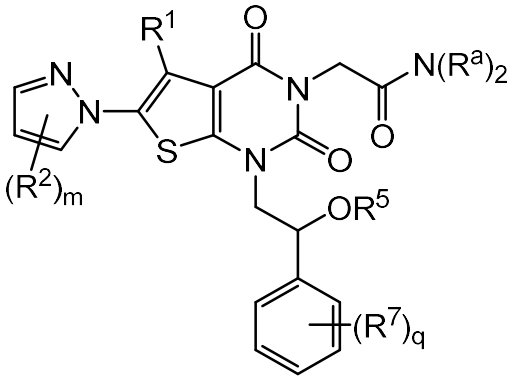
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, R^7, m, e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00117] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um

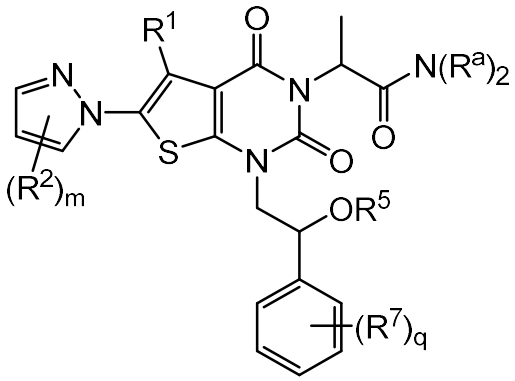
composto de fórmula **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k** ou **V-l**:



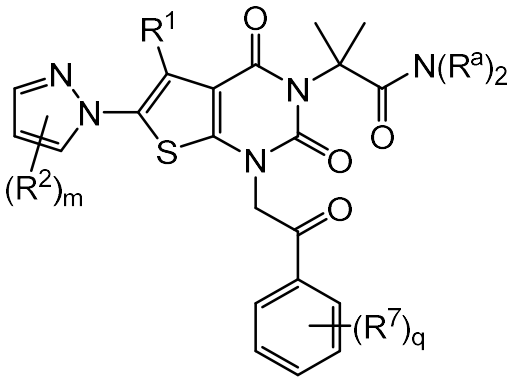
V-a



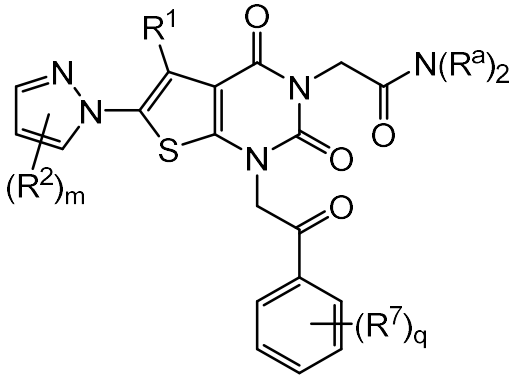
V-b



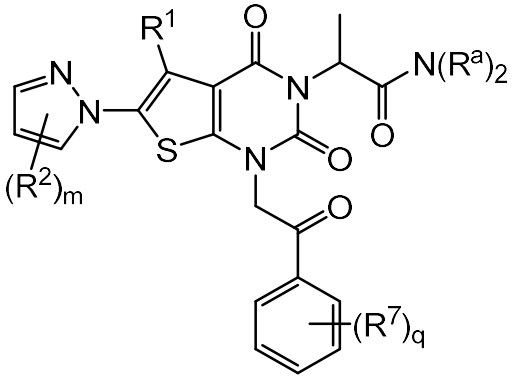
V-c



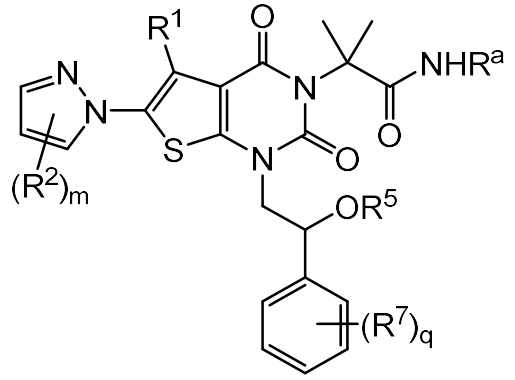
V-d



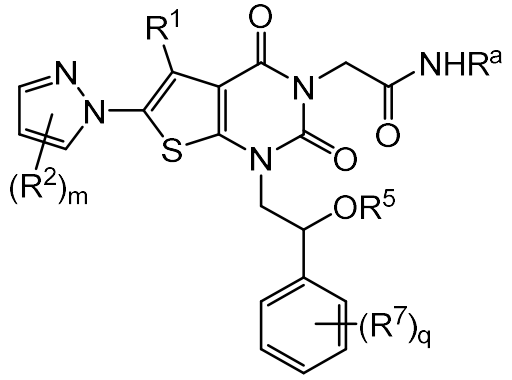
V-e



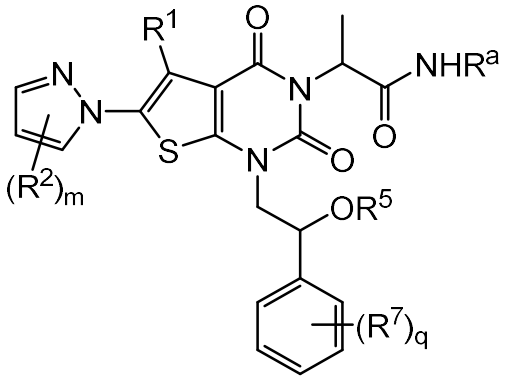
V-f



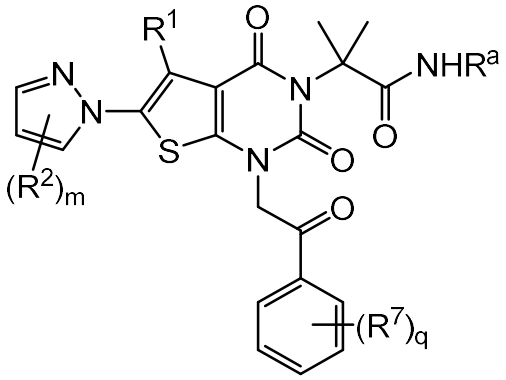
V-g



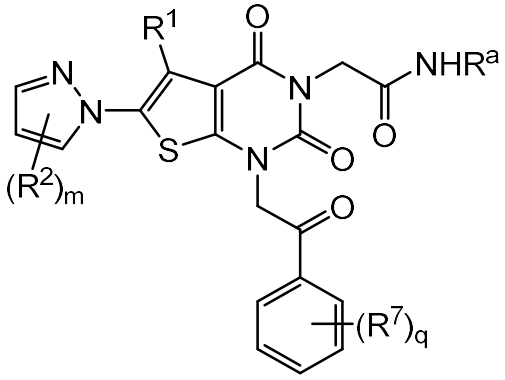
V-h



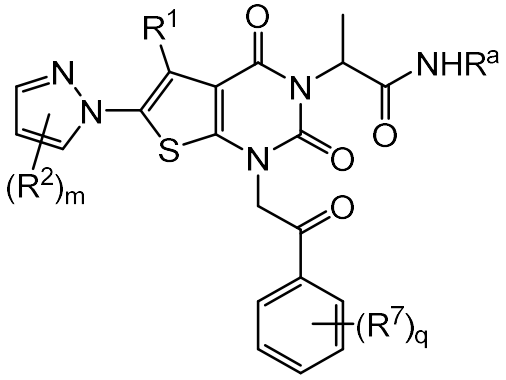
V-i



V-j



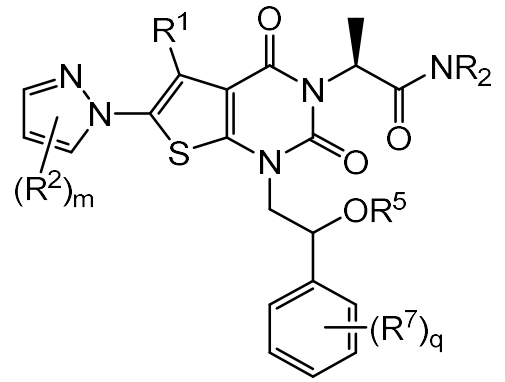
V-k



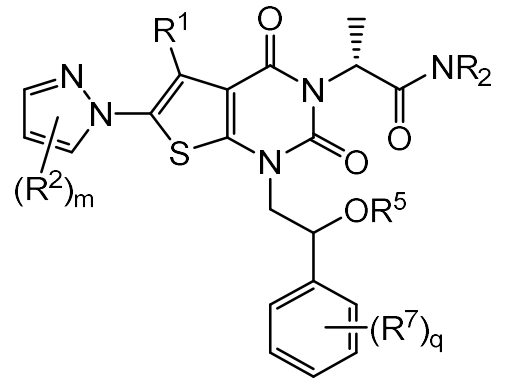
V-l

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^5, R^7, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

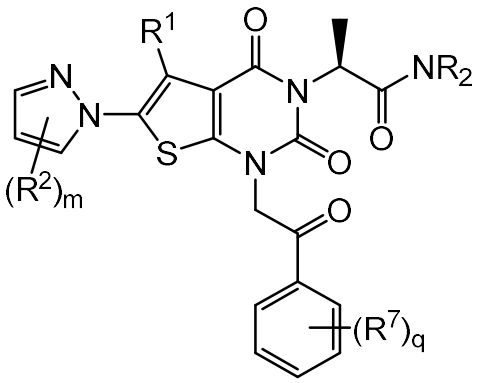
[00118] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **V-c-*i***, **V-c-*ii*, V-f-*i*** ou **V-f-*ii***:



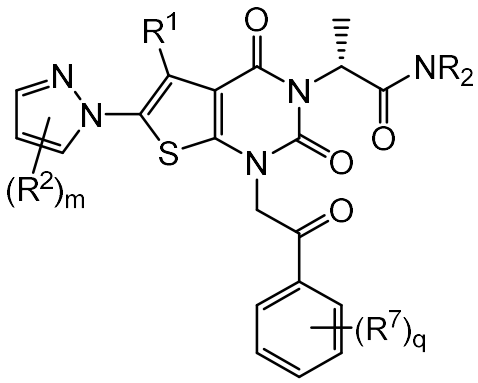
V-c-*i*



V-c-*ii*



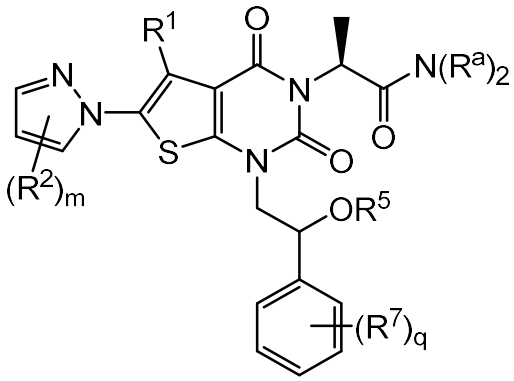
V-f-*i*



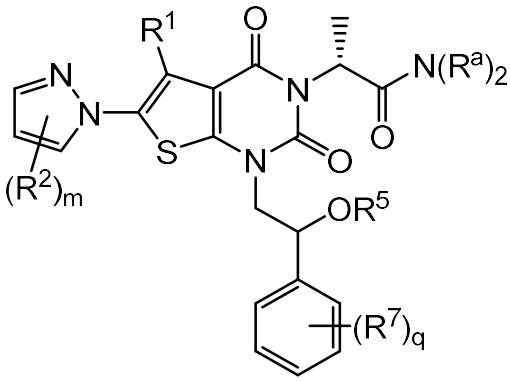
V-f-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, R^7, m, e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

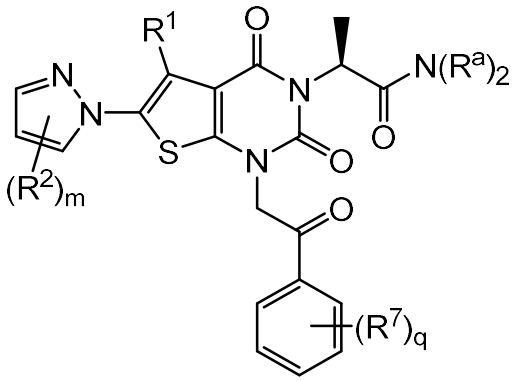
[00119] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **V-c-*i***, **V-c-*ii*, V-f-*i***, **V-f-*ii*, V-i-*i***, **V-i-*ii***, **V-l-*i*** ou **V-l-*ii***:



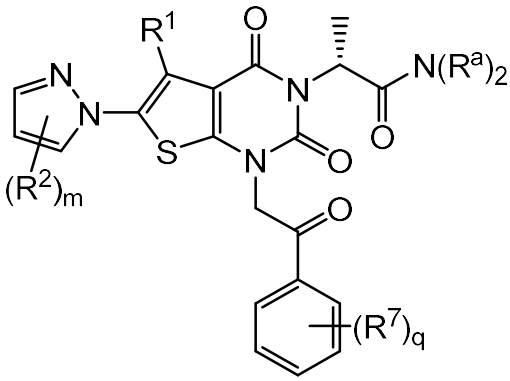
V-c-*i*



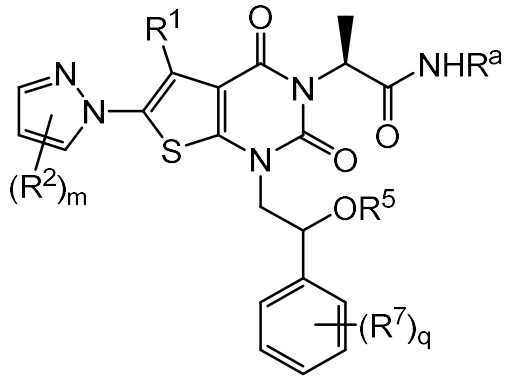
V-c-*ii*



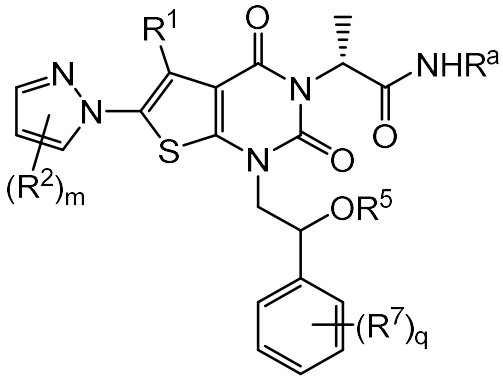
V-f-*i*



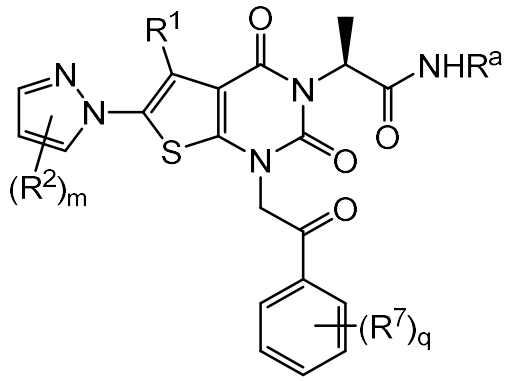
V-f-*ii*



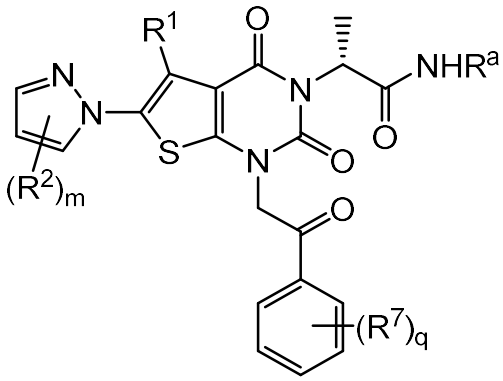
V-i-*i*



V-i-*ii*



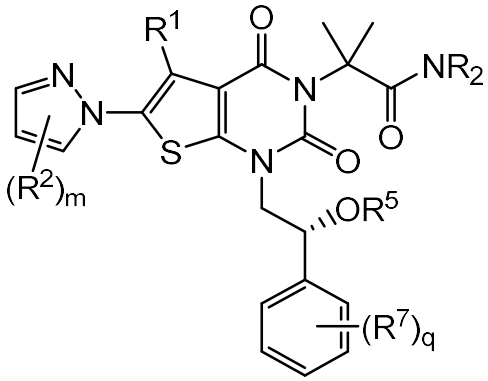
V-l-*i*



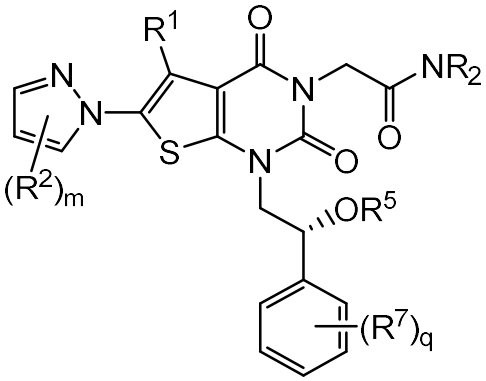
V-l-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^5, R^7, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

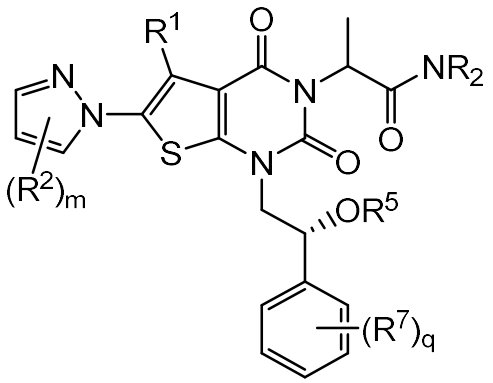
[00120] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VI-a**, **VI-b** ou **VI-c**:



VI-a



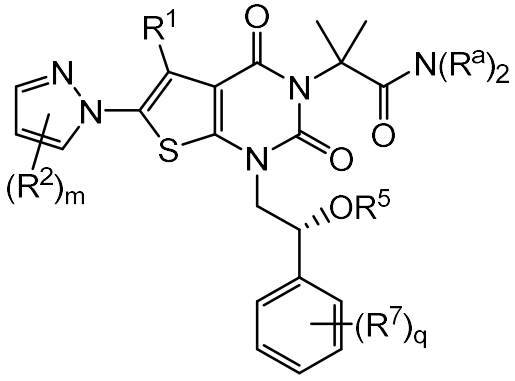
VI-b



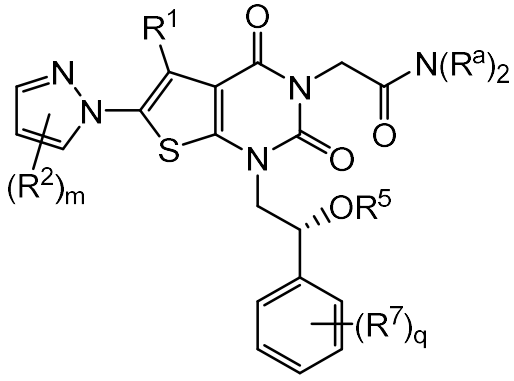
VI-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, R^7, m, e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

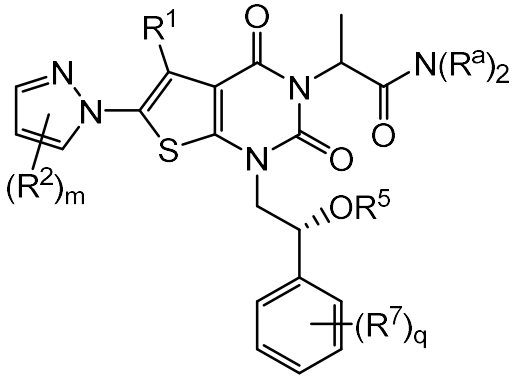
[00121] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e** ou **VI-f**:



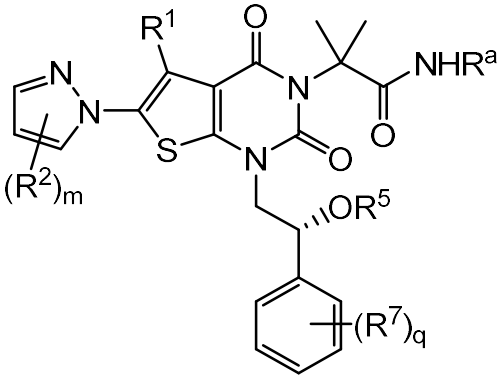
VI-a



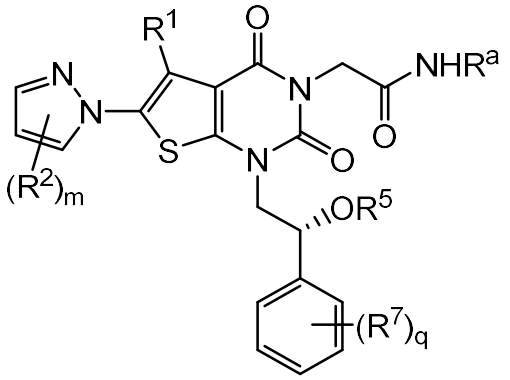
VI-b



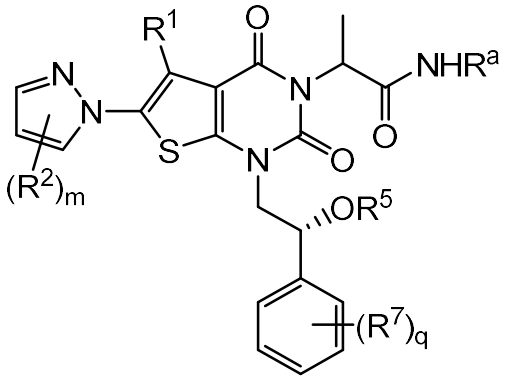
VI-c



VI-d



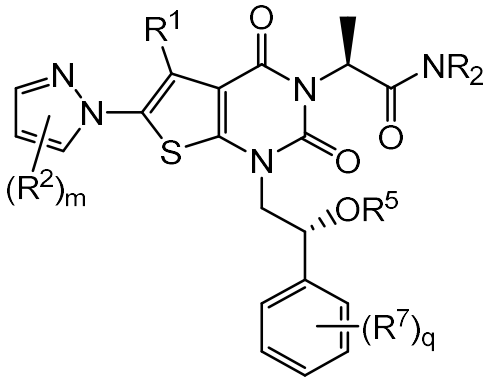
VI-e



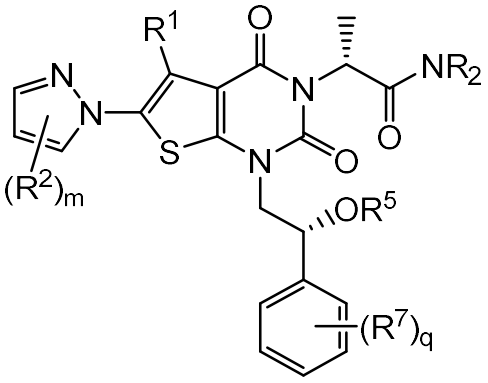
VI-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^5, R^7, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00122] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VI-c-*i*** ou **VI-c-*ii***:



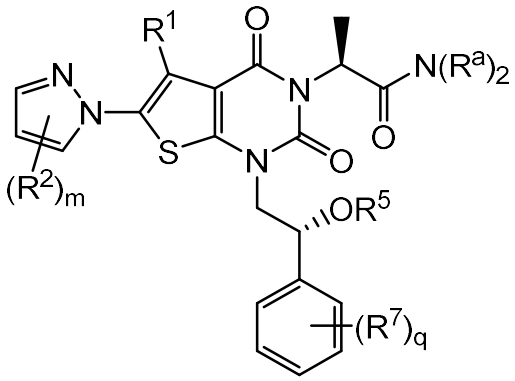
VI-c-*i*



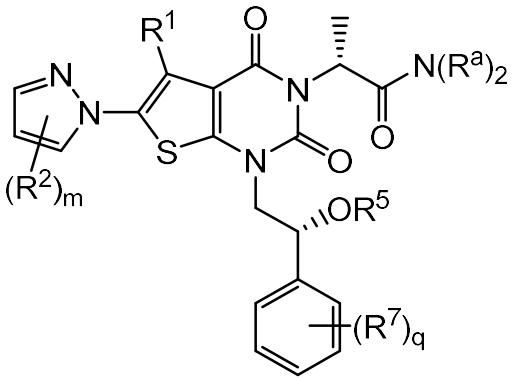
VI-c-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, R^7, m, e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

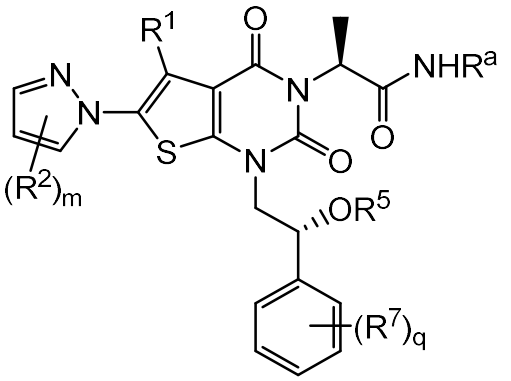
[00123] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VI-c-*i***, **VI-c-*ii***, **VI-f-*i*** ou **VI-f-*ii***:



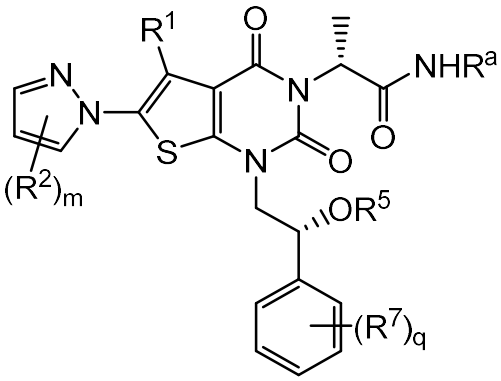
VI-c-*i*



VI-c-*ii*



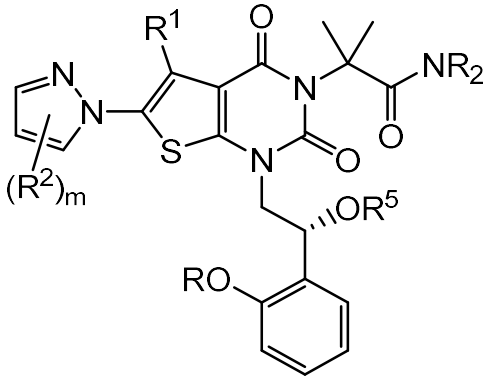
VI-f-*i*



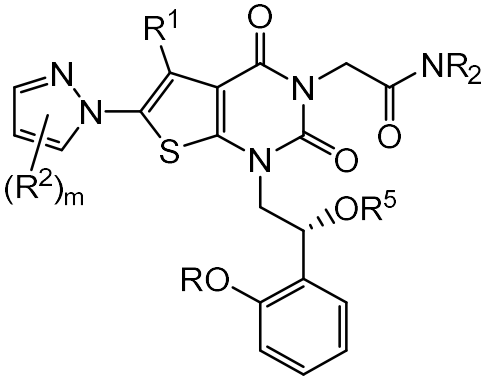
VI-f-*i*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^a, R^1, R^2, R^5, R^7, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

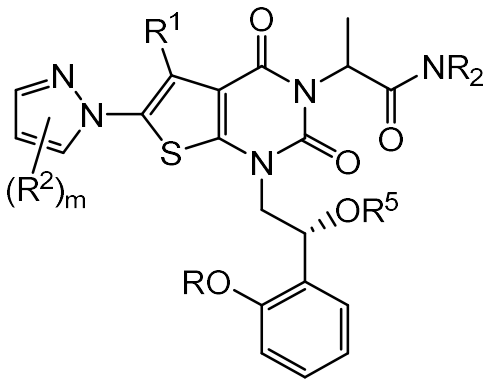
[00124] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VII-a**, **VII-b** ou **VII-c**:



VII-a



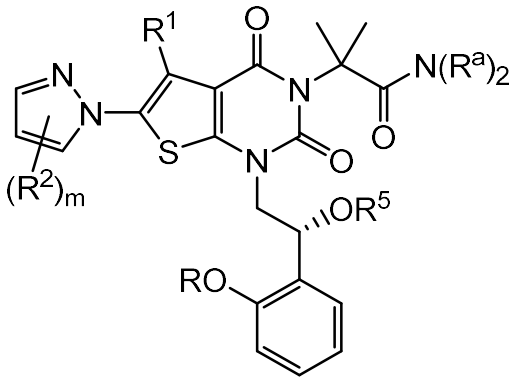
VII-b



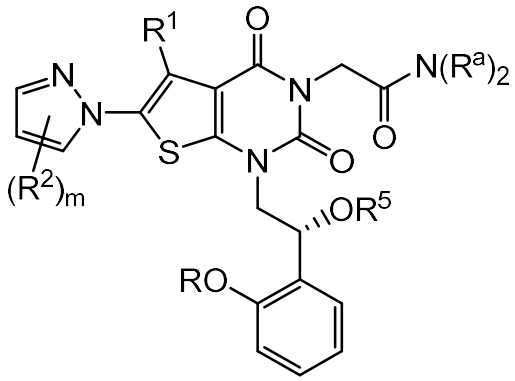
VII-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

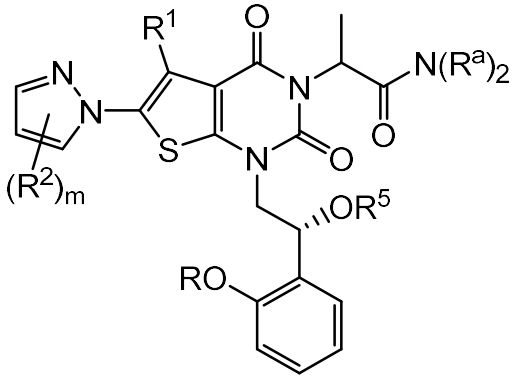
[00125] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VII-a**, **VII-b**, **VII-c, VII-d, VII-e** ou **VII-f**:



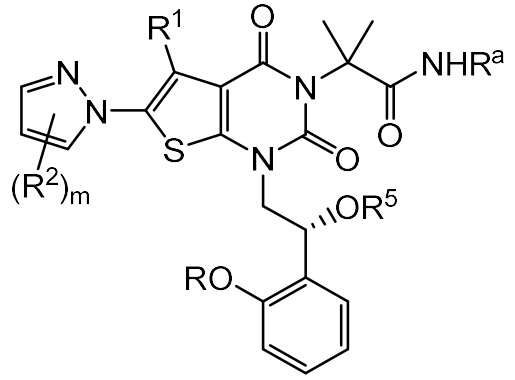
VII-a



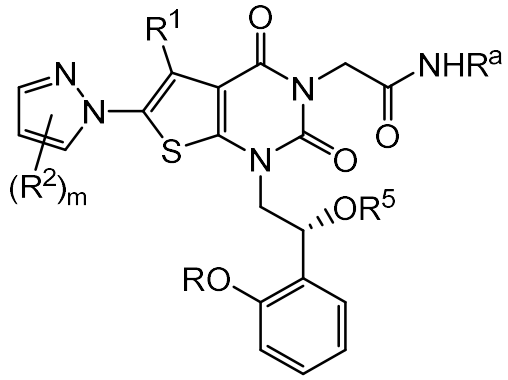
VII-b



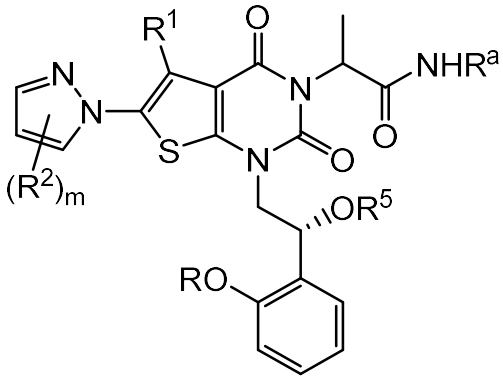
VII-c



VII-d



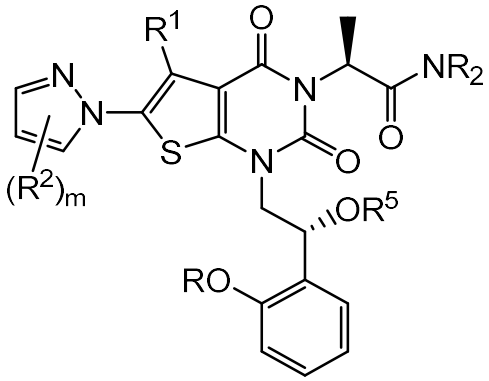
VII-e



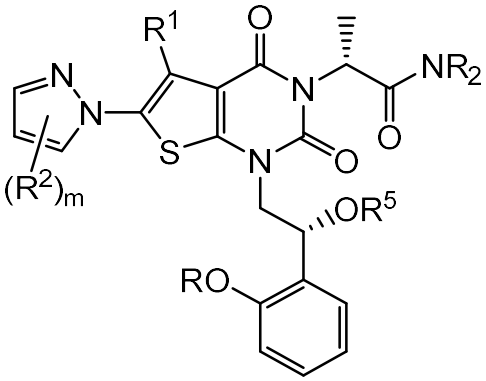
VII-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^a, R^1, R^2, R^5, m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00126] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VII-c-*i*** ou **VII-c-*ii***:



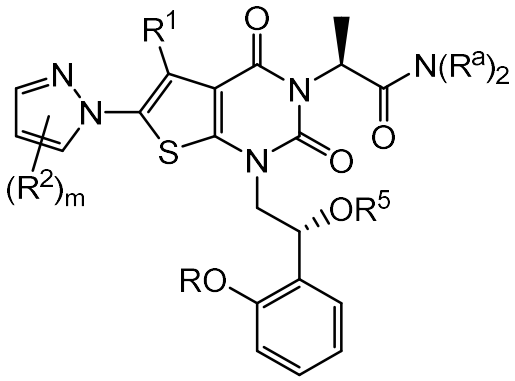
VII-c-*i*



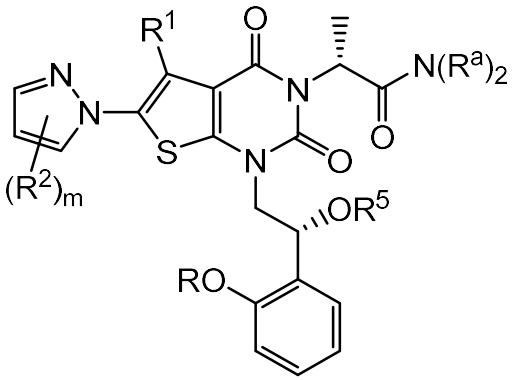
VII-c-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

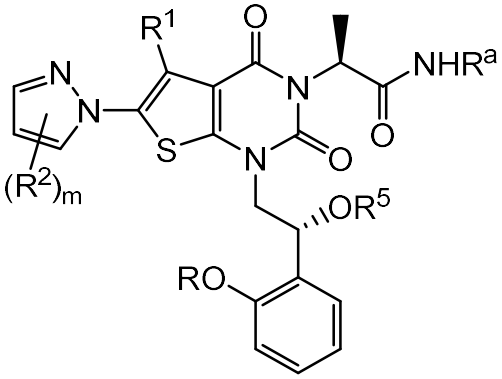
[00127] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VII-c-*i***, **VII-c-*ii*, VII-f-*i*** ou **VII-f-*ii***:



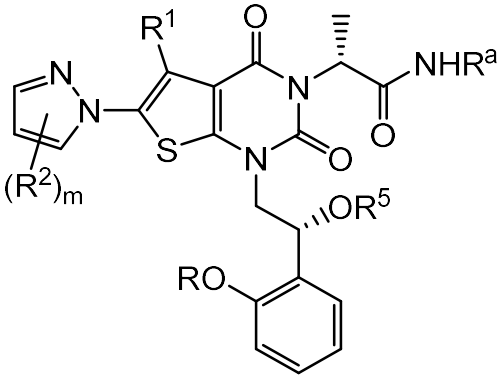
VII-c-*i*



VII-c-*ii*



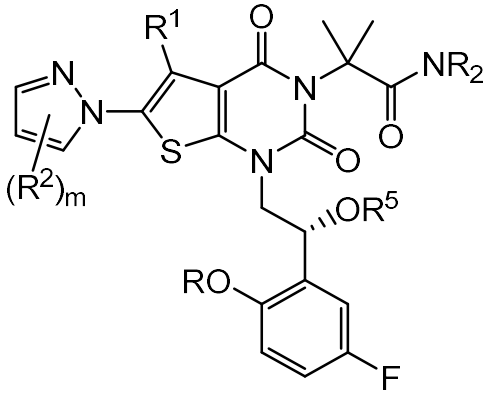
VII-f-*i*



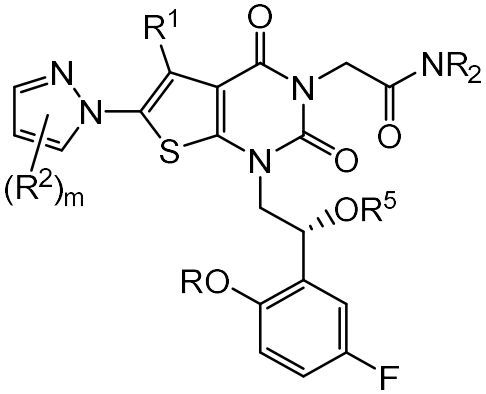
VII-f-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^a, R^1, R^2, R^5 e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

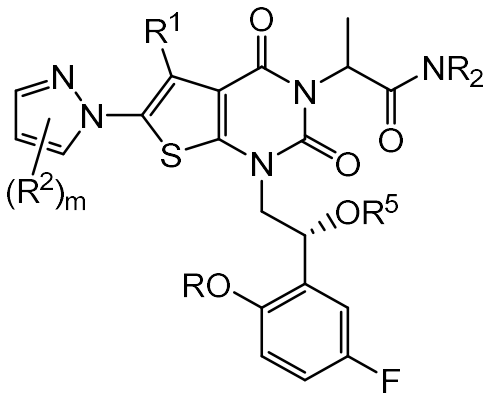
[00128] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VIII-a**, **VIII-b** ou **VIII-c**:



VIII-a



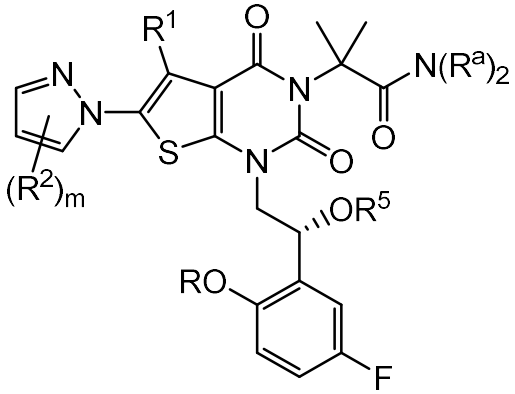
VIII-b



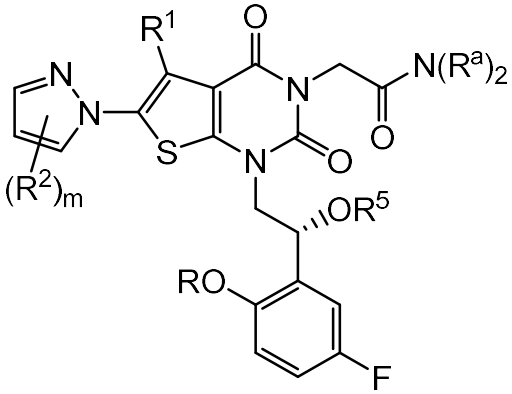
VIII-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

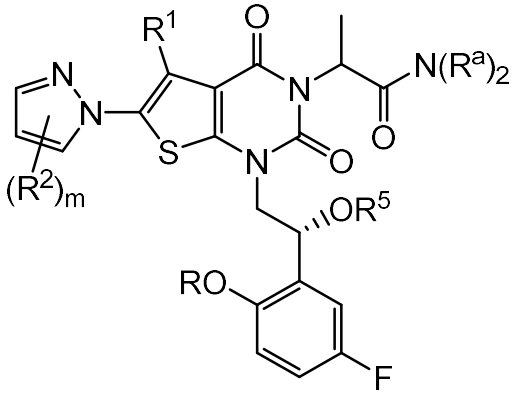
[00129] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e** ou **VIII-f**:



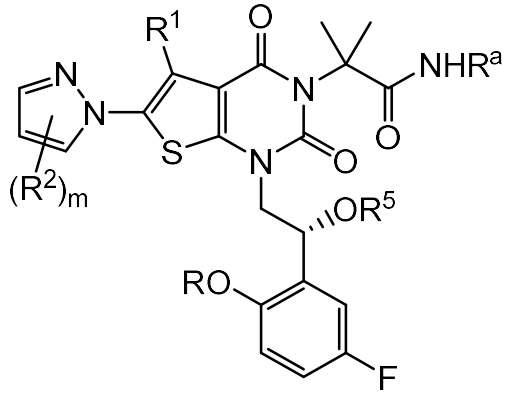
VIII-a



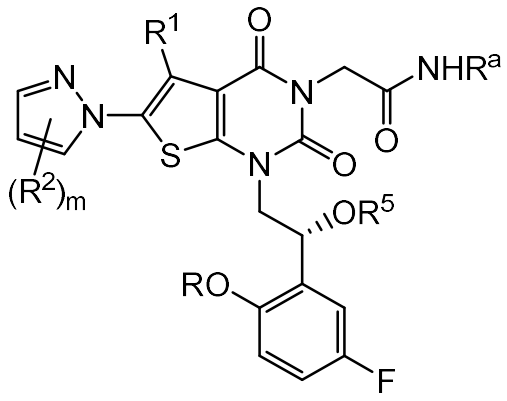
VIII-b



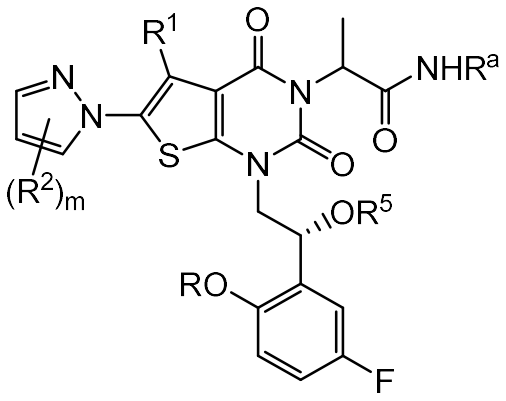
VIII-c



VIII-d



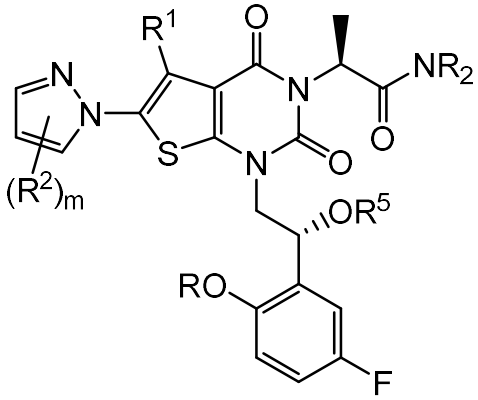
VIII-e



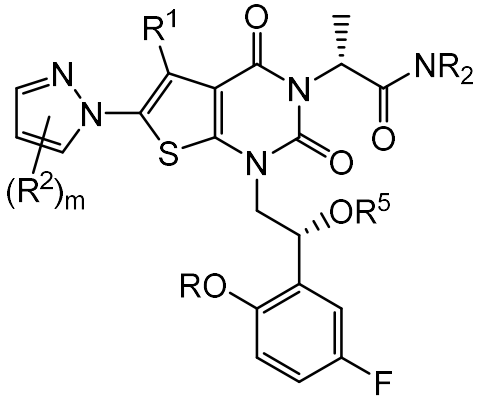
VIII-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^a, R^1, R^2, R^5 e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00130] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VIII-c-*i*** ou **VIII-c-*ii***:



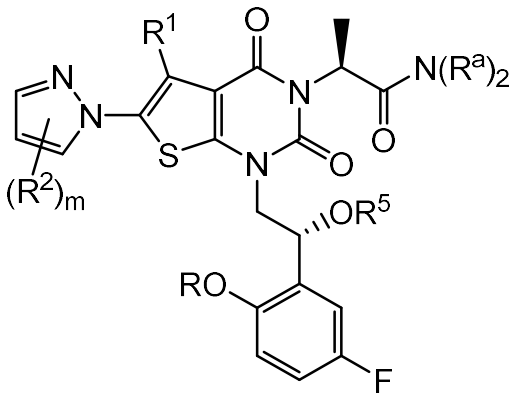
VIII-c-*i*



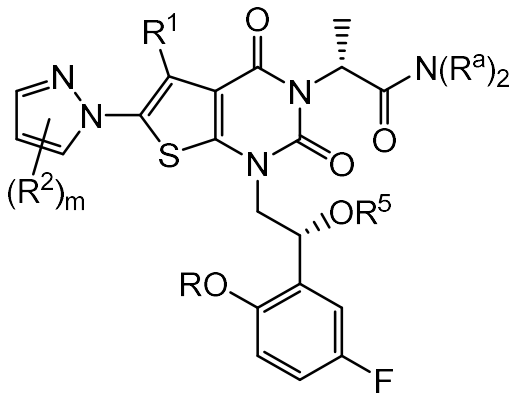
VIII-c-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

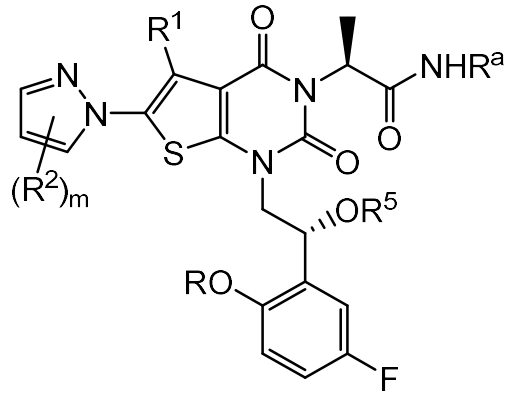
[00131] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **VIII-c-*i***, **VIII-c-*ii***, **VIII-f-*i*** ou **VIII-f-*ii***:



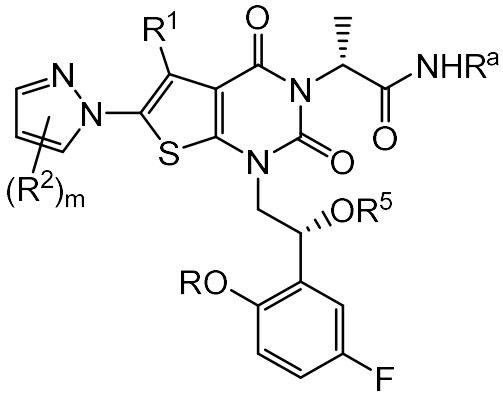
VIII-c-*i*



VIII-c-*ii*



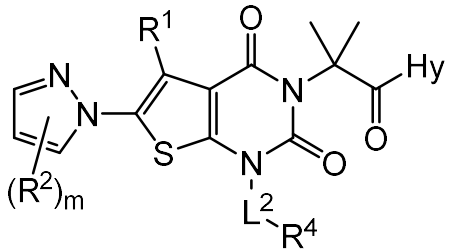
VIII-f-*i*



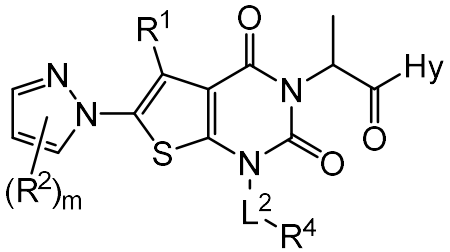
VIII-f-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^a, R^1, R^2, R^5 e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

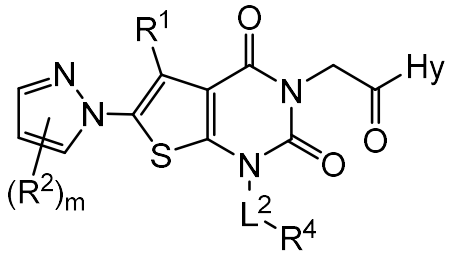
[00132] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IX-a**, **IX-b** ou **IX-c**:



IX-a



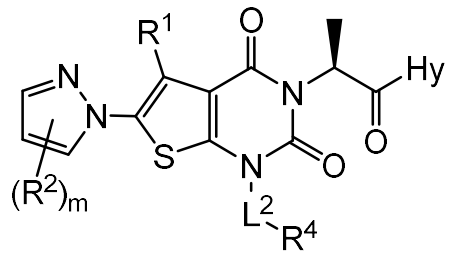
IX-b



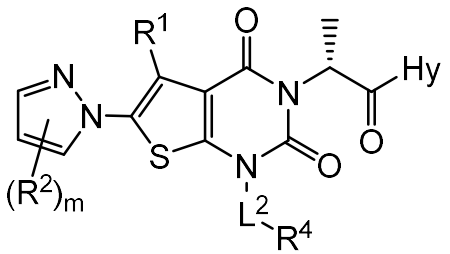
IX-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^4, Hy, m e L^2 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00133] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **IX-b-*i*** ou **IX-b-*ii***:



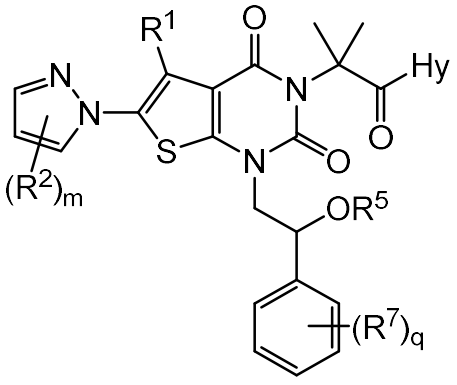
IX-b-*i*



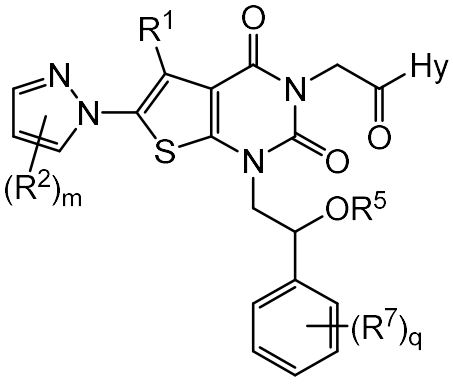
IX-b-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^4, m e L^2 é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

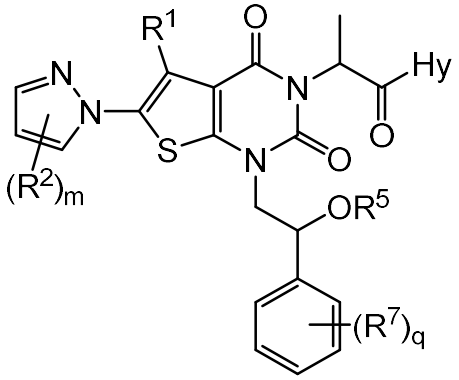
[00134] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e** ou **X-f**:



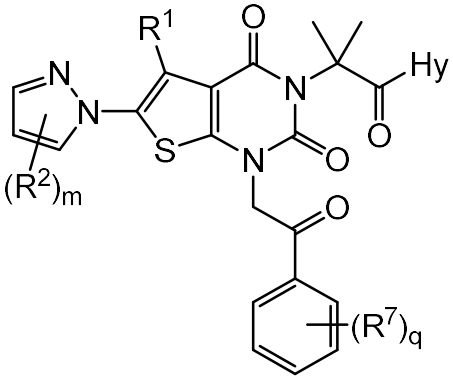
X-a



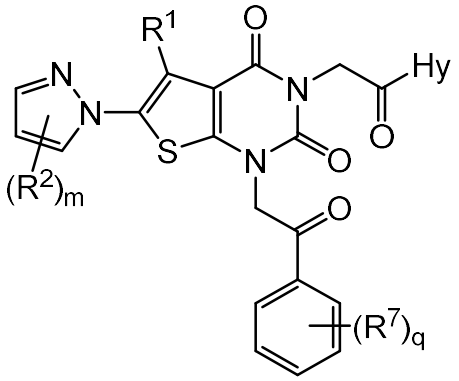
X-b



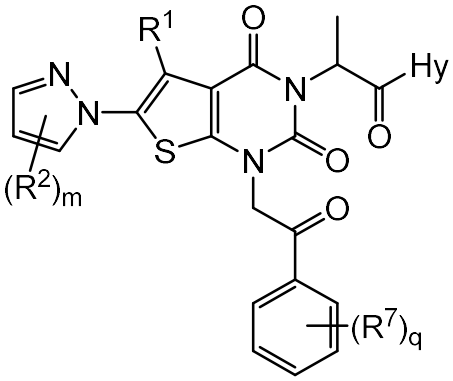
X-c



X-d



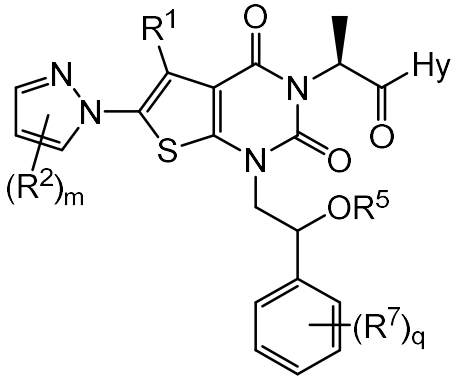
X-e



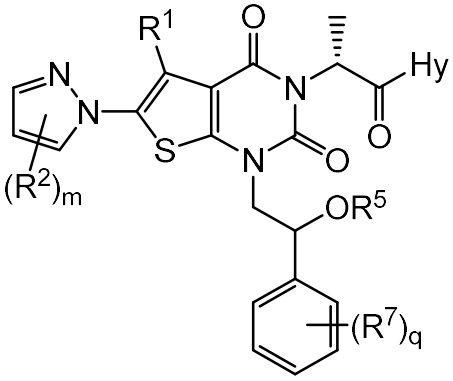
X-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, Hy, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00135] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **X-c-*i*** ou **X-c-*ii***:



X-c-*i*

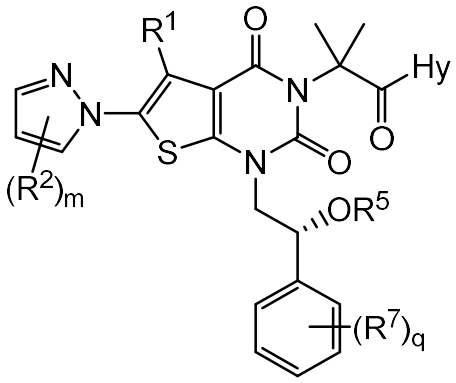


X-c-*ii*

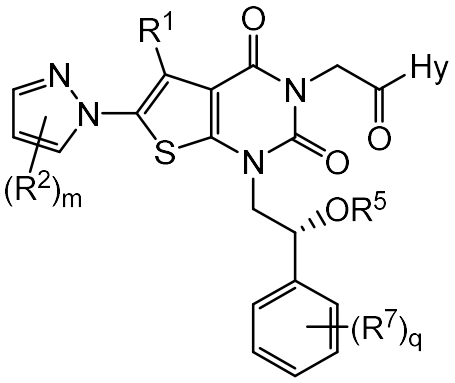
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^5, R^7, Hy, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto

em combinação.

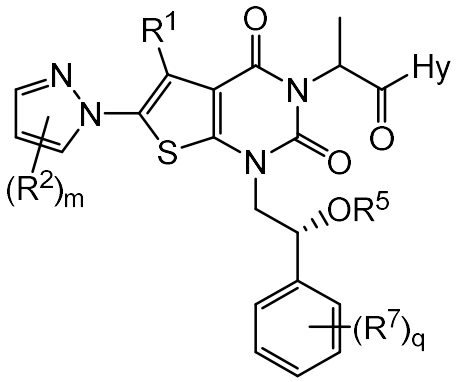
[00136] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **XI-a**, **XI-b** ou **XI-c**:



XI-a



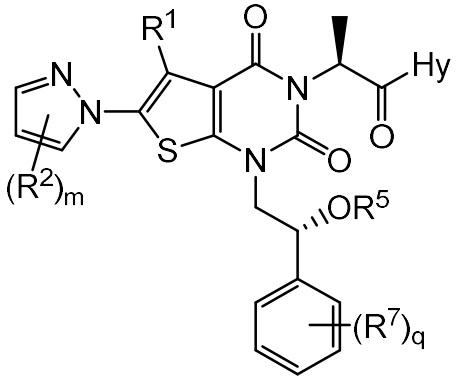
XI-b



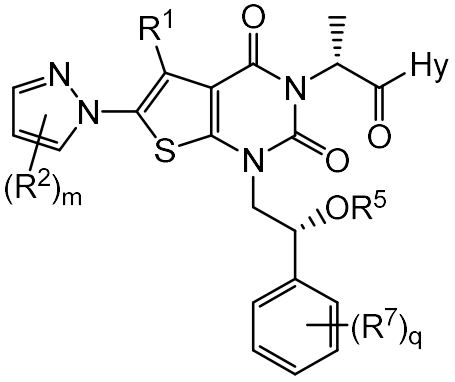
XI-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^5, R^7, Hy, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00137] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **XI-c-*i*** ou **XI-c-*ii***:



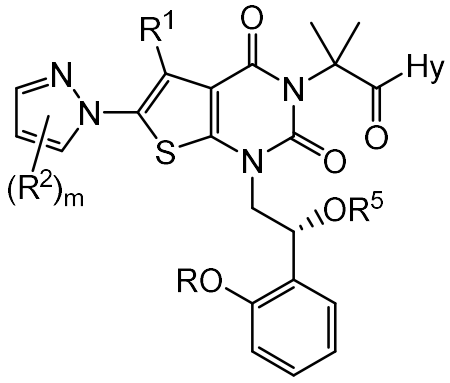
XI-c-*i*



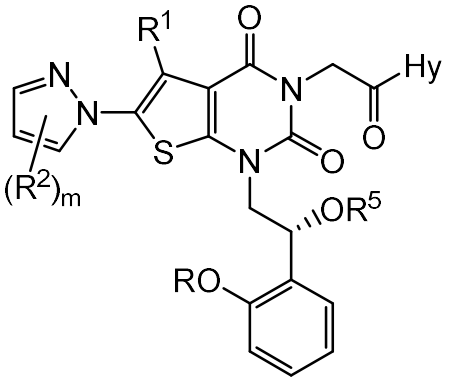
XI-c-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^5, R^7, Hy, m e q é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

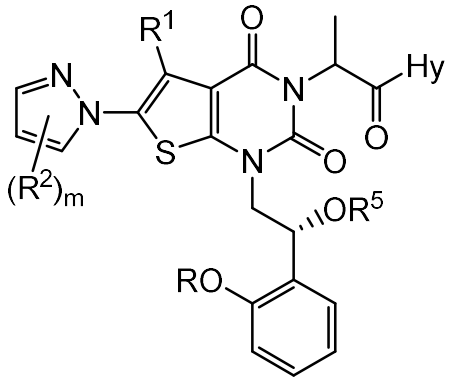
[00138] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **XII-a**, **XII-b** ou **XII-c**:



XII-a



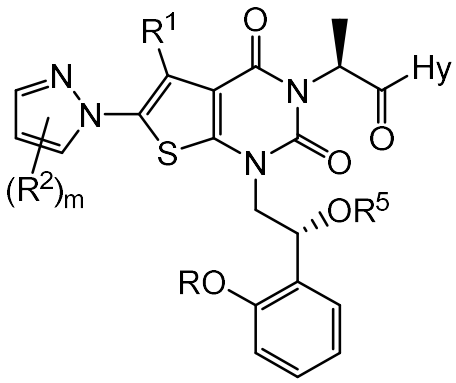
XII-b



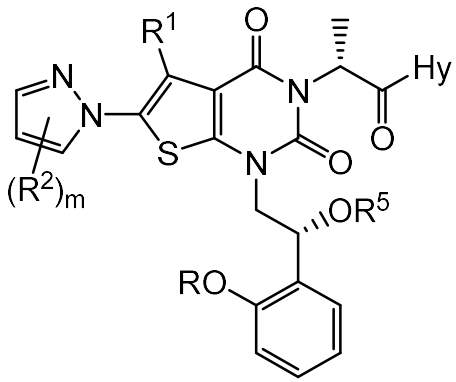
XII-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R^1, R^2, R^5, R^6, R^8, m, p, r, e R é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00139] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **XII-c-*i*** ou **XII-c-*ii***:



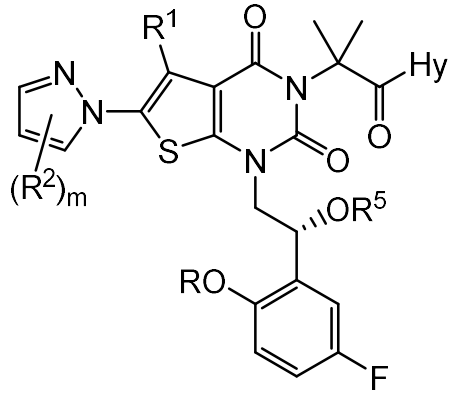
XII-c-*i*



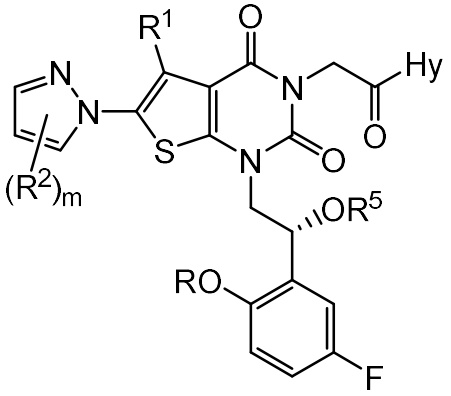
XII-c-*ii*

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, Hy e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

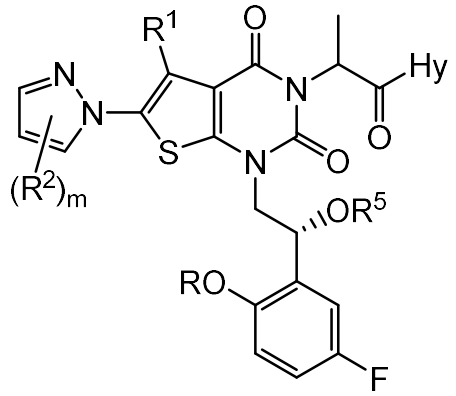
[00140] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula **XIII-a**, **XIII-b**, e **XIII-c**:



XIII-a



XIII-b

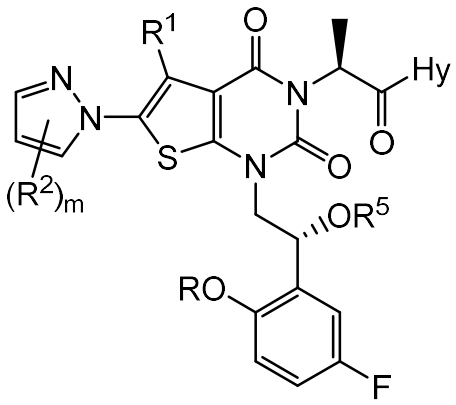


XIII-c

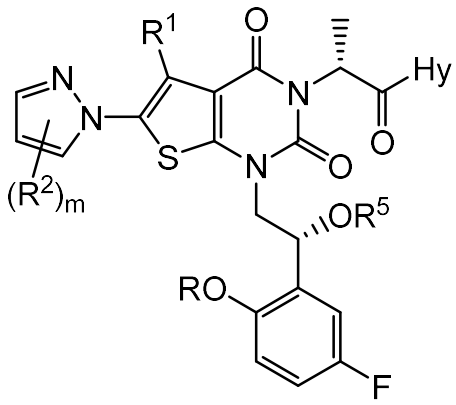
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, R^6, R^8, Hy, e m é como

definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00141] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto de fórmula X**III-c-*i*** ou **XIII-c-*ii***:



XIII-c-*i*

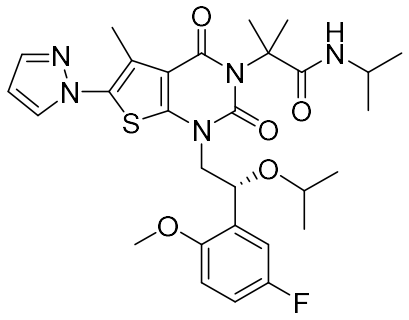


XIII-c-*ii*

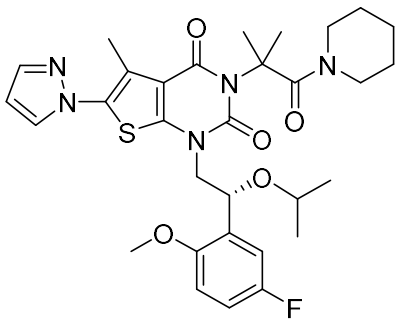
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo, em que cada um de R, R^1, R^2, R^5, Hy e m é como definido acima e descrito nas modalidades aqui, tanto isoladamente quanto em combinação.

[00142] Compostos exemplificativos de fórmula **I** são apresentados na **Tabela 1**, abaixo:

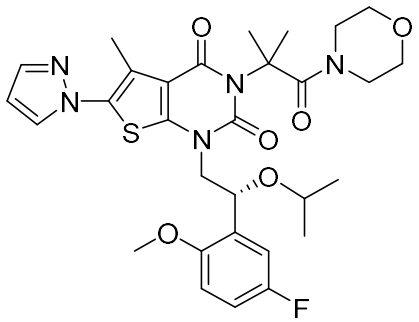
Tabela 1. Compostos Exemplificativos de Fórmula I



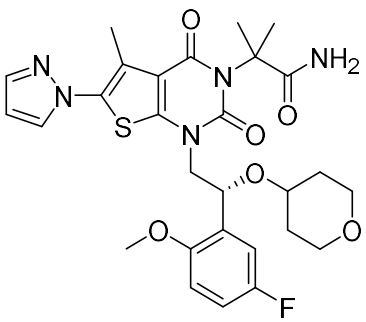
I-1



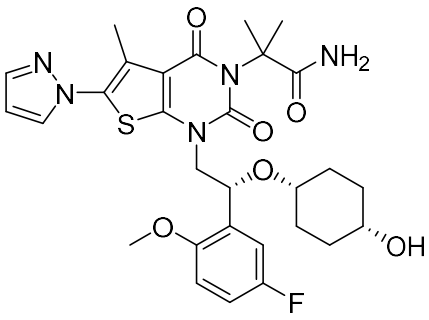
I-2



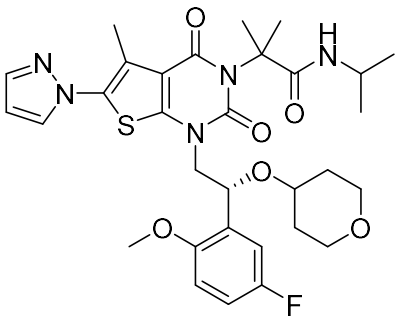
I-3



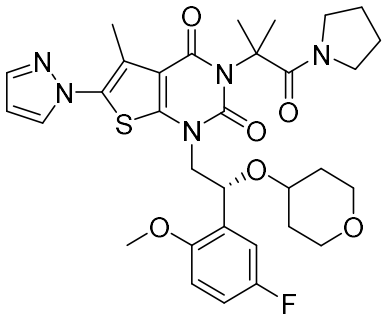
I-4



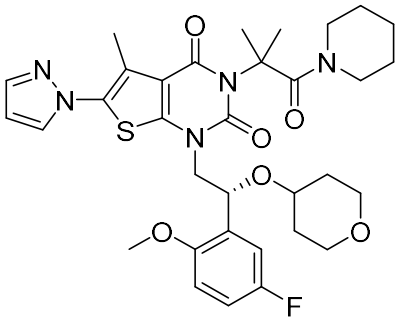
I-5



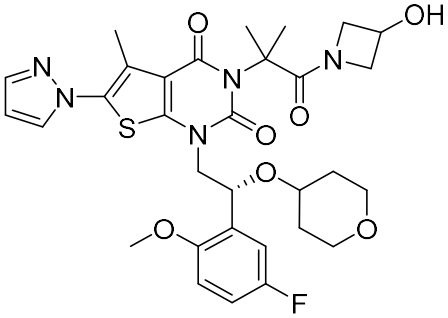
I-6



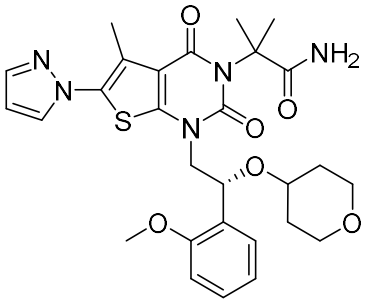
I-7



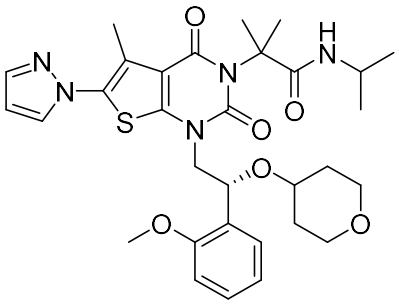
I-8



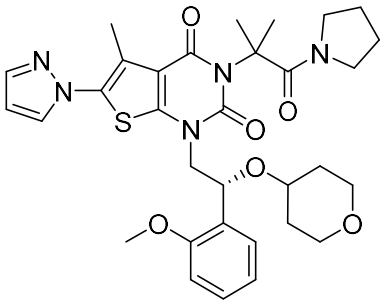
I-9



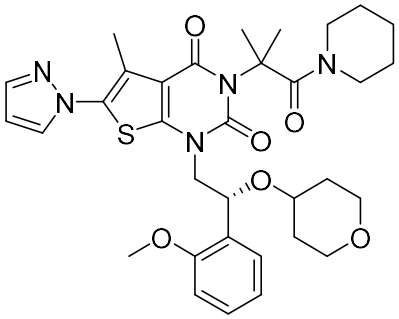
I-10



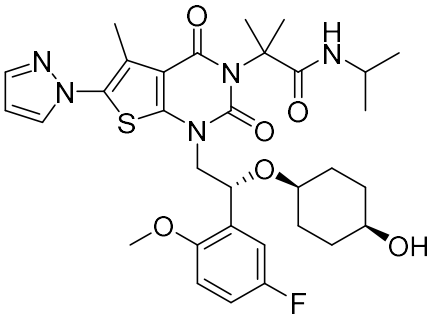
I-11



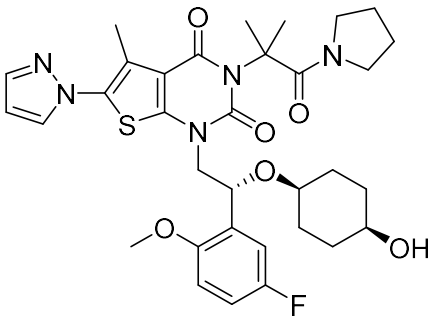
I-12



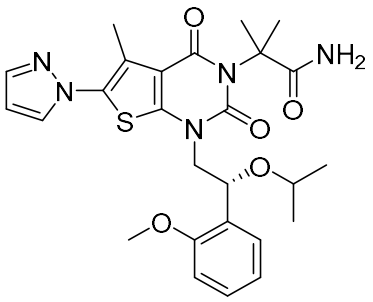
I-13



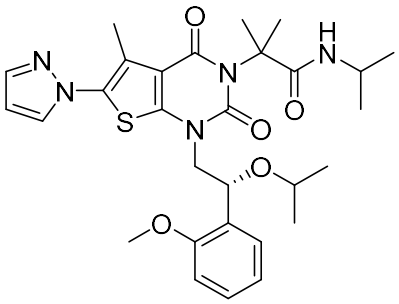
I-14



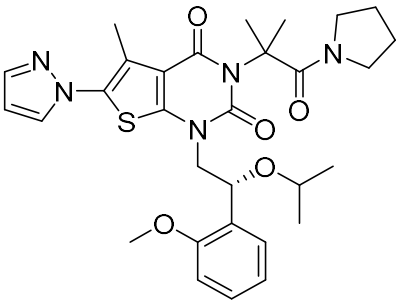
I-15



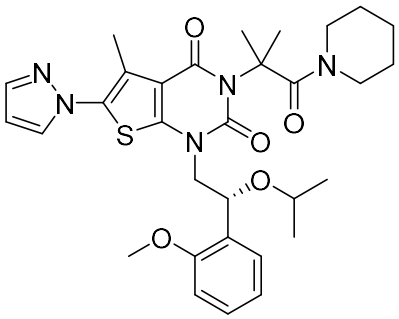
I-16



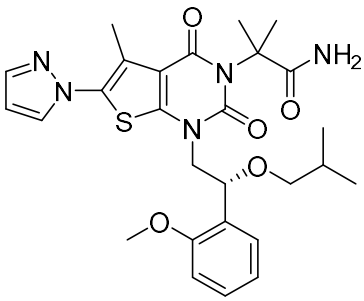
I-17



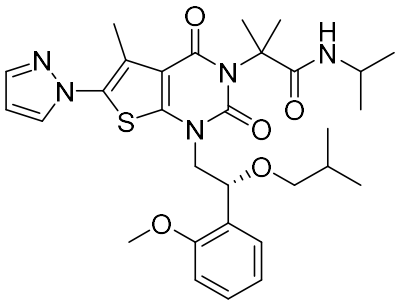
I-18



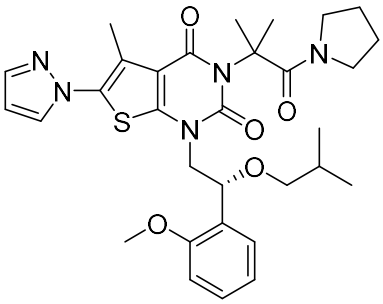
I-19



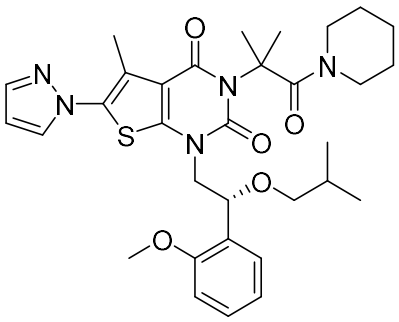
I-20



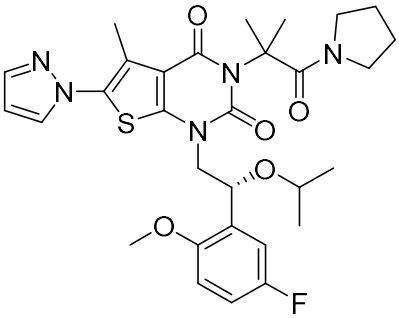
I-21



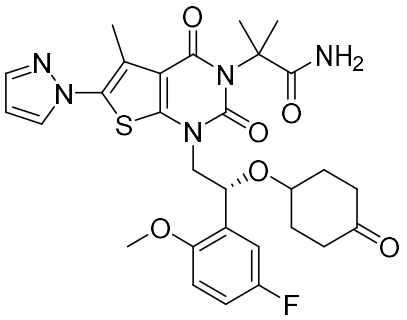
I-22



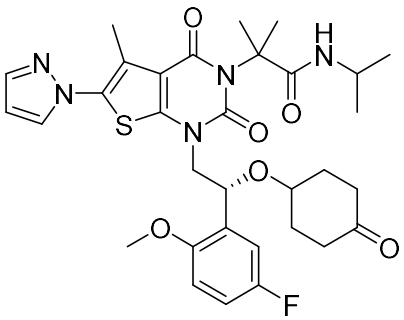
I-23



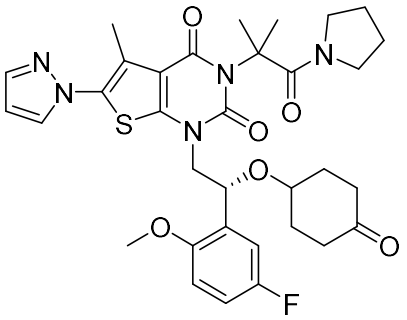
I-24



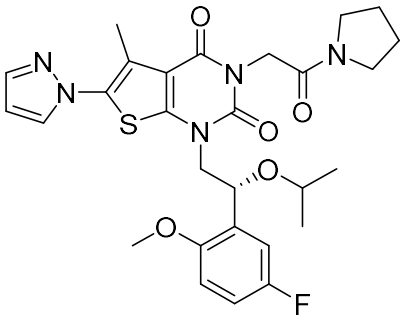
I-25



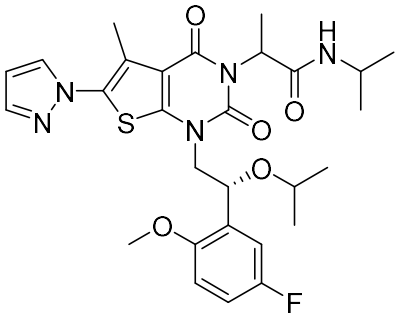
I-26



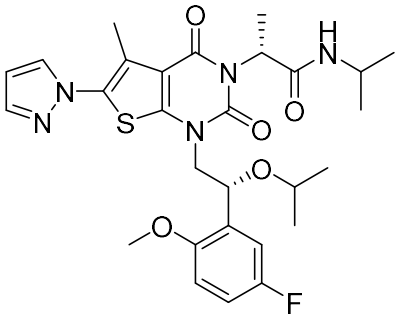
I-27



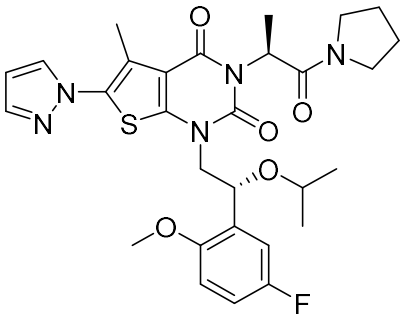
I-28



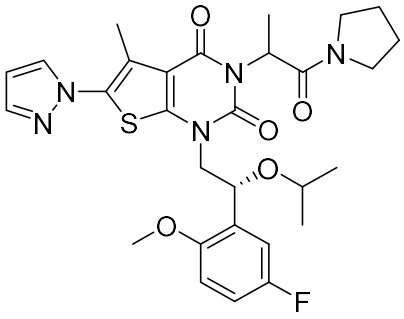
I-29



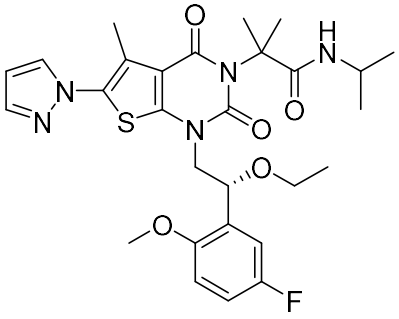
I-30



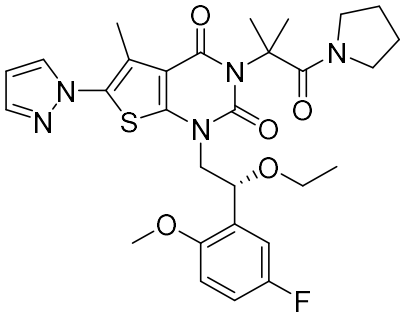
I-31



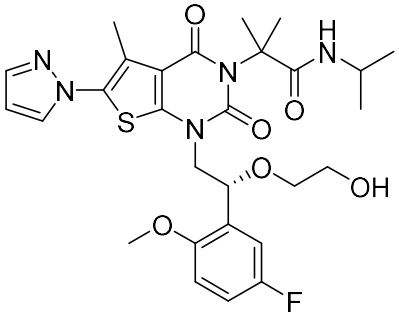
I-32



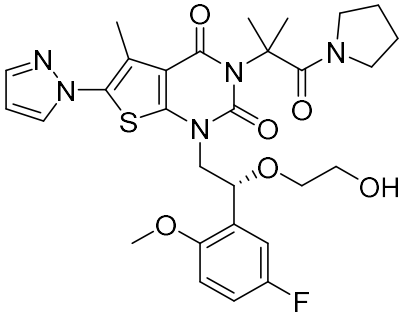
I-33



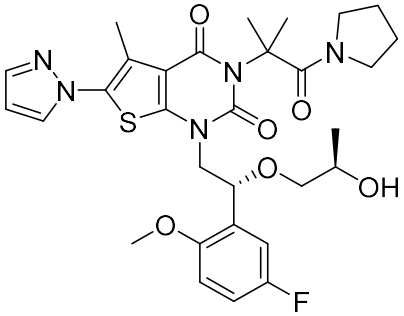
I-34



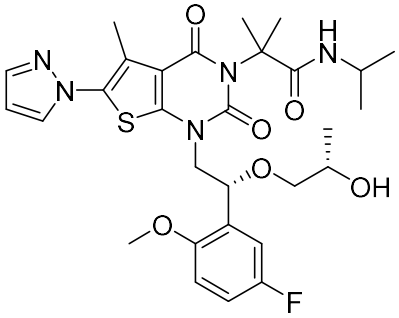
I-35



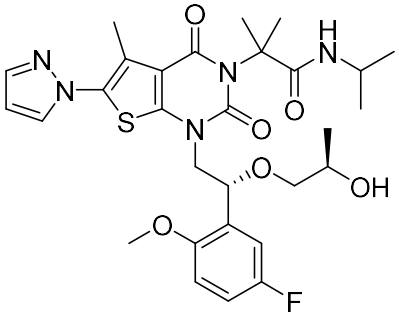
I-36



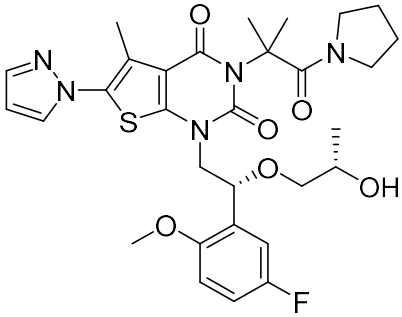
I-37



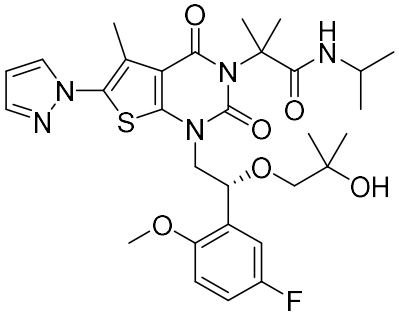
I-38



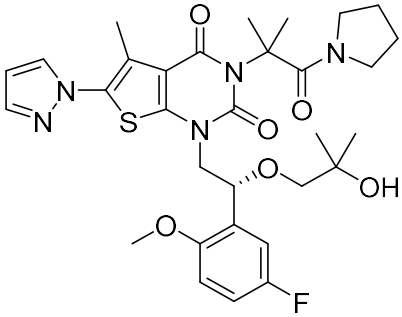
I-39



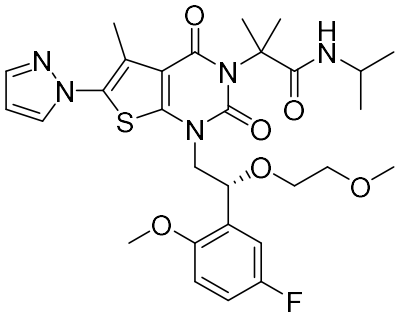
I-40



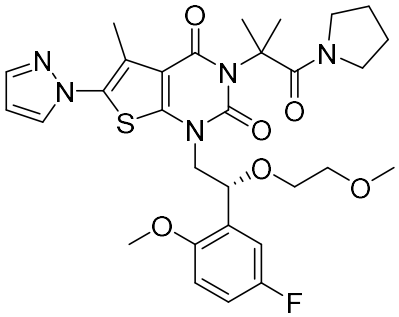
I-41



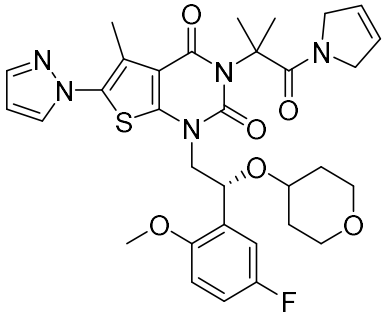
I-42



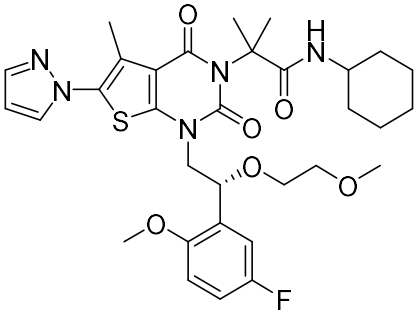
I-43



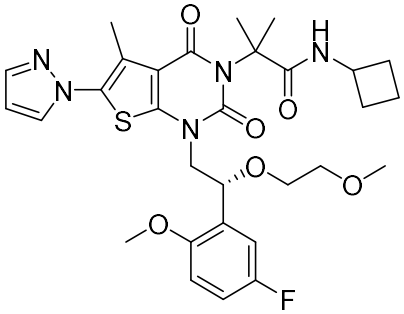
I-44



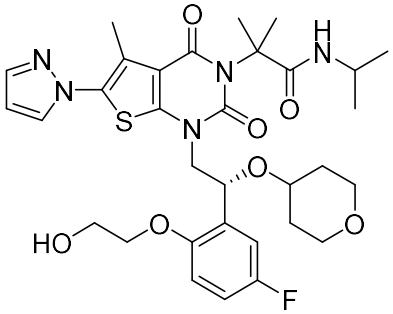
I-45



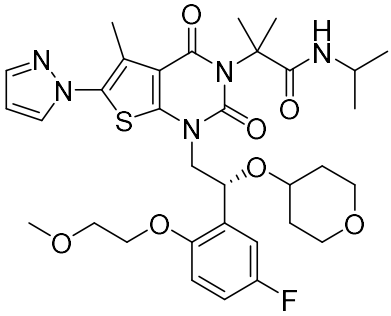
I-46



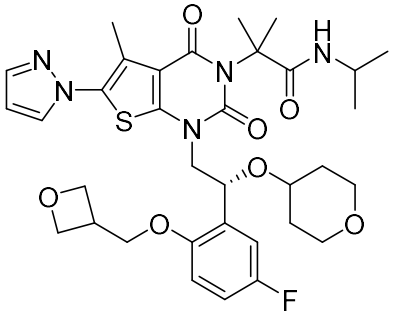
I-47



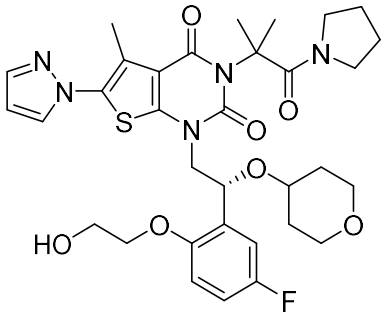
I-48



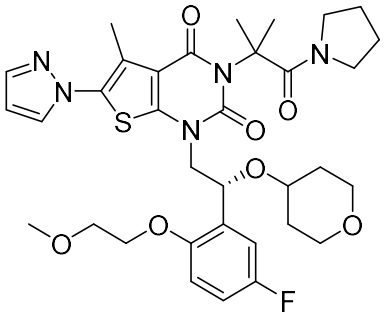
I-49



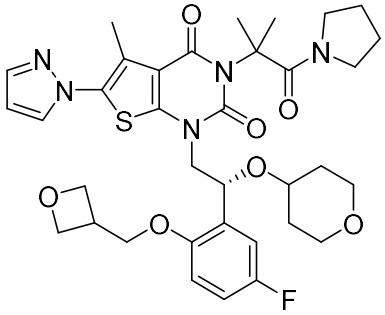
I-50



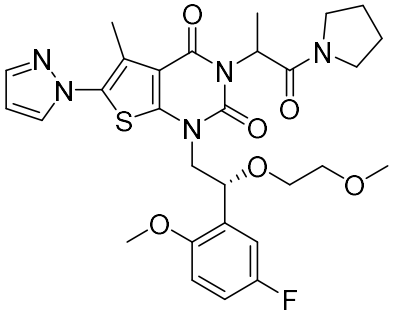
I-51



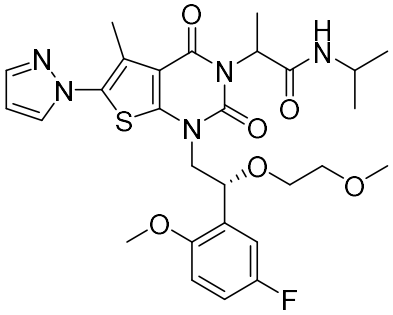
I-52



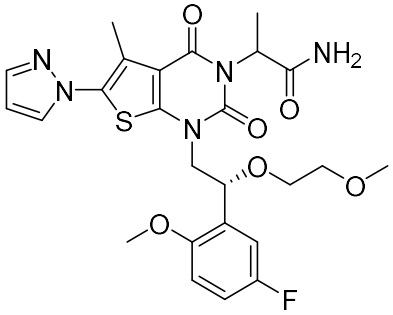
I-53



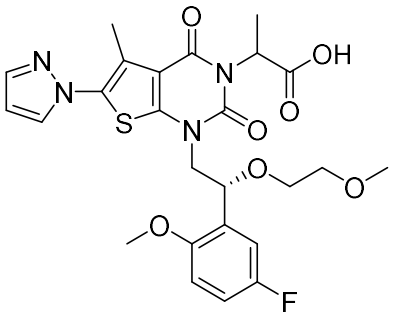
I-54



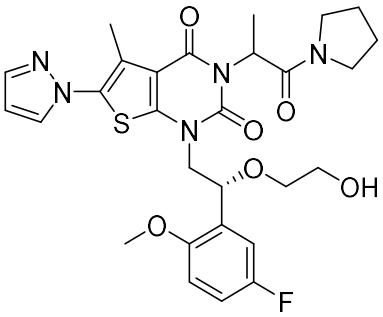
I-55



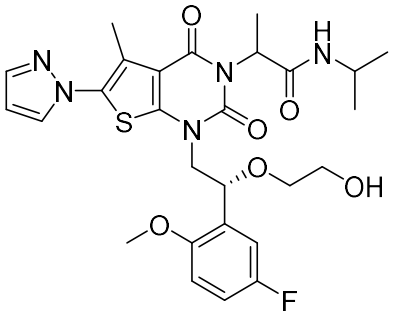
I-56



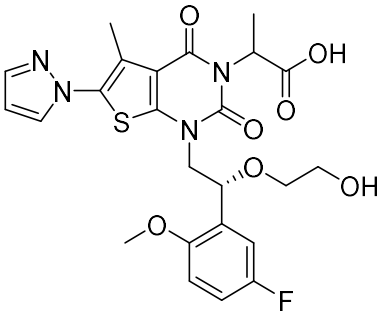
I-57



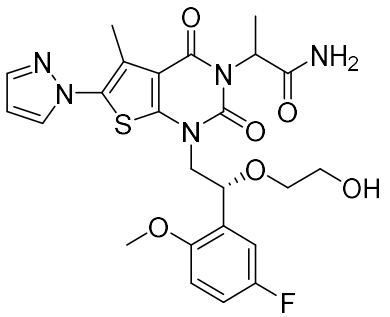
I-58



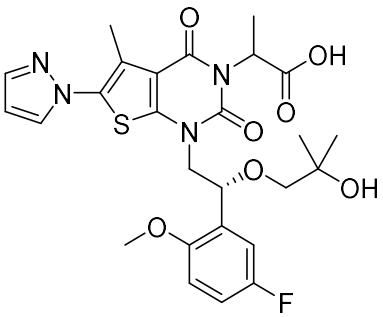
I-59



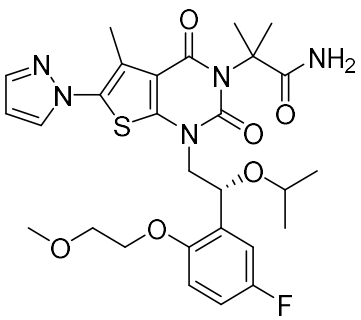
I-60



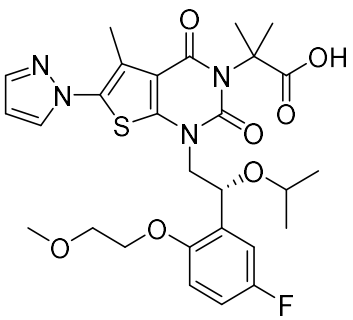
I-61



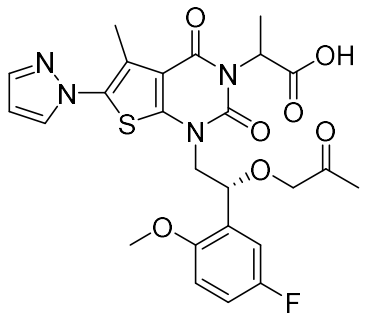
I-62



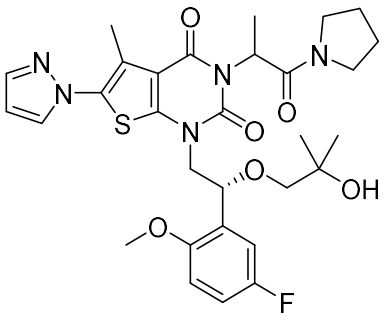
I-63



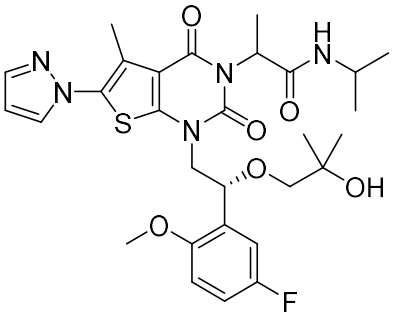
I-64



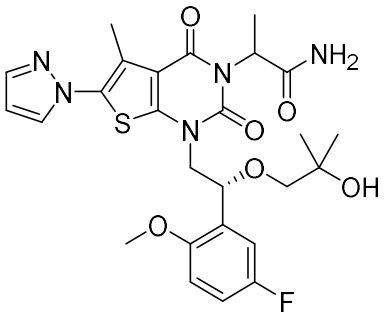
I-65



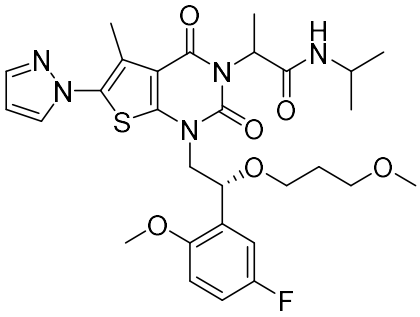
I-66



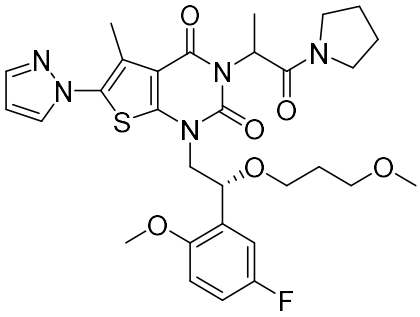
I-67



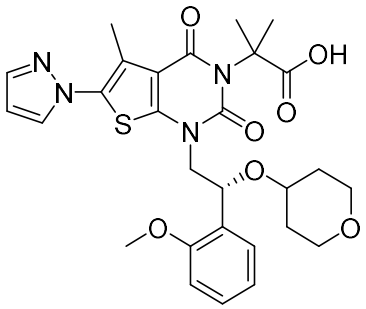
I-68



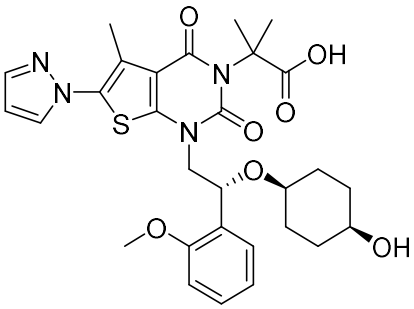
I-69



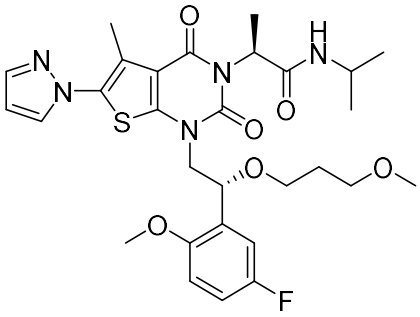
I-70



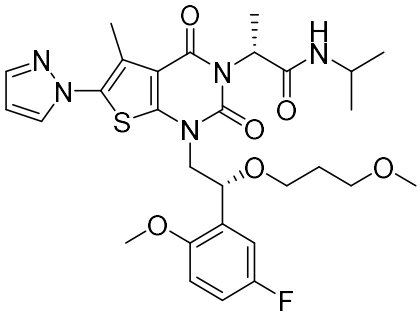
I-71



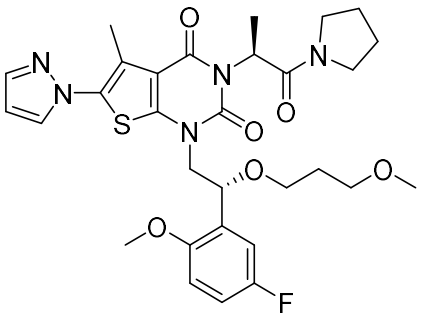
I-72



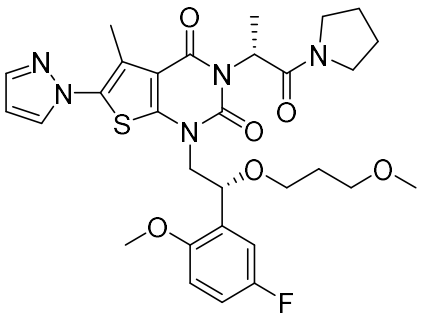
I-73



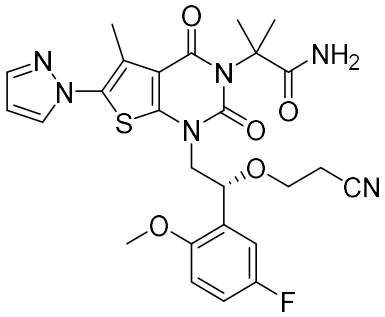
I-74



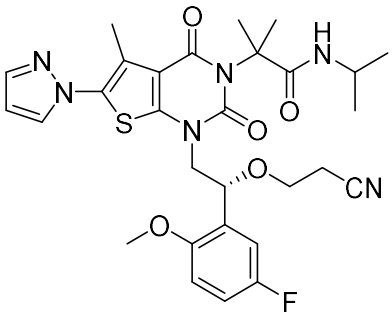
I-75



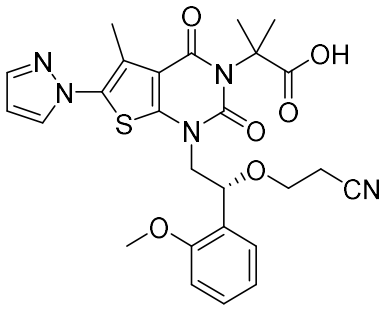
I-76



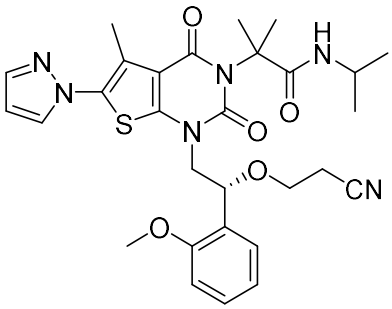
I-77



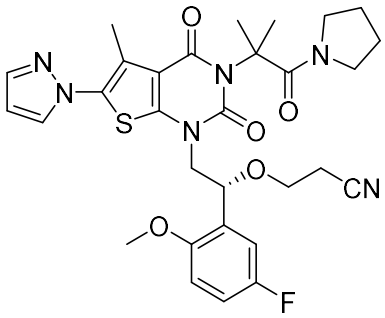
I-78



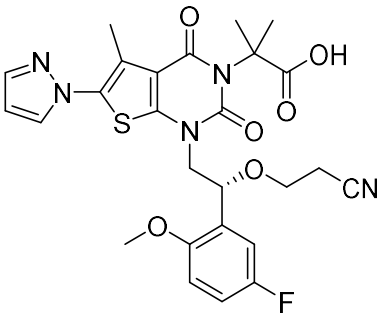
I-79



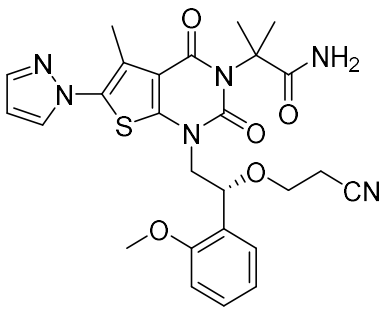
I-80



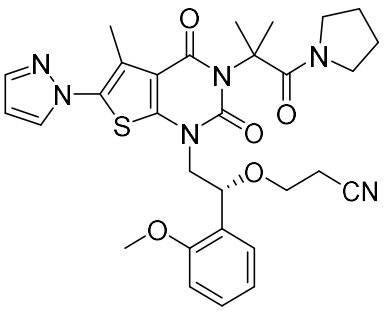
I-81



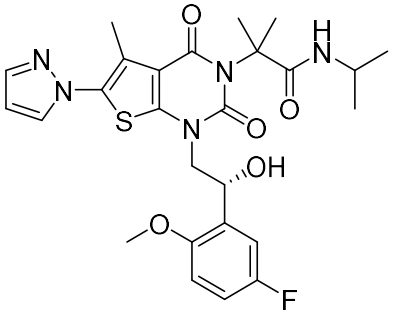
I-82



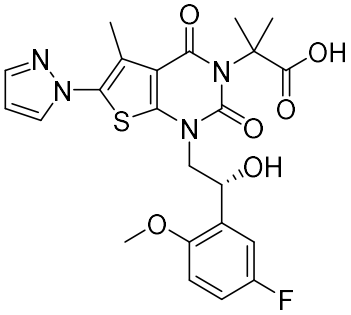
I-83



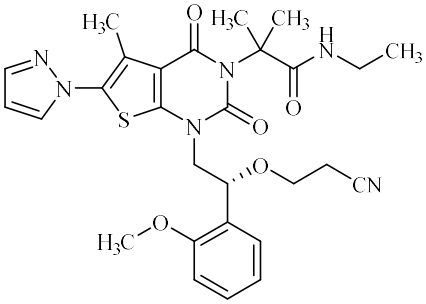
I-84



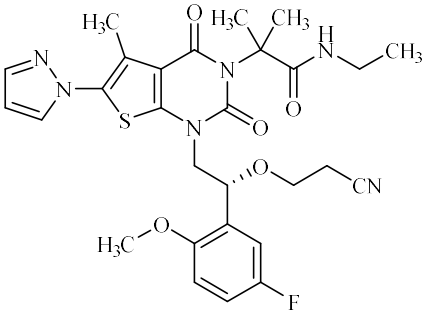
I-86



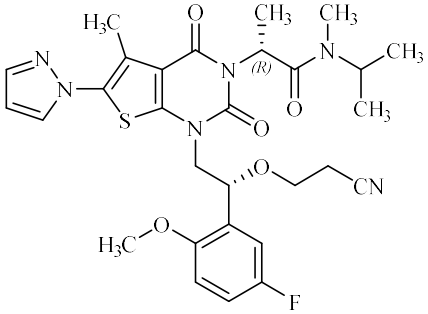
I-85



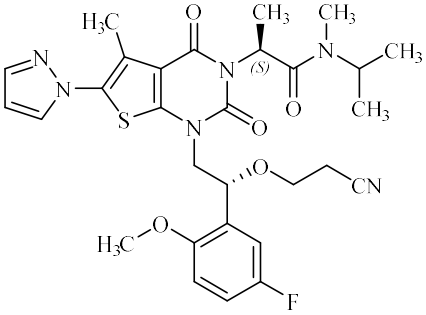
I-87



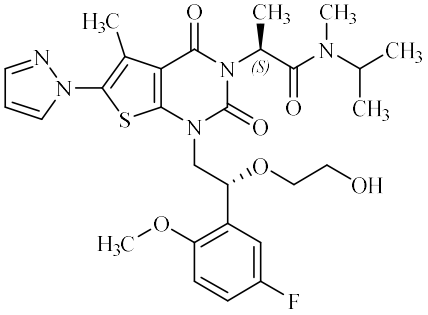
I-88



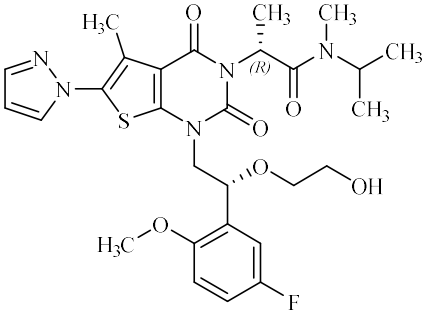
I-90



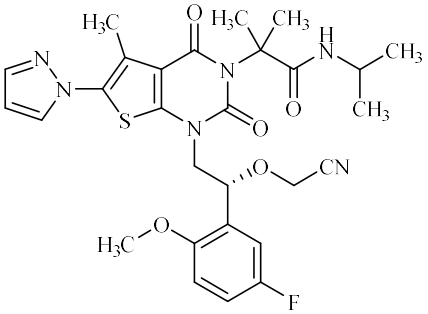
I-91



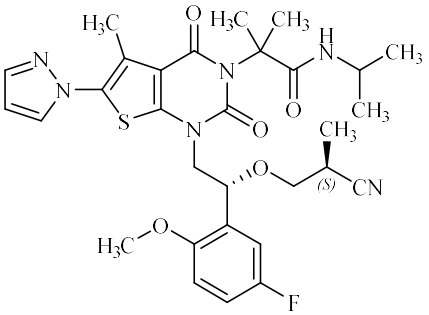
I-92



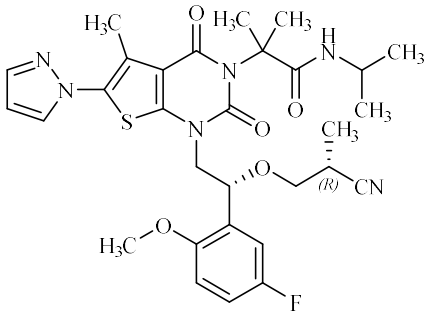
I-93



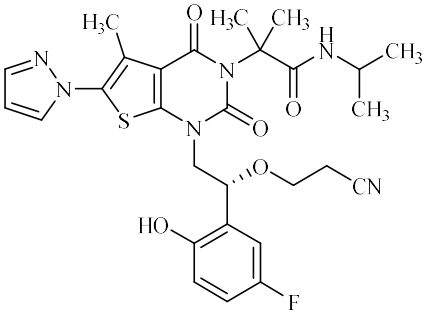
I-94



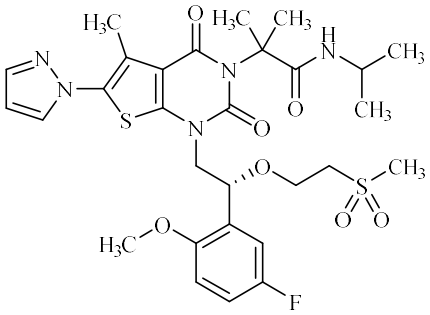
I-95



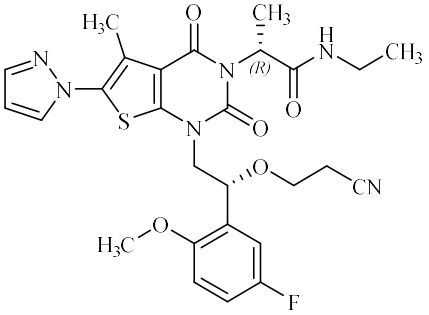
I-96



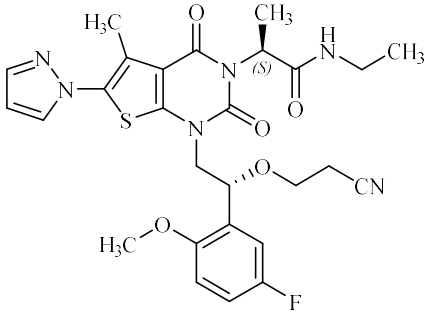
I-97



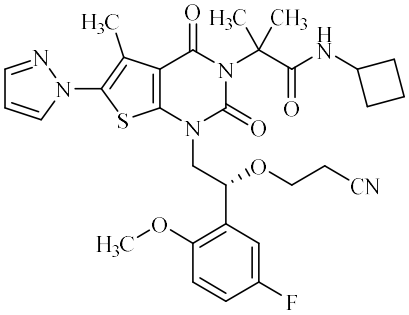
I-98



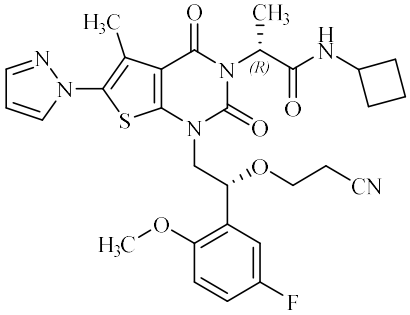
I-99



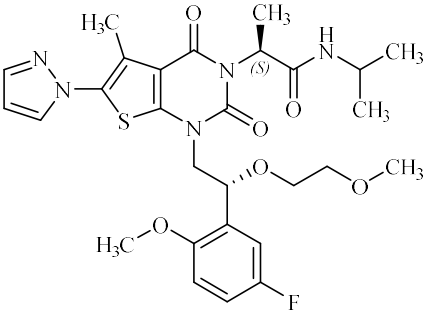
I-100



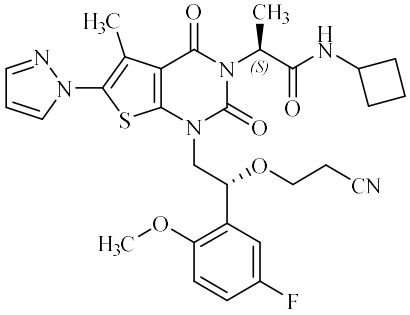
I-101



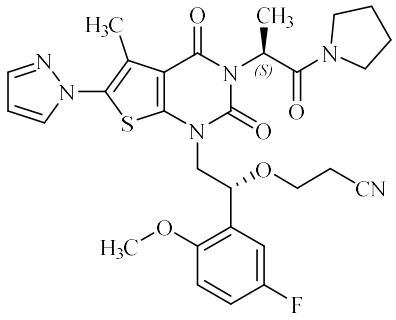
I-102



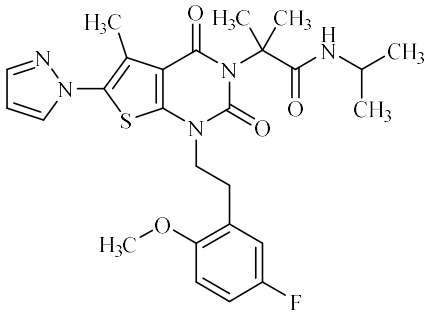
I-103



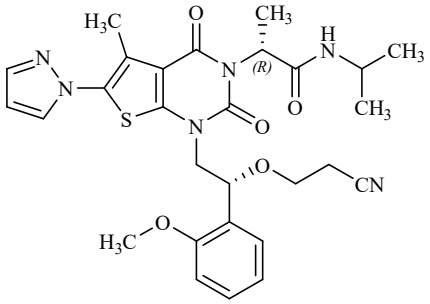
I-104



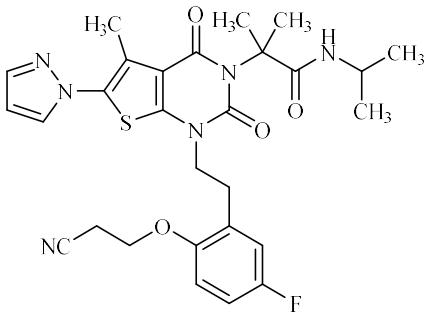
I-105



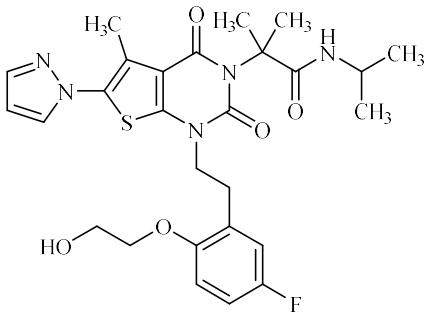
I-107



I-108



I-109



I-110

[00143] Em certas modalidades, a presente invenção provê qualquer composto selecionado a partir daqueles representados na Tabela 1 acima ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo.

[00144] Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto como descrito acima, em que o composto está presente como um sal farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a presente invenção provê um composto como descrito acima, em que o composto está presente como um sal agricolamente aceitável.

4. Métodos gerais para prover os presentes compostos

[00145] Os compostos desta invenção podem ser preparados ou isolados em geral por métodos sintéticos e/ou semissintéticos conhecidos dos versados na técnica para compostos análogos e por métodos descritos em

detalhe nos Exemplos aqui.

[00146] Nos Esquemas abaixo, onde um grupo protetor particular ("PG"), grupo de saída ("LG") ou condição de transformação é representado, um versado na técnica reconhecerá que outros grupos protetores, grupos de saída e condições de transformação. também são adequados e estão contemplados. Tais grupos e transformações são descritos em detalhes em *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, and *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade de cada um é aqui incorporada por referência.

[00147] Como usada aqui, a expressão "grupo de saída" (LG) inclui, mas não está limitada a halogênios (por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto), sulfonatos (por exemplo mesilato, tosilato, benzenossulfonato, brosilato, nosilato, triflato), diazônio e similares.

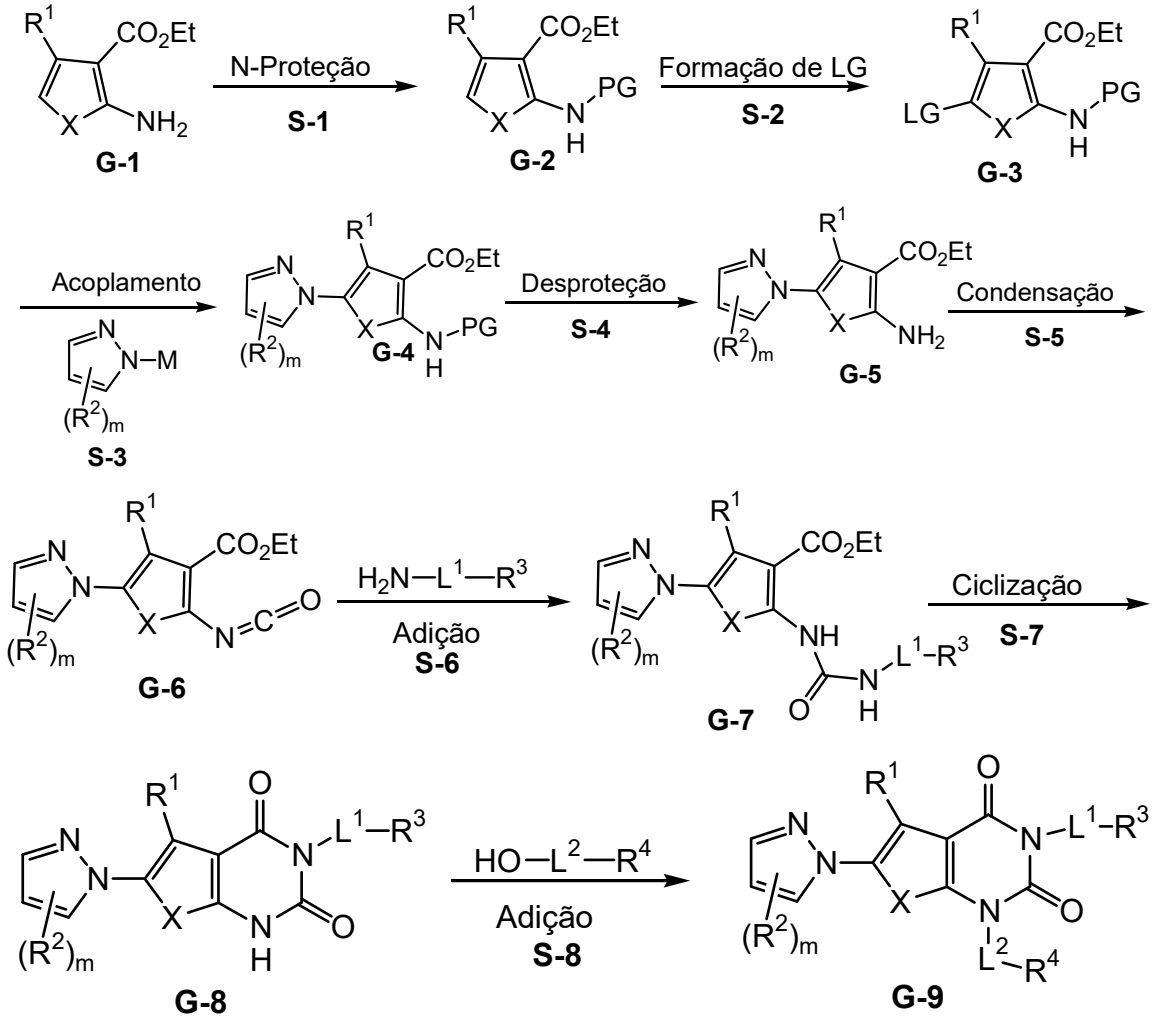
[00148] Como usada aqui, a expressão "grupo protetor oxigênio" inclui, por exemplo, grupos protetores carbonila, grupos protetores hidroxila, etc. Os grupos protetores hidroxila são bem conhecidos na técnica e incluem os descritos em detalhe em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade é aqui incorporada por referência. Exemplos de grupos protetores hidroxila adequados incluem, mas não estão limitados a ésteres, éteres alílicos, éteres, éteres silílicos, éteres alquílicos, éteres arilalquílicos e éteres alcoxialquílicos. Exemplos de tais ésteres incluem formiatos, acetatos, carbonatos e sulfonatos. Exemplos específicos incluem formiato, formato de benzoíla, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetila), crotonato, 4-metoxi-

crotonato, benzoato, *p*-benzilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tais como metila, 9-fluorenilmetila, etila, 2,2,2-tricloroetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(fenilsulfonil)etila, vinila, alila e *p*-nitrobenzila. Exemplos de tais éteres silílicos incluem trimetilsilila, trietilsilila, *t*-butildimetilsilila, *t*-butildifenilsilila, tri-isopropilsilila e outros éteres trialquilsilílicos. Éteres alquílicos incluem éteres de metila, benzila, *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, tritila, *t*-butila, alila e aliloxicarbonila ou derivados. Éteres alcoxialquílicos incluem acetais tais como éteres de metoximetila, metiltiometila, (2-metoxietoxi)metila, benziloximetila, beta-(trimetilsilil)etoximetila e tetra-hidropiranila. Exemplos de éteres arilalquílicos incluem benzila, *p*-metoxibenzila (MPM), 3,4-dimetoxibenzila, O-nitrobenzila, p-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila e 2- e 4-picolila.

[00149] Grupos protetores amino são bem conhecidos na técnica e incluem os descritos em detalhe em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade é aqui incorporada por referência. Grupos protetores amino adequados incluem, mas não estão limitados a aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas e similares. Exemplos de tais grupos incluem *t*-butiloxicarbonila (BOC), etiloxicarbonila, metiloxicarbonila, tricloroetiloxicarbonila, aliloxicarbonila (Alloc), benziloxocarbonila (CBZ), alila, ftalimida, benzila (Bn), fluorenilmetilcarbonila (Fmoc), formila, acetila, cloroacetila, dicloroacetila, tricloroacetila, fenilacetila, trifluoroacetila, benzoíla e similares.

[00150] Em certas modalidades, os compostos da presente invenção de fórmula **I** são geralmente preparados de acordo com o Esquema I apresentado abaixo:

Esquema I

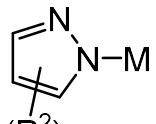


[00151] No Esquema I acima, cada um de PG, LG, R^1, R^2, R^3, R^4, L^1, L^2, e X é como definido acima e abaixo e nas classes e subclasses como descritas aqui.

[00152] Em um aspecto, a presente invenção provê métodos para preparar compostos de fórmula **G-9** de acordo com as etapas representadas no Esquema I, acima. Em algumas modalidades, a etapa **S-1** compreende proteger a amina de um composto de fórmula **G-1**, formando assim um composto de fórmula **G-2**. Em algumas modalidades, o PG é acetila. Em algumas modalidades, a proteção de acetila é realizada através do uso de anidrido acético. Em algumas modalidades, um catalisador é adicionado para promover a reação. Em algumas modalidades, o catalisador é $MgClO_4$.

[00153] Em algumas modalidades, a etapa **S-2** compreende a formação

de um LG dentro do composto de fórmula **G-2**, formando assim um composto de fórmula **G-3**. Em algumas modalidades, LG é um sulfonato. Em algumas modalidades, LG é um halogênio. Em algumas modalidades, LG é cloro. Em algumas modalidades, LG é bromo. Em algumas modalidades, um composto contendo bromo, **G-3**, é produzido através do uso de N-bromosuccinimida.

[00154] Em algumas modalidades, a etapa **S-3** compreende o acoplamento de  com um composto de fórmula **G-3**, formando assim um composto de fórmula **G-4**. Em algumas modalidades, o acoplamento é um acoplamento cruzado de Stille. Em algumas modalidades, M é um complexo de metal. Em algumas modalidades, M é SnR_3, onde R é como definido acima e descrito aqui. Em algumas modalidades, M é $Sn(C_4H_9)_3$. Em algumas modalidades, um catalisador de metal adicional é adicionado para facilitar o acoplamento. Em algumas modalidades, o catalisador de metal compreende Pd. Em algumas modalidades, o catalisador de metal é $Pd(PPh_3)_4$. Em algumas modalidades, o acoplamento é catalisado por cobre. Em algumas modalidades, o catalisador de metal é $CuSO_4$. Em algumas modalidades, é adicionada uma base. Em algumas modalidades, a base é Cs_2CO_3. Em algumas modalidades, o solvente é DMF.

[00155] Em algumas modalidades, a etapa **S-4** compreende a desproteção da amina de um composto de fórmula **G-4**, formando assim um composto de fórmula **G-5**. Em algumas modalidades, o PG é acetila. Em algumas modalidades, a desproteção é alcançada através do uso de hidrazina. Em algumas modalidades, água é adicionada à mistura de reação. Em algumas modalidades, etanol é adicionado à mistura de reação.

[00156] Em algumas modalidades, a etapa **S-5** compreende contactar um composto de fórmula **G-5** com um reagente, formando assim um composto de fórmula **G-6**. Em algumas modalidades, o reagente é bis(triclorometil)carbonato. Em algumas modalidades, a etapa **S-5**

compreende adicionalmente uma base. Em algumas modalidades, a base é trietilamina. Em algumas modalidades, o solvente é CH_2Cl_2.

[00157] Em algumas modalidades, a etapa **S-6** compreende contactar um composto de fórmula **G-6** com um reagente, formando assim um composto de fórmula **G-7**. Em algumas modalidades, o reagente é $H_2N\text{-}L^1\text{-}R^3$, em que L^1 e R^3 são como definidos acima e descritos aqui.

[00158] Em algumas modalidades, a etapa **S-7** compreende a ciclização de um composto de fórmula **G-7**, formando assim um composto de fórmula **G-8**. Em algumas modalidades, uma base é adicionada para catalisar a ciclização. Em algumas modalidades, a base é Cs_2CO_3. Em algumas modalidades, o solvente é *t*-BuOH.

[00159] Em algumas modalidades, a etapa **S-8** compreende contactar um composto de fórmula **G-8** com um reagente, formando assim um composto de fórmula **G-9**. Em algumas modalidades, o reagente é $HO\text{-}L^2\text{-}R^4$. Em algumas modalidades, a adição de $L^2\text{-}R^4$ é realizada através do uso de reagentes adicionais. Em algumas modalidades, os reagentes adicionais azodicarboxilato de di-isopropila e trifenilfosina. Em algumas modalidades, o solvente é THF.

[00160] Um versado na técnica reconhecerá que os compostos de fórmula **G-9** podem conter um ou mais estereocentros, e podem estar presentes como uma mistura racêmica ou diastereomérica. Um versado na técnica também reconhecerá que existem muitos métodos conhecidos na técnica para a separação de isômeros para obter isômeros estereoenriquecidos ou estereopuros desses compostos, incluindo, mas não limitados a HPLC, HPLC quiral, cristalização fracionada de sais diastereoméricos, resolução enzimática cinética (por exemplo, por lipases ou esterases fúngicas, bacterianas ou derivadas de animais), e formação de derivados diastereoméricos covalentes usando um reagente enriquecido enantiomericamente.

[00161] Em certas modalidades, os compostos da presente invenção de fórmula II são geralmente preparados de acordo com o Esquema II apresentado abaixo.

[00162] Um versado na técnica reconhecerá que vários grupos funcionais presentes em compostos da invenção, tais como grupos alifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldeídos, halogênios e nitrilas, podem ser interconvertidos por técnicas bem conhecidas na técnica, incluindo, mas não se limitando à redução, oxidação, esterificação, hidrólise, oxidação parcial, redução parcial, halogenação, desidratação, hidratação parcial e hidratação. Ver, por exemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuja totalidade é aqui incorporada a título de referência. Tais interconversões podem requerer uma ou mais das técnicas mencionadas acima, e certos métodos para sintetizar compostos da invenção são descritos abaixo na Exemplificação.

5. Usos, formulação e administração e composições farmaceuticamente aceitáveis

[00163] De acordo com outra modalidade, a invenção provê uma composição compreendendo um composto desta invenção ou um sal, éster ou sal de éster farmaceuticamente aceitável, e um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. A quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que é eficaz para inibir ACC de forma mensurável, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, a quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que é eficaz para inibir ACC de forma mensurável, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração a um paciente com necessidade de tal composição. Em algumas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração oral a um paciente.

[00164] O termo “paciente”, como usado aqui, significa um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um humano.

[00165] O termo “carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável” refere-se a um carreador, adjuvante ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Carreadores adjuvantes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados a trocadores iônicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina sérica humana, substâncias tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas glicerídicas parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sódio, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietilenoglicol e gordura de lã.

[00166] Um “derivado farmaceuticamente aceitável” significa qualquer sal não tóxico, éster, sal de um éster ou outro derivado de um composto desta invenção que, após administração a um recipiente, é capaz de prover, direta ou indiretamente, um composto desta invenção ou um metabólito inibitoriamente ativo ou um resíduo do mesmo.

[00167] Como aqui usado, o termo “metabólito inibitoriamente ativo ou resíduo do mesmo” significa que um metabólito ou resíduo do mesmo é também um inibidor de ACC.

[00168] As composições da presente invenção podem ser administradas por via oral, parenteral, por pulverização de inalação, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou através de um reservatório implantado. O termo “parenteral”, como aqui usado, inclui técnicas de injeção ou infusão

subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana. Preferivelmente, as composições são administradas por via oral, intraperitoneal ou intravenosa. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como solvente ou meio de suspensão.

[00169] Para esse fim, qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, tais como o ácido oleico e seus derivados de glicerídeos, são úteis na preparação de injetáveis, assim como os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente nas suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetilcelulose ou agentes dispersantes similares que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou intensificadores de biodisponibilidade que são comumente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras farmaceuticamente aceitáveis, podem também ser usados para os fins de formulação.

[00170] As composições farmaceuticamente aceitáveis da presente

invenção podem ser administradas por via oral em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não se limitando a cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os carreadores comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral na forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando são necessárias suspensões aquosas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com emulsificantes e agentes de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes podem também ser adicionados.

[00171] Alternativamente, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados misturando o agente com um excipiente não irritante adequado que seja sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal e que, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietilenoglicóis.

[00172] As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem também ser administradas por via tópica, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são facilmente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

[00173] A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser efetuada em uma formulação de supositório retal (ver acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastros topicamente transdérmicos também podem ser usados.

[00174] Para aplicações tópicas, as composições farmaceuticamente aceitáveis providas podem ser formuladas em uma pomada adequada

contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores. Os carreadores para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitados a óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, composto polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmaceuticamente aceitáveis providas podem ser formuladas em uma loção ou um creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Os carreadores adequados incluem, mas não estão limitados a óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de ésteres de cetílicos, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[00175] Para uso oftálmico, as composições farmaceuticamente aceitáveis providas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril isotônica de pH ajustado ou preferivelmente, como soluções em solução salina estéril isotônica de pH ajustado, com ou sem um conservante tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmaceuticamente aceitáveis podem ser formuladas em uma pomada tal como petrolato.

[00176] Composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem também ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica da formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, utilizando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes convencionais de solubilização ou dispersão.

[00177] Mais preferivelmente, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são formuladas para administração oral. Tais formulações podem ser administradas com ou sem alimentos. Em algumas

modalidades, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são administradas sem alimentos. Em outras modalidades, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são administradas com alimentos.

[00178] A quantidade de compostos da presente invenção que podem ser combinados com os materiais carreadores para produzir uma composição em uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado, do modo particular de administração. Preferivelmente, as composições providas devem ser formuladas de modo que uma dosagem entre 0,01 e 100 mg/kg de peso corporal/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente que receba essas composições.

[00179] Também deve ser entendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico utilizado, a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, e o julgamento do médico assistente e a gravidade da doença particular a ser tratada. A quantidade de um composto da presente invenção na composição também dependerá do composto particular na composição.

Usos de compostos e composições dos mesmos

Usos farmacêuticos

[00180] Acetil-CoA carboxilase (ACC) catalisa a carboxilação dependente de ATP de acetil-CoA para formar malonil-CoA. Essa reação, que ocorre em duas semi-reações, uma reação de biotina carboxilase (BC) e uma reação de carboxiltransferase (CT), é a primeira etapa comprometida na biossíntese de ácidos graxos (FA) e é a reação limitante da velocidade da via. Além de seu papel como substrato na biossíntese de FA, a malonil-CoA, o produto da reação catalisada por ACC, também desempenha um importante papel regulador no controle da captação de FA mitocondrial através da

inibição alostérica da carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I), enzima que catalisa a primeira etapa comprometida na oxidação de FA mitocondrial. A malonil-CoA, portanto, é um sinal metabólico chave para o controle da produção e utilização de FA em resposta a mudanças na dieta e necessidades nutricionais alteradas em animais, por exemplo, durante o exercício e, portanto, desempenha um papel fundamental no controle da mudança entre utilização de carboidratos e gordura no fígado e músculo esquelético [Harwood, 2005].

[00181] Em mamíferos, a ACC existe como duas isoenzimas específicas do tecido, ACC1, que está presente nos tecidos lipogênicos (fígado, tecido adiposo) e ACC2, que está presente nos tecidos oxidativos (fígado, coração, músculo esquelético). ACC1 e ACC2 são codificadas por genes separados, exibem distribuições celulares distintas e compartilham 75% da identidade da sequência de aminoácidos geral, exceto por uma extensão no N-terminal da ACC2 que direciona a ACC2 para a membrana mitocondrial. A ACC1, que não tem essa sequência de alvejamento, está localizada no citoplasma. No coração e músculo esquelético, que têm uma capacidade limitada para sintetizar ácidos graxos, a malonil-CoA formada por ACC2 funciona para regular a oxidação de FA. No fígado, a malonil-CoA formada no citoplasma através das ações da ACC1 é utilizada para a síntese e alongamento de FA levando à formação de triglicerídeos e produção de VLDL, enquanto a malonil-CoA formada na superfície mitocondrial por ACC2 age para regular a oxidação de FA [Tong and Harwood, *J. Cellular Biochem*. 99: 1476, 2006]. Essa compartimentalização da malonil-CoA resulta de uma combinação de proximidade de síntese [Abu-Elheiga *et al.,* PNAS (USA) 102: 12011, 2005] e a ação rápida da malonil-CoA descarboxilase [Cheng *et al., J. Med. Chem*. 49:1517, 2006].

[00182] A inibição simultânea das atividades enzimáticas de ACC1 e ACC2 oferece a capacidade de inibir a produção de FA de novo em tecidos

lipogênicos (por exemplo, fígado e tecido adiposo) e, ao mesmo tempo, estimular a oxidação de FA em tecidos oxidativos (por exemplo, fígado e músculo esquelético) e, portanto, oferece uma modalidade atrativa para afetar favoravelmente, de maneira combinada, uma multiplicidade de fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, diabetes, resistência à insulina e síndrome metabólica.

[00183] Várias linhas de evidência apoiam fortemente o conceito de inibição direta da atividade da ACC como um importante alvo terapêutico para o tratamento da obesidade, diabetes, resistência à insulina e síndrome metabólica.

[00184] Abu-Elheiga *et al.* [*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 100:10207-10212, 2003] demonstraram que camundongos knockout ACC2 exibiram redução de malonil-CoA no músculo esquelético e cardíaco, aumento da oxidação muscular de FA, redução da gordura hepática, redução da gordura corporal total, aumento da proteína de desacoplamento do músculo esquelético-3 (UCP3) que é indicativo de aumento no gasto de energia, redução do peso corporal, redução de FAs plasmáticos livres, redução de glicose plasmática e redução de glicogênio tecidual, e são protegidos de diabetes e obesidade induzidos por dieta.

[00185] Savage *et al.* [*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006], usando oligonucleotídeos antissentido ACC1 e ACC2, demonstraram estimulação da oxidação de FA em hepatócitos isolados de ratos e em ratos alimentados com dietas ricas em gordura e redução de triglicerídeos hepáticos, melhora na sensibilidade à insulina, reduções na produção de glicose hepática e aumento de mRNA da UCP1 em ratos alimentados com dietas ricas em gordura Esses efeitos foram maiores quando a expressão de tanto ACC1 quanto ACC2 foi suprimida do que quando a expressão de apenas ACC1 ou ACC2 foi suprimida.

[00186] Harwood *et al.* [J. *Biol. Chem*. 278: 37099, 2003]

demonstraram que o inibidor de ACC não seletivo para isoenzimas, CP-640186, que inibe igualmente ACC1 e ACC2 (IC_{50} = ~60 nM) isolado de rato, camundongo, macaco e humano sem inibir piruvato carboxilase ou propionil-CoA carboxilase, reduziu a síntese de FA, síntese e secreção de triglicerídeos em células Hep-G2 sem afetar a síntese de colesterol e reduziu a secreção de apoB sem afetar a secreção de apoA1. O CP-640186 também estimulou a oxidação de FA em células C2C12 e em cortes de músculo de rato e aumentou a atividade de CPT-I em células Hep-G2. Em animais experimentais, o CP-640186 reduziu de forma aguda a concentração de malonil-CoA em tecidos lipogênicos e oxidativos no estado alimentado e em jejum, reduziu a síntese de FA no fígado e no tecido adiposo e aumentou a oxidação de FA no corpo inteiro. Em ratos alimentados com sacarose tratados com CP-640186 por três semanas, CP-640186 reduziu os triglicerídeos do fígado, músculo e tecido adiposo de modo dependente de tempo e dose, reduziu o peso corporal devido à redução seletiva de gordura sem reduzir a massa magra, reduziu os níveis de leptina, reduziu a hiperinsulinemia produzida pela dieta rica em sacarose sem alterar os níveis de glicose no plasma e melhorou a sensibilidade à insulina.

[00187] Saha *et al.* [*Diabetes* 55:A288, 2006] demonstraram a estimulação da sensibilidade à insulina no tecido muscular de rato resistente à insulina por CP-640186 em 30 min da administração do composto, e estudos por Furler *et al.* [*Diabete*s 55:A333, 2006] usaram a análise de traçador duplo para mostrar que o tratamento agudo (46 min) de ratos com CP-640186 estimulou a depuração de FA sem diminuir a depuração da glicose.

[00188] O ACC é a enzima limitadora da velocidade na síntese de ácidos graxos e seu produto, malonil CoA, serve como importante regulador da oxidação de ácidos graxos. Assim, os inibidores de ACC reduzem a síntese lipídica *de novo* e promovem a oxidação da gordura existente. Esse efeito duplo no metabolismo dos lipídios aumenta a possibilidade de os inibidores

de ACC serem substancialmente mais eficazes na redução do excesso de gordura do que outros mecanismos. Além disso, os inibidores de ACC afetarão a sensibilidade à insulina, os triglicerídeos plasmáticos e teciduais, e a glicose plasmática em jejum como consequência da redução da massa gorda específica do tecido e do corpo inteiro, sem a necessidade de polifarmácia.

[00189] Os inibidores de ACC só precisam acessar o fígado e o músculo no compartimento periférico. Evitar o SNC abordará muitos dos efeitos colaterais associados aos programas de obesidade em estágio avançado que têm como alvo os receptores do SNC. Também se espera que os inibidores de ACC tenham perfis de segurança superiores aos agentes de doenças metabólicas existentes. Por exemplo, é improvável que um inibidor de ACC precipite hipoglicemia com risco de vida, como é frequentemente observado com miméticos de insulina, secretagogos de insulina e inibidores de degradação de insulina. Além disso, como os inibidores de ACC reduzirão a massa gorda de todo o corpo, eles serão superiores às glitazonas que aumentam a massa gorda de todo o corpo como parte de seu mecanismo de ação.

[00190] Um agente de ação periférica que causa perda significativa de peso e melhora outros desfechos metabólicos se encaixa bem nos requisitos da FDA dos EUA para a aprovação de um novo agente de obesidade. No entanto, se uma aprovação para a obesidade continua a ser um desafio em 5 a 7 anos, os inibidores de ACC podem ser aprovados para hiperlipidemia combinada familiar e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Atualmente não existem inibidores de ACC comercializados, portanto um inibidor de ACC não seletivo para isoenzimas representaria uma terapia de primeira classe para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica.

[00191] A atividade de um composto provido como um inibidor de ACC ou tratamento para obesidade ou síndrome metabólica pode ser ensaiada *in vitro* ou *in vivo*. Uma avaliação *in vivo* da eficácia dos compostos da

invenção pode ser feita usando um modelo animal de obesidade ou síndrome metabólica, por exemplo, um modelo roedor ou primata. Os ensaios com base em células podem ser realizados usando, por exemplo, uma linhagem celular isolada de um tecido que expressa ACC. Adicionalmente, ensaios bioquímicos ou com base em mecanismos, por exemplo, ensaios de transcrição usando uma proteína purificada, Northern blot, RT-PCR, etc., podem ser realizados. Ensaios *in vitro* incluem ensaios que determinam a morfologia celular, a expressão da proteína e/ou a citotoxicidade, atividade inibidora da enzima e/ou as subsequentes consequências funcionais do tratamento de células com os compostos da invenção. Ensaios alternativos *in vitro* quantificam a capacidade do inibidor de se ligar a moléculas de proteína ou de ácido nucleico dentro da célula. A ligação do inibidor pode ser medida por radiomarcação do inibidor antes da ligação, isolamento do complexo inibidor/molécula alvo e determinação da quantidade de ligação radiomarcada. Alternativamente, a ligação do inibidor pode ser determinada executando uma experiência de competição onde novos inibidores são incubados com proteínas purificadas ou ácidos nucleicos ligados a radioligantes conhecidos. As condições detalhadas para ensaiar um composto utilizado nesta invenção como um inibidor de ACC são apresentadas nos Exemplos abaixo. Os ensaios acima mencionados são exemplificativos e não pretendem limitar o escopo da invenção. O profissional versado pode reconhecer que podem ser feitas modificações aos ensaios convencionais para desenvolver ensaios equivalentes que obtêm o mesmo resultado.

[00192] Como aqui usado, os termos “tratamento”, “tratar” e “tratando” referem-se a reverter, aliviar, retardar o aparecimento ou inibir o progresso de uma doença ou distúrbio ou um ou mais sintomas dos mesmos, como aqui descrito. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após o desenvolvimento de um ou mais sintomas. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas.

Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo susceptível antes do início dos sintomas (por exemplo, em vista de um histórico de sintomas e/ou de fatores genéticos ou outros fatores de susceptibilidade). O tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para prevenir ou retardar sua recorrência.

[00193] Um composto provido ou composição do mesmo pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um distúrbio ou condição metabólica, câncer, uma infecção bacteriana, uma infecção fúngica, uma infecção parasítica (por exemplo, malária), uma doença autoimune, uma doença neurodegenerativa ou neurológica, esquizofrenia, um distúrbio relacionado ao osso, doença hepática ou um distúrbio cardíaco.

[00194] Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença associada a ACC (Tong *et al.* "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).

[00195] Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um distúrbio, uma doença ou condição metabólica. Em algumas modalidades, o distúrbio metabólico é obesidade, síndrome metabólica, diabetes ou distúrbios relacionados ao diabetes, incluindo diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependente de insulina, IDDM) e diabetes tipo 2 (diabetes mellitus não dependente de insulina, NIDDM), tolerância diminuída à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, complicações diabéticas, incluindo, mas não limitadas a aterosclerose, doença cardíaca coronária, derrame, doença vascular periférica, nefropatia, hipertensão, neuropatia e nefropatia;

comorbidades da obesidade incluindo, mas não limitadas a síndrome metabólica, dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina, diabetes (incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2), doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Em algumas modalidades, o distúrbio, a doença ou a condição metabólica é doença hepática gordurosa não alcoólica ou resistência à insulina hepática.

[00196] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um método de tratamento de um distúrbio, uma doença ou condição metabólica aqui descrita, compreendendo a administração de um composto da invenção em conjunto com um ou mais agentes farmacêuticos. Agentes farmacêuticos adequados que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem agentes antiobesidade (incluindo supressores de apetite), agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes redutores de lipídios e agentes anti-hipertensivos.

[00197] Agentes redutores de lipídios adequados que podem ser usados em conjunto com um composto provido ou composição do mesmo incluem, mas não se limitam a sequestrantes de ácido biliar, inibidores da HMG-CoA redutase, inibidores da HMG-CoA sintase, inibidores da absorção do colesterol, inibidores da acil coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT), inibidores da CETP, inibidores da esqualeno sintetase, agonistas do PPAR-alfa, moduladores do receptor FXR, moduladores do receptor LXR, inibidores de síntese de lipoproteínas, inibidores do sistema renina-angiotensina, agonistas parciais do PPAR-delta, inibidores da reabsorção de ácido biliar, agonistas do PPAR-gama, inibidores da síntese de triglicerídeos, inibidores do transporte de triglicerídeos microssomais, moduladores da transcrição, inibidores da esqualeno epoxidase, indutores do receptor da lipoproteína de baixa densidade, inibidores da agregação plaquetária, inibidores de 5-LO ou FLAP, niacina e crômio ligado a niacina.

[00198] Agentes anti-hipertensivos adequados que podem ser usados

em conjunto com um composto provido ou composição do mesmo incluem, mas não se limitam a diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), inibidores da endopeptidase neutra, antagonistas da endotelina, vasodilatadores, antagonistas do receptor da angiotensina II, bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inibidores da aldosterona, inibidores de receptores de mineralocorticoides, inibidores de renina e agentes de ligação a angiopoietina 2.

[00199] Agentes antidiabéticos adequados que podem ser usados em conjunto com um composto provido ou composição do mesmo incluem, mas não se limitam a outros inibidores da acetil-CoA carboxilase (ACC), inibidores da DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inibidores da DGAT-2, inibidores da monoacilglicerol O-aciltransferase, inibidores da PDE-10, ativadores da AMPK, sulfonilureias (por exemplo, aceto-hexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inibidores da alfa-amilase (por exemplo, tendamistate, treastatina, AL-3688), inibidores da alfa-glicosídeo hidrolase (por exemplo, acarbose), inibidores da alfa-glicosidase, por exemplo, adiposina, camiglibose, emiglitato, miglitol, voglibose, pradimicina-Q, sarbostatina), agonistas do PPAR-gama (por exemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas do PPAR-alfa/gama (por exemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (por exemplo, metformina, buformina), moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N,N-9924, TTP-054, inibidores de PTP-1B (trodusquemina, extrato de hirtiosal), inibidores de SIRT-1 (por exemplo, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inibidores de

DPP-IV (por exemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos da insulina, inibidores da oxidação de ácidos graxos, antagonistas A2, inibidores de JNK, ativadores da glicoquinase (por exemplo, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZ1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inibidores da glicogênio fosforilase (por exemplo, GSK1362885), agonistas do receptor VPAC2, inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores do receptor de glucagon, moduladores de GPR119 (por exemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas dos receptores TGR5 (GPBAR1) (por exemplo, INT777), agonistas de GPR40 (por exemplo, TAK-875), agonistas de GPR120, ativadores do receptor de ácido nicotínico (HM74A), inibidores de SGLT1 (por exemplo, GSK1614235), inibidores da enzima carnitina palmitoiltransferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores da aldose redutase, inibidores dos receptores mineralocorticoides, inibidores da TORC2, inibidores de CCR2, inibidores de CCR5, inibidores de PKC (por exemplo, PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gama), inibidores de sintetase de ácidos graxos, inibidores de serina palmitoiltransferase, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, inibidores de Kv1.3, inibidores da proteína 4 de ligação ao retinol, moduladores do receptor de glicocorticoides, inibidores do receptor de somatostatina (por exemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inibidores de PDHK2, inibidores de PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta e moduladores de RXR-alfa.

[00200] Agentes antiobesidade adequados incluem, mas não se limitam a inibidores de 11-beta hidroxiesteroide desidrogenase 1, inibidores de estearoil-CoA desaturase (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCKA, inibidores da recaptação de monoamina (por exemplo, sibutramina), agentes

simpatomiméticos, agonistas do receptor beta-3-adrenérgico, agonistas do receptor de dopamina (por exemplo, bromocriptina), hormônio estimulador de melanócitos e análogos dos mesmos, agonistas 5-HT_{2C} (por exemplo, lorcaserina/Belviq), antagonistas do hormônio concentrador da melanina, leptina, análogos da leptina, agonistas da leptina, antagonistas da galanina, inibidores da lipase (por exemplo, tetra-hidrolipstatina/Orlistate), agentes anoréticos (por exemplo, agonistas da bombesina), antagonistas de NPY (por exemplo, velneperit), PYY_{3-36} (e análogos do mesmo), moduladores de BRS3, antagonistas mistos do receptor opioide, agentes tireomiméticos, desidroepiandrosterona, agonistas ou antagonistas de glicocorticoides, antagonistas da orexina, agonistas de GLP-1, fatores neurotróficos ciliares (por exemplo, Axokine), inibidores da proteína relacionada a agouti humano (AGRP), antagonistas de H3 ou agonistas inversos, agonistas da neuromedina U, inibidores de MTP/ApoB (por exemplo, inibidores de MTP seletivos do intestino como dirlotapida, JTT130, Usistapida, SLX4090), inibidores de MetAp2 (por exemplo, ZGN-433), agentes com atividade moduladora mista em dois ou mais receptores de glucagon, GIP e GLP1 (por exemplo, MAR-701, ZP2929), inibidores da recaptação de norepinefrina, antagonistas opioides (por exemplo, naltrexona), antagonistas do receptor CB1 ou agonistas inversos, agonistas ou antagonistas da grelina, oxintomodulina e análogos da mesma, inibidores da captação de monoaminas (por exemplo, tesofensina) e agentes de combinação (por exemplo, bupropiona + zonisamida (Empatic), pramlintide mais metreleptina, bupropiona mais naltrexona (Contrave), fentermina mais topiramato (Qsymia).

[00201] Em algumas modalidades, os agentes antiobesidade usados em combinação com um composto provido ou composição do mesmo são selecionados a partir de inibidores de MTP seletivos do intestino (por exemplo, dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de 5-HT_{2C} (por exemplo, lorcaserina/Belviq), agonistas de

MCR4, inibidores de lipase (por exemplo, Cetilistate), PYY_{3-36} (incluindo análogos e análogos PEGuilados do mesmo), antagonistas opioides (por exemplo, naltrexona), oleoil estrona, obinepitida, pramlintide, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistate, AOD-9604 e sibutramina.

[00202] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença associada a LKB1 ou Kras. Em algumas modalidades, a doença associada a LKB1 ou Kras é selecionada a partir de carcinoma hepatocelular, cânceres mutantes de LKB1, cânceres de perda de heterozigosidade (LOH) por LKB1, cânceres mutantes de Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), doença de Cowden (CD) e esclerose tuberosa (TS) (Makowski *et al.* "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). Em algumas modalidades, a doença associada a LKB1 ou Kras é um tumor pulmonar positivo para Kras/deficiente em LKB1.

[00203] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um câncer ou inibir o crescimento de ou induzir apoptose em células cancerosas (Wang *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers *et al.* "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 8180-8187; Brusselmans *et al.* "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of

Prostate Cancer Cells" Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725; Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairns *et al.* "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna *et al.* "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51).

[00204] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um melanoma. Em algumas modalidades, o melanoma é aquele que tem uma via MAPK ativada (Petti *et al.* "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

[00205] Um composto provido tem utilidade especial no câncer de mama triplo negativo, já que a proteína supressora de tumor BRCA1 se liga e estabiliza a forma inativa de ACC, regulando positivamente assim a síntese de novo de lipídios, resultando na proliferação de células cancerosas Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163.

[00206] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um lipossarcoma. Demonstrou-se que os lipossarcomas dependem da síntese de ácidos graxos de cadeia longa *de novo* para o crescimento, e a inibição de ACC pelo sorafeno A inibiu a lipogênese, bem como o crescimento de células tumorais (Olsen *et al.* "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

[00207] Em algumas modalidades, um composto ou composição

provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença hepática. Em algumas modalidades, a doença hepática é selecionada a partir de hepatite C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia combinada familiar e esteato-hepatite não alcoólica (NASH), câncer de fígado, colangiocarcinoma, angiossarcoma, hemangiossarcoma e colestase intra-hepática familiar progressiva.

[00208] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma infecção bacteriana ou inibir o crescimento de bactérias.

[00209] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma infecção fúngica ou inibir o crescimento de células fúngicas (Shen *et al.* "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" Molecular Cell (2004) 16, 881-891).

[00210] Em algumas modalidades, um composto provido inibe uma ou mais espécies de fungos a uma MIC de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos um de C. *albicans*, C. *krusei*, e C. *parapsilosis* a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos um de C. *albicans*, C. *krusei*, e C. *parapsilosis* a uma concentração de 1 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos dois de C. *albicans*, C. *krusei*, e C.

parapsilosis a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos dois de C. *albicans*, C. *krusei*, e C. *parapsilosis* a uma concentração de 1 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe cada um de C. *albicans*, C. *krusei*, e C. *parapsilosis* a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe cada um de C. *albicans*, C. *krusei*, e C. *parapsilosis* a uma concentração de 1 μg/mL.

[00211] Em algumas modalidades, um composto provido inibe pelo menos um de Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto provido inibe pelo menos um de Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 1 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos dois de Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos dois de Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 1 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos três de Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 2 μg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos três de

Botrtyis *cinerea*, Collectotrichum *graminicola*, Diplodia *maydis*, Fusarium *moniliforme*, Fusarium *virguliforme*, Phytophthora *capsici*, Rhizoctonia *solani*, e Septoria a uma concentração de 1 μg/mL ou menos.

[00212] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma infecção bacteriana (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

[00213] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma infecção viral (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). Em algumas modalidades, a infecção viral é Hepatite C.

[00214] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença neurológica (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419).

[00215] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de uma infecção parasitária ou inibir o crescimento de parasitas (por exemplo, malária e toxoplasma: Gornicki *et al.* "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther *et al.* "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited

by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392).

[00216] Em algumas modalidades, um composto ou composição provido, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a gravidade de um distúrbio cardíaco. Em algumas modalidades, o distúrbio cardíaco é hipertrofia cardíaca. Em algumas modalidades, o distúrbio cardíaco é tratado ou a sua gravidade diminuída pelo mecanismo cardioprotetor resultante do aumento da oxidação de ácidos graxos via inibição de ACC (Kolwicz *et al*. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

[00217] Em certas modalidades, um composto provido ou composição, de acordo com o método da presente invenção, pode ser usado como herbicidas. Em algumas modalidades, a presente invenção provê um método para inibir o crescimento ou a viabilidade de plantas compreendendo o tratamento de plantas com compostos da presente invenção. Em algumas modalidades da presente invenção, um composto provido ou composição pode ser usado para inibir o crescimento ou a viabilidade de plantas inibindo a ACC. Em algumas modalidades, o método da presente invenção compreende o uso de um composto provido ou composição para inibir a produção de ácidos graxos ou aumentar a oxidação de ácidos graxos em plantas.

[00218] A quantidade exata necessária variará de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e estado geral do sujeito, da gravidade da infecção, do agente particular, do seu modo de administração e similares. Um composto provido ou composição da invenção é preferivelmente formulado em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de dosagem

unitária", como aqui usada, refere-se a uma unidade de agente fisicamente discreta apropriada para o paciente a ser tratado. Será entendido, no entanto, que o uso diário total de um composto provido ou composição da presente invenção será decidido pelo médico assistente dentro do escopo do julgamento médico sólido. O nível de dose eficaz específico para qualquer paciente ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo o distúrbio a ser tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico utilizado; a composição específica utilizada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico utilizado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico utilizado, e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00219] Uma composição farmaceuticamente aceitável desta invenção pode ser administrada a humanos e outros animais por via oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, pomadas ou gotas), bucal, como uma pulverização oral ou nasal ou similares, dependendo da gravidade da infecção a ser tratada. Em certas modalidades, um composto provido da invenção pode ser administrado por via oral ou parenteral a níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[00220] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não estão limitadas a emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico,

benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleo de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, mamona e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e misturas dos mesmos. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes.

[00221] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como o ácido oleico são usados na preparação de injetáveis.

[00222] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactérias ou incorporando agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

[00223] De modo a prolongar o efeito de um composto provido, é frequentemente desejável retardar a absorção de um composto da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser conseguido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do composto depende então da sua taxa de

dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto administrada parenteralmente é conseguida dissolvendo ou suspendendo um composto em um veículo oleoso. Formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes microencapsuladas de um composto em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de composto para polímero e da natureza do polímero particular utilizado, a taxa de liberação do composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas por captura de um composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

[00224] As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando os compostos desta invenção com excipientes ou carreadores não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera para supositórios que são sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos à temperatura corporal e, portanto, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

[00225] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou carreador inerte, farmaceuticamente aceitável, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia, c) umectantes, tais como glicerol, d) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardantes de solução tais

como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulim e argila de bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

[00226] Composições sólidas de um tipo similar podem também ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições embutidas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem também ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares.

[00227] Um composto provido pode também estar em forma microencapsulada com um ou mais excipientes como notado acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo

menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais além dos diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimidos e outros auxiliares de formação de comprimidos tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições embutidas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00228] Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários, conforme possa ser necessário. Formulação oftálmica, gotas auriculares e gotas oculares são também contempladas como estando dentro do escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastros transdérmicos, que têm a vantagem adicional de prover dispensação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou dispensando o composto no meio adequado. Os intensificadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada provendo uma membrana de controle de taxa ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

[00229] De acordo com uma modalidade, a invenção refere-se a um método para inibir ACC em uma amostra biológica compreendendo a etapa de contatar a dita amostra biológica com um composto provido ou uma

composição compreendendo o dito composto.

[00230] Em certas modalidades, a invenção refere-se a um método para modular os níveis de ácidos graxos em uma amostra biológica compreendendo a etapa de contactar a dita amostra biológica com um composto provido ou uma composição compreendendo o dito composto.

[00231] O termo “amostra biológica”, como usado aqui, inclui, sem limitação, culturas de células ou extratos das mesmas; material de biópsia obtido de um mamífero ou extratos do mesmo; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

[00232] A inibição de enzimas em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos que são conhecidas dos versados na técnica. Exemplos de tais propósitos incluem, mas não estão limitados a ensaios biológicos, estudos de expressão gênica e identificação de alvo biológico.

[00233] Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método para inibir ACC em um paciente, compreendendo a etapa de administrar um composto provido ou uma composição compreendendo o dito composto ao dito paciente.

[00234] De acordo com uma outra modalidade, a invenção refere-se a um método para inibir a produção de ácidos graxos, estimular a oxidação de ácidos graxos ou ambos, em um paciente, compreendendo a etapa de administrar um composto provido ou uma composição compreendendo o dito composto ao dito paciente. De acordo com certas modalidades, a invenção refere-se a um método para inibir a produção de ácidos graxos, estimular a oxidação de ácidos graxos ou ambos, em um paciente, levando à diminuição da obesidade ou ao alívio dos sintomas de síndrome metabólica, compreendendo a etapa de administrar um composto provido ou uma composição compreendendo o dito composto ao dito paciente. Em outras modalidades, a presente invenção provê um método para tratar um distúrbio mediado por ACC, em um paciente em necessidade do mesmo,

compreendendo a etapa de administrar um composto provido ou composição farmaceuticamente aceitável do mesmo ao dito paciente. Tais distúrbios são descritos em detalhe aqui.

[00235] Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo pode ser usado em um método para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico. Em certas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo pode ser usada para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico em um mamífero. Em certas modalidades, o mamífero é um paciente humano. Em certas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo pode ser usada para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico em um paciente humano.

[00236] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um método para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico, compreendendo a administração de um composto provido ou composição do mesmo a um paciente com obesidade ou outro distúrbio metabólico. Em certas modalidades, o método para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico compreende a administração de um composto provido ou composição do mesmo a um mamífero. Em certas modalidades, o mamífero é um humano. Em algumas modalidades, o distúrbio metabólico é dislipidemia ou hiperlipidemia. Em algumas modalidades, a obesidade é um sintoma da síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen ou síndrome de MOMO. Em algumas modalidades, a obesidade é um efeito colateral da administração de outra medicação, incluindo, mas não limitada a insulina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, antipsicóticos, antidepressivos, esteroides, anticonvulsivantes (incluindo fenitoína e valproato), pizotifeno ou contraceptivos hormonais.

[00237] Em certas modalidades, a presente invenção provê um método para tratar câncer ou outro distúrbio proliferativo, compreendendo a administração de um composto provido ou composição do mesmo a um

paciente com câncer ou outro distúrbio proliferativo. Em certas modalidades, o método para tratar câncer ou outro distúrbio proliferativo compreende a administração de um composto provido ou composição do mesmo a um mamífero. Em certas modalidades, o mamífero é um humano.

[00238] Como usado aqui, os termos “inibição do câncer” e “inibição da proliferação de células cancerosas” referem-se à inibição do crescimento, divisão, maturação ou viabilidade de células cancerosas, e/ou causar a morte de células cancerosas, individualmente ou em conjunto com outras células cancerosas, por citotoxicidade, depleção de nutrientes ou pela indução de apoptose.

[00239] Exemplos de tecidos contendo células cancerosas cuja proliferação é inibida pelo um composto provido ou composição do mesmo aqui descrito e contra as quais os métodos aqui descritos são úteis incluem, mas não estão limitados a mama, próstata, cérebro, sangue, medula óssea, fígado, pâncreas, pele, rim, cólon, ovário, pulmão, testículo, pênis, tireoide, paratireoide, hipófise, timo, retina, úvea, conjuntiva, baço, cabeça, pescoço, traqueia, vesícula biliar, reto, glândula salivar, glândula suprarrenal, garganta, esôfago, gânglios linfáticos, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, músculo, coração e estômago.

[00240] Em algumas modalidades, o câncer tratado por um composto provido ou composição do mesmo é um melanoma, lipossarcoma, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, leucemia, câncer de rim, câncer esofágico, câncer cerebral, linfoma ou câncer de cólon. Em certas modalidades, o câncer é um linfoma de efusão primária (PEL). Em certas modalidades preferidas, o câncer a ser tratado por um composto provido ou composição do mesmo é um que tem uma via MAPK ativada. Em algumas modalidades, o câncer que tem uma via MAPK ativada é um melanoma. Em certas modalidades preferidas, o câncer tratado por um composto provido ou composição do mesmo é um associado à mutação BRCA1. Em uma

modalidade especialmente preferida, o câncer tratado por um composto provido ou composição do mesmo é um câncer de mama triplo negativo.

[00241] Em certas modalidades, as doenças que podem ser tratadas por um composto provido ou composição do mesmo são distúrbios neurológicos. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico é Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, epilepsia, isquemia, Comprometimento da Memória Associada à Idade, Comprometimento Cognitivo Leve, Ataxia de Friedreich, epilepsia deficiente de GLUT1, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mendenhall, demência por enxerto de desvio da artéria coronária, perda de memória induzida por anestesia, esclerose lateral amiotrófica, glioma ou doença de Huntington.

[00242] Em certas modalidades, a doença que pode ser tratada por um composto provido ou composição do mesmo é uma doença infecciosa. Em algumas modalidades, a doença infecciosa é uma infecção viral. Em algumas modalidades, a infecção viral é infecção por citomegalovírus ou infecção por influenza. Em algumas modalidades, a doença infecciosa é uma infecção fúngica. Em algumas modalidades, a doença infecciosa é uma infecção bacteriana.

[00243] Dependendo da condição ou doença particular a ser tratada, agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar essa condição, podem ser administrados em combinação com um composto provido ou composição do mesmo. Como aqui usado, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença ou condição particular são conhecidos como “apropriados para a doença ou condição a ser tratada”.

[00244] Em certas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é administrado em combinação com um ou mais agentes antifúngicos (antimicóticos) adicionais para o tratamento de uma infecção fúngica. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes antifúngicos

(antimicóticos) adicionais são selecionados a partir de antifúngicos de polieno (incluindo, mas não limitados a anfotericina B (como desoxicolato de anfotericina B, complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B lipossomal), candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina e rimocidina), antifúngicos azólicos (incluindo, mas não limitados a abafungina, albaconazol, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, efinaconazol, epoxiconazol, fenticonazol, fluconazol, isavuconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol e voriconazol), alilaminas (incluindo, mas não limitadas a amorolfina, butenafina, naftifina e terbinafina), equinocandinas (incluindo, mas não limitadas a anidulafungina, caspofungina e micafungina), ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilênico e cristal violeta.

[00245] Em certas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é administrado em combinação com outro inibidor de ACC ou agente antiobesidade. Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é administrado em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Tais agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a agentes tais como orlistate (Xenical), estimulantes do SNC, Qsymia ou Belviq.

[00246] Em certas modalidades, um composto provido ou uma composição do mesmo é administrado em combinação com outro agente anticancerígeno, citotoxina ou agente quimioterápico, a um paciente em necessidade do mesmo.

[00247] Em certas modalidades, os agentes anticancerígenos ou quimioterápicos usados em combinação com um composto provido ou composição do mesmo incluem, mas não estão limitados a metformina, fenformina, buformina, imatinibe, nilotinibe, gefitinibe, sunitinibe,

carfilzomibe, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluoruracila, gencitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etoposídeo, teniposido, tafluposídeo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, amsacrina, actinomicina, doxorrubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirrubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalano, bussulfano, capecitabina, pemetrexede, epotilonas, ácido 13-cis-Retinoico, 2-CdA, 2- Clorodesoxiadenosina, 5-Azacitidina, 5-Fluorouracila, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxane, Accutane ®, Actinomicina-D, Adriamycin ®, Adrucil ®, Afinitor ®, Agrylin ®, Ala-Cort ®, Aldesleucina, Alemtuzumabe, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ ®, Alkeran ®, ácido all-trans-retinoico, Interferon alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron ®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp ®, Aredia ®, Arimidex ®, Aromasin ®, Arranon ®, Trióxido de arsênico, Arzerra™, Asparaginase, ATRA, Avastin ®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumabe, Bexaroteno, BEXXAR ®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane ®, Bleomicina, Bortezomibe, Bussulfano, Busulfex ®, C225, leucovorina cálcica, Campath ®, Camptosar ®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac ™, Carboplatina, Carmustina, pastilha de Carmustina, Casodex ®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine ®, Cetuximabe, Clorambucil, Fator Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen ®, CPT-11, Cytadren ®, Cytosar-U ®, Cytoxan ®, Dacarbazina, Dacogen, Dactinomicina, Darbepoetina Alfa, Dasatinibe, Daunomicina, Cloridrato de Daunorrubicina, Daunorrubicina Lipossomal, DaunoXome ®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef ®, Deltasone ®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt ™, Dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de sódio de dexametasona, dexasona, dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel,

Doxil ®, Doxorrubicina, Doxorrubicina Lipossomal, Droxia ™, DTIC, DTIC-Dome ®, Duralone ®, Efudex ®, Eligard ™, Ellence ™, Eloxatin ™, Elspar ®, Emcyt ®, Epirrubicina, Epoetin Alfa, Erbitux, Erlotinibe, Erwinia L-asparaginase, Estramustina, Etiol, Etopophos ®, Etoposídeo, Fosfato de Etoposídeo, Eulexin ®, Everolimus, Evista ®, Exemestano, Fareston ®, Faslodex ®, Femara ®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara ®, Fludarabina, Fluoroplex ®, Fluorouracila, Fluorouracila (creme), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folínico, FUDR ®, Fulvestrante, G-CSF, Gefitinibe, Gemcitabina, Gemtuzumabe, ozogamicina, Gemzar Gleevec ™, Gliadel ® Wafer, GM-CSF, Goserelina, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos, Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos Granulócitos, Halotestin ®, Herceptin ®, Hexadrol, Hexalen ®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin ®, Hydrea ®, Hydrocort Acetate ®, Hidrocortisona, Fosfato Sódico de Hidrocortisona, Succinato Sódico de Hidrocortisona, Fosfato de Hidrocortisona, Hidroxiureia, Ibritumomabe, Ibritumomabe, Tiuxetan, Idamycin ®, Idarubicin Ifex ®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de imatinibe, Imidazol Carboxamida, Interferon alfa, Interferon Alfa-2b (Conjugado PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intron A® (interferon alfa-2b), Iressa ®, Irinotecano, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra ™, Kidrolase ®, Lanacort ®, Lapatinibe, L-asparaginase, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, Leukine ™, Leuprolida, Leurocristina, Leustatin ™, Ara-C Lipossomal, Liquid Pred ®, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolisina, Lupron ®, Lupron Depot ®, Matulane ®, Maxidex, Mecloretamina, Cloridrato de Mecloretamina, Medralone ®, Medrol ®, Megace ®, Megestrol, Acetato de Megestrol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex ™, Metotrexato, Metotrexato de Sódio, Metilprednisolona, Meticorten ®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol ®, MTC, MTX, Mustargen ®, Mustina, Mutamycin ®, Myleran ®, Mylocel ™, Mylotarg ®, Navelbine ®, Nelarabina, Neosar ®, Neulasta ™, Neumega ®, Neupogen ®,

Nexavar ®, Nilandron ®, Nilotinibe, Nilutamida, Nipent ®, Mostarda nitrogenada, Novaldex ®, Novantrone ®, Nplate, Octreotida, Acetato de Octreotida, Ofatumumabe, Oncospar ®, Oncovin ®, Ontak ®, Onxal ™, oprelvecina, Orapred ®, Orasone ®, Oxaliplatina, Paclitaxel, Paclitaxel ligado a proteína, Pamidronato, Panitumumabe, Panretin ®, Paraplatin ®, Pazopanibe, Pediapred ®, Interferon PEG, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEG-INTRON ™, PEG-L-asparaginase, PEMETREXED, Pentostatina, Mostarda de fenilalanina, Platinol ®, Platinol-AQ ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone ®, Procarbazina, PROCRIT ®, Proleukin ®, Prolifeprospano 20 com implante de carmustina, Purinethol ®, Raloxifeno, Revlimid ®, Rheumatrex ®, Rituxan ®, Rituximabe, Roferon-A ® (Interferon Alfa-2a), Romiplostim, Rubex ®, Cloridrato de Rubidomicina, Sandostatin ®, Sandostatin LAR ®, Sargramostim, Solu-Cortef ®, Solu-Medrol ®, Sorafenibe, SPRYCEL ™, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinibe, Sutent ®, Tamoxifeno, Tarceva ®, Targretin ®, Tasigna ®, Taxol ®, Taxotere ®, Temodar ®, Temozolomida, Temsirolimus, Teniposido, TESPA, Talidomida, Thalomid ®, TheraCys ®, Tioguanina, Thioguanine Tabloid ®, Tiofosfamida, Thioplex ®, Thiotepa, TICE ®, Toposar ®, Topotecano, Toremifeno, Torisel ®, Tositumomabe, Trastuzumabe, Treanda ®, Tretinoína, Trexall ™, Trisenox ®, TSPA, TYKERB ®, VCR, Vectibix ™, Velban ®, Velcade ®, VePesid ®, Vesanoid ®, Viadur ™, Vidaza ®, Vinblastina, Sulfato de Vinblastina, Vincasar Pfs ®, Vincristina, Vinorelbina, Tartarato de Vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon ®, Xeloda ®, Zanosar ®, Zevalin ™, Zinecard ®, Zoladex ®, ácido zoledrônico, Zolinza, Zometa ® ou combinações de qualquer um dos acima.

[00248] Em certas modalidades, um composto provido pode ser administrado em conjunto com uma biguanida selecionada a partir de metformina, fenformina ou buformina, a um paciente em necessidade da mesma. Em certas modalidades, o paciente a quem se administra uma

combinação de um composto provido e uma biguanida sofre de um câncer, obesidade, uma doença hepática, diabetes ou dois ou mais dos acima.

[00249] Em certas modalidades, uma combinação de 2 ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada em conjunto com um composto provido. Em certas modalidades, uma combinação de 3 ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada com um composto provido.

[00250] Outros exemplos de agentes com que os inibidores desta invenção podem também ser combinados incluem, sem limitação: vitaminas e suplementos nutricionais, vacinas contra o câncer, tratamentos para neutropenia (por exemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamentos para trombocitopenia (por exemplo, transfusão sanguínea, eritropoietina), inibidores da PI3 quinase (PI3K), inibidores de MEK, ativadores de AMPK, inibidores de PCSK9, inibidores da protease do sítio 1 SREBP, inibidores da HMG-CoA-redutase, antieméticos (por exemplo, antagonistas do receptor 5-HT_3, antagonistas da dopamina, antagonistas do receptor NK1, antagonistas dos receptores de histamina, canabinoides, benzodiazepinas ou anticolinérgicos), tratamentos para doença de Alzheimer tais como Aricept® e Excelon®; tratamentos para doença de Parkinson, tais como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, tri-hexefendila e amantadina; agentes para o tratamento da Esclerose Múltipla (EM), como interferon beta (por exemplo, Avonex® e Rebif®), Copaxone®, e mitoxantrona; tratamentos para a asma, como albuterol e Singulair®; agentes para tratamento de esquizofrenia, tais como zyprexa, risperdal, seroquel e haloperidol; agentes anti-inflamatórios tais como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida e sulfasalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressores, tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferons, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina e sulfasalazina; fatores neurotróficos, como inibidores da acetilcolinesterase, inibidores de MAO,

interferons, anticonvulsivos, bloqueadores dos canais iônicos, riluzol e agentes antiparkinsonianos; agentes para tratamento de doença cardiovascular tais como beta-bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores do canal de cálcio e estatinas, fibratos, inibidores da absorção de colesterol, sequestrantes de ácido biliar, niacina e; agentes para tratamento de doença hepática, tais como corticosteroides, colestiramina, interferons e agentes antivirais; agentes para tratamento de distúrbios sanguíneos tais como corticosteroides, agentes antileucêmicos, e fatores de crescimento; agentes para tratamento de distúrbios de imunodeficiência, tais como gamaglobulina; e agentes antidiabéticos, tais como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureias (tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida) , inibidores da alfa-glucosidase (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos peptídicos inibitórios gástricos, inibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos da amilina (pramlintide) e insulina e análogos de insulina.

[00251] Em certas modalidades, um composto provido ou composição farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em combinação com agentes antissentido, um anticorpo monoclonal ou policlonal ou um siRNA terapêutico.

[00252] Esses agentes adicionais podem ser administrados separadamente a partir de um composto provido ou composição do mesmo, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, esses agentes podem fazer parte de uma única forma de dosagem, misturados com um composto provido em uma única composição. Se administrados como parte de um regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultaneamente, sequencialmente ou dentro de um período de

tempo um do outro, normalmente dentro de cinco horas um do outro.

[00253] Como aqui usado, o termo “combinação”, “combinado” e termos relacionados referem-se à administração simultânea ou sequencial de agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, um composto provido pode ser administrado com outro agente terapêutico simultaneamente ou sequencialmente em formas de dosagem unitária separadas ou em conjunto em uma única forma de dosagem unitária. Consequentemente, a presente invenção provê uma única forma de dosagem unitária que compreende um composto provido, um agente terapêutico adicional, e um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[00254] A quantidade de ambos, um composto provido e o agente terapêutico adicional (nas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito acima), que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do particular modo de administração. Preferivelmente, as composições desta invenção devem ser formuladas de modo que uma dosagem entre 0,01 e 100 mg/kg de peso corporal/dia de um composto provido possa ser administrada.

[00255] Nessas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, esse agente terapêutico adicional e um composto provido podem agir sinergicamente. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições será menor do que a necessária em uma monoterapia utilizando apenas aquele agente terapêutico. Em tais composições, uma dosagem entre 0,01 a 100 μg/kg peso corporal/dia do agente terapêutico adicional pode ser administrada.

[00256] A quantidade de agente terapêutico adicional presente em uma composição compreendendo um composto provido não será mais do que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição compreendendo esse agente terapêutico como o único agente ativo.

Preferivelmente, a quantidade de agente terapêutico adicional em uma composição provida variará entre cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição compreendendo esse agente como o único agente terapeuticamente ativo.

Usos agrícolas

[00257] A invenção refere-se adicionalmente a uma composição agrícola compreendendo pelo menos um composto provido como definido acima ou um sal agricolamente aceitável do mesmo e um carreador líquido ou sólido. Carreadores adequados, bem como auxiliares e outros compostos ativos que podem também estar contidos na composição da invenção são definidos abaixo.

[00258] "Sais agricolamente aceitáveis" adequados incluem, mas não estão limitados aos sais desses cátions ou os sais de adição de ácido daqueles ácidos cujos cátions e ânions, respectivamente, não têm efeito adverso na ação fungicida de um composto provido. Assim, os cátions adequados são em particular os íons dos metais alcalinos, preferivelmente sódio e potássio, dos metais alcalinoterrosos, preferivelmente cálcio, magnésio e bário, e dos metais de transição, preferivelmente manganês, cobre, zinco e ferro, e também o íon de amônio que, se desejado, pode conter um a quatro substituintes alquila C_1-C_4 e/ou um substituinte fenila ou benzila, preferivelmente di-isopropilamônio, tetrametilamônio, tetrabutilamônio, trimetilbenzilamônio. Sais agricolamente aceitáveis adicionais incluem íons de fosfônio, íons de sulfônio, preferivelmente tri(C_1-C_4-alquil)sulfônio e íons de sulfoxônio, preferivelmente tri(C_1-C_4-alquil)sulfoxônio. Os ânions de sais de adição de ácido úteis são principalmente cloreto, brometo, fluoreto, hidrogenossulfato, sulfato, di-hidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorossilicato, hexafluorofosfato, benzoato e também os ânions de ácidos C_1-C_4-alcanoicos, preferivelmente formiato, acetato, propionato e butirato. Tais sais de adição de ácido

agricolamente aceitáveis podem ser formados por reação de um composto provido contendo um grupo ionizável básico com um ácido do ânion correspondente, preferivelmente ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido nítrico.

[00259] Um composto provido ou composição do mesmo é adequado como fungicidas. Eles se distinguem por uma excelente eficácia contra um amplo espectro de fungos fitopatogênicos, incluindo fungos transportados pelo solo, que derivam especialmente das classes dos Plasmodiophoromicetos, Peronosporomicetos (sin. Oomycetes), Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes e Deuteromycetes (sin. Fungi imperfecti). Alguns são sistematicamente eficazes e podem ser usados na proteção das culturas como fungicidas foliares, fungicidas para o curativo de sementes e fungicidas do solo. Além disso, são adequados para o controle de fungos nocivos, que ocorrem, nomeadamente, em madeira ou raízes de plantas.

[00260] Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é particularmente importante no controle de fungos fitopatogênicos em várias plantas cultivadas, tais como cereais, por exemplo, trigo, centeio, cevada, triticale, aveia ou arroz; beterraba, por exemplo, beterraba-sacarina ou beterraba forrageira; frutas, como pomos, drupas ou bagas, por exemplo, maçãs, peras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos, framboesas, amoras ou groselhas; plantas leguminosas, como lentilhas, ervilhas, alfafa ou soja; plantas oleaginosas, como colza, mostarda, azeitonas, girassóis, coco, grãos de cacau, plantas de óleo de rícino, palmeiras de óleo, nozes ou soja; cucurbitáceas, como abóbora, pepino ou melão; plantas fibrosas, como algodão, linho, cânhamo ou juta; frutas cítricas, como laranjas, limões, toranjas ou tangerinas; legumes, como espinafre, alface, aspargos, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, cucurbitáceas ou páprica; plantas lauráceas, como abacates, canela ou cânfora; plantas de

energia e matérias-primas, como milho, soja, colza, cana-de-açúcar ou palmeira de óleo; milho; tabaco; nozes; café; chá; bananas; vinhas (uvas de mesa e videiras de suco de uva); lúpulo; relva; plantas de borracha natural ou plantas ornamentais e florestais, como flores, arbustos, árvores de folhas largas ou sempre-vivas, por exemplo, coníferas; e no material de propagação vegetal, como sementes e o material de cultura dessas plantas.

[00261] Em algumas modalidades, um composto provido ou composições do mesmo é usado para controlar uma multiplicidade de fungos em culturas de campo, tais como batatas, beterrabas-sacarinas, tabaco, trigo, centeio, cevada, aveia, arroz, milho, algodão, soja, colza, leguminosas, girassóis, café ou cana-de-açúcar; frutas; vinhas; ornamentais; ou legumes, como pepinos, tomates, feijões ou abóboras.

[00262] O termo “material de propagação vegetal” deve ser entendido como denotando todas as partes geradoras da planta, tais como sementes e material de origem vegetal tais como cortes e tubérculos (por exemplo, batatas), que pode ser usado para a multiplicação da planta. Isso inclui sementes, raízes, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas, rebentos, brotos e outras partes de plantas, incluindo mudas e plantas jovens, que devem ser transplantadas após germinação ou após a emersão do solo. Essas plantas jovens também podem ser protegidas antes do transplante por um tratamento total ou parcial por imersão ou despejamento.

[00263] Em algumas modalidades, o tratamento de material de propagação vegetal com um composto provido ou composições do mesmo é usado para controlar uma multiplicidade de fungos em cereais, tais como trigo, centeio, cevada, aveia, arroz, milho, algodão e soja.

[00264] O termo “plantas cultivadas” deve ser entendido como incluindo plantas que foram modificadas por reprodução, mutagênese ou engenheiramento genético, incluindo, mas não se limitando a produtos biotecnológicos agrícolas no mercado ou em desenvolvimento. As plantas

geneticamente modificadas são plantas cujo material genético foi tão modificado pelo uso de técnicas de DNA recombinante que, em circunstâncias naturais, não podem ser prontamente obtidas por reprodução cruzada, mutações ou recombinação natural. Tipicamente, um ou mais genes foram integrados no material genético de uma planta geneticamente modificada para melhorar certas propriedades da planta. Tais modificações genéticas também incluem, mas não se limitam a modificação pós-translacional alvejada de proteína(s), por exemplo, oligo- ou polipeptídeos por glicosilação ou adições de polímeros tais como frações preniladas, acetiladas ou farnesiladas ou frações PEG.

[00265] Plantas que foram modificadas por reprodução, mutagênese ou engenheiramento genético, por exemplo, tornaram-se tolerantes às aplicações de classes específicas de herbicidas, tais como inibidores de hidroxilfenil piruvato dioxigenase (HPPD); inibidores de acetolactato sintase (ALS) tais como sulfonil ureias (ver, por exemplo, US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) ou imidazolinonas (ver, por exemplo, US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/026390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inibidores de enolpiruvil-shikimato-3-fosfato sintase (EPSPS), tais como glifosato (ver, por exemplo, WO 92/00377); inibidores de glutamina sintetase (GS) tais como glufosinato (ver, por exemplo, EP-A 242 236, EP-A 242 246) ou herbicidas de oxinil (ver, por exemplo, US 5.559.024) como resultado de métodos convencionais de reprodução ou engenheiramento genético. Várias plantas cultivadas tornaram-se tolerantes aos herbicidas por métodos convencionais de reprodução (mutagênese), por exemplo, a colza de verão Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemanha) é tolerante às imidazolinonas, por exemplo imazamox. Os métodos de engenheiramento

genético foram usados para produzir plantas cultivadas, como soja, algodão, milho, beterraba e colza, tolerantes a herbicidas, tais como glifosato e glufosinato, alguns dos quais estão comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais RoundupReady® (tolerante ao glifosato, Monsanto, EUA) e LibertyLink® (tolerante ao glufosinato, Bayer CropScience, Alemanha).

[00266] Além disso, também são cobertas as plantas que, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizar uma ou mais proteínas inseticidas, especialmente as conhecidas pelo gênero bacteriano Bacillus, particularmente pelo Bacillus thuringiensis, tais como δ-endotoxinas, por exemplo, CrylA(b), CrylA(c), CrylF, CrylF(a2), CryllA(b), CrylllA, CrylllB(bi) ou Cryθc; proteínas inseticidas vegetativas (VIP), por exemplo, VIP1, VIP2, VIP3 ou VIP3A; proteínas inseticidas de nemátodos colonizadores de bactérias, por exemplo Photorhabdus spp. ou Xenor-habdus spp.; toxinas produzidas por animais, tais como toxinas de escorpião, toxinas de aracnídeos, toxinas de vespa ou outras neurotoxinas específicas de insetos; toxinas produzidas por fungos, tais toxinas de Estreptomicetos, lectinas de plantas, como lectinas de ervilhas ou cevada; aglutininas; inibidores de proteinase, tais como inibidores de tripsina, inibidores de serina protease, inibidores de patatina, cistatina ou papaína; proteínas de inativação de ribossomas (RIP), tais como ricina, RIP de milho, abrina, lufina, saporina ou briodina; enzimas do metabolismo de esteroides, tais como 3-hidroxisteroide oxidase, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferase, colesterol oxidases, inibidores de ecdisona ou HMG-CoA-redutase; bloqueadores dos canais iônicos, tais como bloqueadores de canais de sódio ou cálcio; esterase do hormônio juvenil; receptores de hormônio diurético (receptores de helicoquinina); estilbeno sintase, bibenzil sintase, quitinases ou glucanases. No contexto da presente invenção, essas proteínas ou toxinas inseticidas devem ser entendidas expressamente também como pré-toxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas ou de outra forma modificadas. As proteínas híbridas são

caracterizadas por uma nova combinação de domínios proteicos (ver, por exemplo, WO 02/015701). Exemplos adicionais de tais toxinas ou plantas geneticamente modificadas capazes de sintetizar tais toxinas são descritos, por exemplo, em EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 e WO 03/52073. Os métodos para produzir tais plantas geneticamente modificadas são geralmente conhecidos pelo versado na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima. Essas proteínas inseticidas contidas nas plantas geneticamente modificadas conferem às plantas que produzem essas proteínas tolerância a pragas prejudiciais de todos os grupos taxonômicos de artrópodes, especialmente aos besouros (Coleoptera), insetos de duas asas (Diptera) e mariposas (Lepidoptera) e nemátodos (Nematoda). As plantas geneticamente modificadas capazes de sintetizar uma ou mais proteínas inseticidas são, por exemplo, descritas nas publicações mencionadas acima, e algumas delas estão comercialmente disponíveis tais como YieldGard® (cultivares de milho que produzem a toxina Cry1Ab), YieldGard® Plus (cultivares de milho que produzem as toxinas Cry1 Ab e Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de milho que produzem a toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de milho que produzem Cry34Ab1, Cry35Ab1 e a enzima Fosfinotricina-N-Acetiltransferase [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivares de algodão que produzem a toxina Cry1Ac), Bollgard® I (cultivares de algodão que produzem a toxina Cry1Ac), Bollgard® II (cultivares de algodão que produzem as toxinas Cry1Ac e Cry2Ab2); VIPCOT® (cultivares de algodão que produzem uma toxina VIP); NewLeaf® (cultivares de batata que produzem a toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt11 (por exemplo, Agrisure® CB) e Bt176 da Syngenta Seeds SAS, França, (cultivares de milho que produzem a toxina Cry1Ab e a enzima PAT), MIR604 da Syngenta Seeds SAS, França (cultivares de algodão que produzem uma versão modificada da toxina

Cry3A, c.f. WO 03/018810), MON 863 da Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de milho que produzem a toxina Cry3Bb1), IPC 531 da Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de algodão que produzem uma versão modificada da toxina Cry1Ac) e 1507 da Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivares de milho que produzem a toxina Cry1 F e a enzima PAT).

[00267] Além disso, também são cobertas as plantas que, por uso de técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizar uma ou mais proteínas para aumentar a resistência ou tolerância dessas plantas a agentes patogênicos bacterianos, virais ou fúngicos. Exemplos de tais proteínas são as chamadas "proteínas relacionadas à patogênese" (proteínas PR, ver, por exemplo, EP--A 392 392225), genes de resistência a doenças vegetais (por exemplo, cultivares de batata, que expressam genes de resistência que atuam contra Phytophthora infestans derivada da batata selvagem mexicana Solanum bulbocastanum) ou lisozima T4 (por exemplo, cultivares de batata capazes de sintetizar essas proteínas com maior resistência contra bactérias, tais como Erwinia amylvora). Os métodos para produzir tais plantas geneticamente modificadas são geralmente conhecidos pelo versado na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima.

[00268] Além disso, também são cobertas as plantas que, por uso de técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizar uma ou mais proteínas para aumentar a produtividade (por exemplo, produção de biomassa, rendimento de grãos, teor de amido, teor de óleo ou teor de proteína), tolerância à seca, salinidade ou outros fatores ambientais limitantes do crescimento ou tolerância a pragas e patógenos fúngicos, bacterianos ou virais dessas plantas.

[00269] Além disso, também são cobertas as plantas que, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, contêm uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou novas substâncias de conteúdo, especificamente para melhorar a nutrição humana ou animal, por exemplo, culturas de óleo

que produzem ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa promotores da saúde ou ácidos graxos ômega-9 insaturados (por exemplo, colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

[00270] Além disso, também são cobertas as plantas que, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, contêm uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou novas substâncias de conteúdo, especificamente para melhorar a produção de matéria-prima, por exemplo, batatas que produzem quantidades aumentadas de amilopectina (por exemplo, batata Amflora®, BASF SE, Alemanha).

[00271] Um composto provido e composições do mesmo é particularmente adequado para controlar as seguintes doenças vegetais:

Albugo spp. (ferrugem branca) em plantas ornamentais, legumes (por exemplo, *A. Candida*) e girassóis (por exemplo, *A. tragopogonis*); *Altemaria spp.* (mancha de Alternaria) em legumes, colza (*A. brassicola* ou *brassicae*), beterrabas-sacarinas (*A. tenuis*), frutas, arroz, soja, batatas (por exemplo, *A. solani* ou *A. alternata*), tomates (por exemplo, *A. solani* ou *A. alternata*) e trigo; *Aphanomyces spp.* em beterrabas-sacarinas e legumes; *Ascochyta spp*. em cereais e legumes, por exemplo, *A. tritici* (*antracnose*) em trigo e *A. hordei* em cevada; *Bipolaris* e *Drechslera spp*. (teleomorfo: *Cochliobolus spp*.), por exemplo, queima das folhas do Sul (*D. maydis*) ou queima das folhas do Norte (*β. zeicola*) no milho, por exemplo, mancha-marrom (*β. sorokiniana*) em cereais e por exemplo, *B. oryzae* em arroz e relvas; *Blumeria* (antigamente *Erysiphe*) *graminis* (oídio) em cereais (por exemplo, em trigo ou cevada); *Botrytis cinerea* (teleomorfo: *Botryotinia fuckeliana*: mofo cinzento) em frutas e bagas (por exemplo, morangos), legumes (por exemplo, alface, cenoura, aipo e repolhos), colza, flores, vinhas, plantas florestais e trigo; *Bremia lactucae* (míldio) em alface; *Ceratocystis* (sin. *Ophiostoma*) *spp*. podridão ou murcha) em árvores de folhas largas e sempre-vivas, por exemplo *C. ulmi* (grafiose) em olmos; *Cercospora spp.*

(cercosporiose) em milho (por exemplo, mancha-foliar cinza: *C. zeaemaydis*), arroz, beterrabas-sacarina (por exemplo, *C. beticola*), cana-de-açúcar, legumes, café, soja (por exemplo, *C. sojina* ou *C. kikuchii*) e arroz; *Cladosporium spp.* em tomates (por exemplo, *C. fulvum*: mofo foliar) e cereais, por exemplo, *C. herbarum* (espiga preta) em trigo; *Claviceps purpurea* (esporão) em cereais; *Cochliobolus* (anamorfo: *Helminthosporium* da Bipolaris) spp. (manchas foliares) em milho (*C. carbonum*), cereais (por exemplo, *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) e arroz (por exemplo, *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) *spp.* (antracnose) em algodão (por exemplo, *C. gossypii*), milho (por exemplo, *C. graminicola*: antracnose do colmo), bagas, batatas (por exemplo *C. coccodes*: ponto preto), feijão (por exemplo, *C. lindemuthianum*) e soja (por exemplo, *C. truncatum* ou *C. gloeosporioides*); *Corticium spp.*, por exemplo, *C. sasakii* (queima das bainhas) em arroz; Corynespora *cassiicola* (manchas foliares) em soja e plantas ornamentais; *Cycloconium spp*., por exemplo, *C. oleaginum* em oliveiras; *Cylindrocarpon spp.* (por exemplo, câncer de árvores frutíferas ou declínio da videira jovem, teleomorfo: *Nectria* ou *Neonectria spp*.) em árvores frutíferas, vinhas (por exemplo, *C. liriodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriodendri*. doença do pé-preto) e plantas ornamentais; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (podridão da raiz e do caule) em soja; *Diaporthe spp*., por exemplo, *D. phaseolorum* (tombamento) em soja; *Drechslera* (sin. *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pyrenophora*) *spp.* em milho, cereais, como cevada (por exemplo, *D. teres*, mancha reticular) e trigo (por exemplo, *D. tritici-repentis*: mancha bronzeada), arroz e relva; Esca (perecimento, apoplexia) em vinhas, causada por *Formitiporia* (sin. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella chlamydospora* (originalmente *Phaeoacremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* e/ou *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe spp*. em pomos (*E. pyri*), bagas (*E. veneta*: antracnose) e vinhas (*E ampelina*: antracnose); *Entyloma*

oryzae (carvão da folha) em arroz; *Epicoccum spp*. (mofo preto) em trigo; *Erysiphe spp*. (oídio) em beterrabas-sacarinas (*E. betae*), legumes (por exemplo, *E. pisi*), tais como cucurbitáceas (por exemplo, *E. cichoracearum*), repolhos, colza (por exemplo, *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (câncer ou perecimento de Eutypa, anamorfo: *Cytosporina lata*, sin. *Libertella blepharis*) em árvores frutíferas, vinhas e madeiras ornamentais; *Exserohilum* (sin. *Helminthosporium*) *spp*. em milho (por exemplo, *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) *spp*. (murcha, podridão da raiz ou do caule) em várias plantas, tais como *F. graminearum* ou *F. culmorum* (podridão da raiz, sarna ou giberela) em cereais (por exemplo, trigo ou cevada), *F. oxysporum* em tomates, *F. solani* em soja e *F. verticillioides* em milho; *Gaeumannomyces graminis* (mal-do-pé) em cereais (por exemplo, trigo ou cevada) e milho; *Gibberella spp*. em cereais (por exemplo, *G. zeae*) e arroz (por exemplo, *G. fujikuroi*: doença da planta-boba); *Glomerella cingulata* em vinhas, pomos e outras plantas e *G. gossypii* em algodão; complexo de coloração de grãos em arroz; *Guignardia bidwellii* (podridão negra) em vinhas; *Gymnosporangium spp*. em plantas rosáceas e juníperos, por exemplo, *G. sabinae* (ferrugem) em peras; *Helminthosporium spp*. (sin. *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) em milho, cereais e arroz; *Hemileia spp*., por exemplo, *H. vastatrix* (ferrugem da folha do café) em café; *Isariopsis clavispora* (sin. *Cladosporium vitis*) em vinhas; *Macrophomina phaseolina* (sin. phaseoli) (podridão da raiz e do caule) em soja e algodão; *Microdochium* (sin. *Fusarium*) *nivale* (podridão rosada da neve) em cereais (por exemplo, trigo ou cevada); *Microsphaera diffusa* (oídio) em soja; *Monilinia spp*., por exemplo, *M. laxa*, *M. fructicola* e *M. fructigena* (pulgão de flor e ramo, podridão marrom) em drupas e outras plantas rosáceas; *Mycosphaerella spp*. em cereais, bananas, bagas e nozes moídas, como por exemplo *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, septoriose) em trigo ou *M. fijiensis* (doença da Sigatoka negra) em bananas; *Peronospora spp*. (míldio) em

repolho (por exemplo, *P. brassicae*), colza (por exemplo, *P. parasitica*), cebolas (por exemplo, *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) e soja (por exemplo, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* e *P. meibomiae* (ferrugem da soja) em soja; *Phialophora spp*. por exemplo, em vinhas (por exemplo, *P. tracheiphila* e *P. tetraspora*) e soja (por exemplo, *P. gregata*: podridão do caule); *Phoma lingam* (podridão da raiz e do caule) em colza e repolho e *P. betae* (podridão das raízes, mancha foliar e tombamento) em beterrabas-sacarinas; *Phomopsis spp*. em girassóis, vinhas (por exemplo, *P. viticola*: mancha foliar e da cana) e soja (por exemplo, podridão do caule: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas marrons) em milho; *Phytophthora spp*. (murcha, raiz, folha, fruto e raiz do caule) em várias plantas, como páprica e cucurbitáceas (por exemplo, *P. capsici*), soja (por exemplo, *P. megasperma*, sin. *P. sojae*), batatas e tomates (por exemplo, *P. infestans*: requeima) e árvores de folhas largas (por exemplo, *P. ramorum*: smorte súbita do carvalho); *Plasmodiophora brassicae* (hérnia das crucíferas) em repolho, colza, rabanete e outras plantas; *Plasmopara spp*., por exemplo, *P. viticola* (míldio da videira) em vinhas e *P. halstediiou* em girassóis; *Podosphaera spp*. (oídio) em plantas rosáceas, lúpulo, pomos e bagas, por exemplo, *P. leucotricha* em maçãs; *Polymyxa spp*., por exemplo, em cereais, como cevada e trigo (*P. graminis*) e beterrabas-sacarinas (*P. betae*) e assim transmitiu doenças virais; *Pseudocercosporella herpotrichoides* (mancha ocular, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) em cereais, por exemplo, trigo ou cevada; *Pseudoperonospora* (míldio) em várias plantas, por exemplo, *P. cubensis* em cucurbitáceas ou *P. humili* em lúpulo; *Pseudopezicula tracheiphila* (doença do fogo vermelho ou “rotbrenner”, anamorfo: *Phialophora*) em vinhas; *Puccinia spp*. ((ferrugens) em várias plantas, por exemplo, *P. triticina* (ferrugem marrom ou foliar), *P. striiformis* (ferrugem linear ou amarela), *P. hordei* (ferrugem anã), *P. graminis* (ferrugem do colmo ou preta) ou *P. recondita* (ferrugem marrom ou foliar) em cereais, tais como

por exemplo, trigo, cevada ou centeio, e aspargos (por exemplo, *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *triticirepentis* (mancha bronzeada) em trigo ou *P. feres* (mancha reticular) em cevada; *Pyricularia spp*., por exemplo, *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, brusone) em arroz e *P. grisea* em relva e cereais; *Pythium spp*. (tombamento) em relva, arroz, milho, trigo, algodão, colza, girassóis, soja, beterrabas-sacarinas, legumes e várias outras plantas (por exemplo, *P. ultimum* ou *P. aphanidermatum*); *Ramularia spp*., por exemplo, *R. collo-cygni* (manchas de ramulária, manchas fisiológicas) em cevada e *R. beticola* em beterrabas-sacarinas; *Rhizoctonia spp*. em algodão, arroz, batatas, relva, milho, colza, batatas, beterrabas-sacarinas, legumes e várias outras plantas, por exemplo, *R. solani* (podridão da raiz e do caule) em soja, *R. solani* (queima das bainhas) em arroz ou *R. cerealis* (rizoctoniose) em trigo ou cevada; *Rhizopus stolonifer* (mofo preto, podridão suave) em morangos, cenouras, repolho, vinhas e tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldadura) em cevada, centeio e triticale; *Sarocladium oryzae* e *S. attenuatum* (podridão da bainha) em arroz; *Sclerotinia spp*. (podridão do caule ou mofo branco) em legumes e culturas de campo, como colza, girassóis (por exemplo, *S. sclerotiorum*) e soja (por exemplo, *S. rolfsii* ou *S. sclerotiorum*); *Septoria spp*. em várias plantas, por exemplo, *S. glycines* (mancha marrom) em soja, *S. tritici* (septoriose) em trigo e *S.* (sin. *Stagonospora*) *nodorum* (mancha das glumas) em cereais; *Uncinula* (sin. *Erysiphe*) *necator* (oídio, anamorfo: *Oidium tuckeri*) em vinhas; *Setospaeria spp*. (queima das folhas) em milho (por exemplo, *S. turcicum*, sin. *Helminthosporium turcicum*) e relva; *Sphacelotheca spp*. (carvão) em milho, (por exemplo, *S. miliaria*: carvão do pendão), sorgo e cana-de-açúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (oídio) em cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (sarna pulverulenta) em batatas e assim transmitiu doenças virais; *Stagonospora spp*. em cereais, por exemplo, *S. nodorum* (mancha das glumas, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sin. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) em trigo;

Synchytrium endobioticum em batatas (verrugose preta da batata); *Taphrina spp*., por exemplo, *T. deformans* (crespeira) em pêssegos e *T. pruni* (lepra da ameixeira) em ameixas; *Thielaviopsis spp*. (podridão negra da raiz) em tabaco, pomos, legumes, soja e algodão, por exemplo, *T. basicola* (sin. *Chalara elegans*); *Tilletia spp*. (cárie comum ou carvão fétido) em cereais, tais como, por exemplo, *T. tritici* (sin. *T. caries*, cárie-do-trigo) e *T. controversa* (cárie anã) em trigo; *Typhula incamata* (mofo cinzento da neve) em cevada ou trigo; *Urocystis spp*., por exemplo, *U. occulta* (carvão do colmo) em centeio; *Uromyces spp*. (ferrugem) em legumes, tais como feijão (por exemplo, *U. appendiculatus*, sin. *U. phaseoli*) e beterrabas-sacarinas (por exemplo, *U. betae*); *Ustilago spp*. (carvão solto) em cereais (por exemplo, *U. nuda* e *U. avaenae*), milho (por exemplo, *U. maydis*: carvão do milho) e cana-de-açúcar; *Venturia spp*. (sarna) em maçãs (por exemplo, *V. inaequalis*) e peras; e *Verticillium spp*. (murcha) em várias plantas, como frutas e plantas ornamentais, vinhas, bagas, legumes e culturas de campo, por exemplo, *V. dahliae* em morangos, colza, batatas e tomates.

[00272] Um composto provido ou composições do mesmo também é adequado para controlar fungos prejudiciais na proteção de produtos armazenados ou colheita e na proteção de materiais. O termo “proteção de materiais” deve ser entendido como a proteção de materiais técnicos e não vivos, como adesivos, colas, madeira, papel e papelão, têxteis, couro, dispersões de tinta, plásticos, lubrificantes refrigerantes, fibras ou tecidos, contra a infestação e destruição por microrganismos prejudiciais, como fungos e bactérias. Quanto à proteção de madeira e outros materiais, é dada atenção particular aos seguintes fungos prejudiciais: Ascomicetos tais como *Ophiostoma spp*., *Ceratocystis spp*., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma spp*., *Chaetomium spp*., *Humicola spp*., *Petriella spp*., *Trichurus spp*.; Basidiomicetos tais como *Coniophora spp*., *Coriolus spp*., *Gloeophyllum spp*., *Lentinus spp*., *Pleurotus spp*., *Poria spp*., *Serpula spp*. and *Tyromyces*

spp., Deuteromicetos tais como *Aspergillus spp*., *Cladosporium spp*., *Penicillium spp*., *Trichorma spp*., *Altemaria spp*., *Paecilomyces spp*. e Zigomicetos tais como *Mucor spp*., e, além disso, na proteção de produtos armazenados e colheita, os seguintes fungos de levedura são dignos de nota: *Candida spp*. e *Saccharomyces cerevisae*.

[00273] Um composto provido ou composições do mesmo pode ser usado para melhorar a saúde de uma planta. A invenção também se refere a um método para melhorar a saúde vegetal por tratamento de uma planta, seu material de propagação e/ou o local em que a planta está crescendo ou deve crescer com uma quantidade eficaz de um composto provido ou uma composição do mesmo.

[00274] O termo "saúde vegetal" deve ser entendido como denotando uma condição da planta e/ou seus produtos, que é determinada por vários indicadores isolados ou em combinação uns com os outros, como o rendimento (por exemplo, biomassa aumentada e/ou teor aumentado de ingredientes valiosos), vigor da planta (por exemplo, crescimento melhorado da planta e/ou folhas mais verdes (efeito de "reverdecimento")), qualidade (por exemplo, teor ou composição melhorada de certos ingredientes) e tolerância ao estresse abiótico e/ou biótico. Os indicadores identificados acima para o estado de saúde de uma planta podem ser interdependentes ou podem resultar um do outro.

[00275] Um composto provido pode estar presente em diferentes modificações cristalinas cuja atividade biológica pode diferir. Eles são, do mesmo modo, matéria da presente invenção.

[00276] Um composto provido é utilizado como tal ou em forma de uma composição por tratamento dos fungos ou das plantas, materiais de propagação vegetal, tais como sementes, solo, superfícies, materiais ou ambientes a serem protegidos contra ataques fúngicos com uma quantidade eficaz de forma fungicida das substâncias ativas. A aplicação pode ser

realizada antes e depois da infecção das plantas, materiais de propagação vegetal, tais como sementes, solo, superfícies, materiais ou ambientes, pelos fungos.

[00277] Os materiais de propagação vegetal podem ser tratados com um composto provido ou uma composição do mesmo compreendendo pelo menos um composto provido de forma profilática, durante ou antes do plantio ou transplante.

[00278] A invenção também se refere a composições agroquímicas compreendendo um solvente ou carreador sólido e pelo menos um composto provido e ao uso para controlar fungos nocivos.

[00279] Uma composição agroquímica compreende uma quantidade eficaz de forma fungicida de um composto provido. O termo “quantidade eficaz” denota uma quantidade do composto provido ou uma composição do mesmo, que é suficiente para controlar fungos prejudiciais em plantas cultivadas ou na proteção de materiais e que não resulta em danos substanciais nas plantas tratadas. Tal quantidade pode variar em uma ampla gama e depende de vários fatores, tais como as espécies de fungos a serem controladas, a planta ou material cultivado tratado, as condições climáticas e o composto específico usado.

[00280] Um composto provido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser convertido em tipos habituais de composições agroquímicas, por exemplo, soluções, emulsões, suspensões, poeiras, pós, pastas e grânulos. O tipo de composição depende do propósito específico pretendido; em cada caso, deve assegurar uma distribuição fina e uniforme do composto provido.

[00281] Os exemplos para os tipos de composição são suspensões (SC, OD, FS), concentrados emulsificáveis (EC), emulsões (EW, EO, ES), pastas, pastilhas, pós umectáveis ou poeiras (WP, SP, SS, WS, DP, DS) ou grânulos (GR, FG, GG, MG), que podem ser solúveis em água ou umectáveis, bem

como formulações em gel para o tratamento de materiais de propagação vegetal tais como sementes (GF).

[00282] Geralmente, os tipos de composição (por exemplo, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) são utilizados diluídos. Tipos de composição tais como DP, DS, GR, FG, GG e MG geralmente são usados não diluídos.

[00283] As composições são preparadas de uma maneira conhecida (cf. US 3,060,084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 et seq., WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) and Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

[00284] As composições agroquímicas podem também compreender auxiliares que são habituais em composições agroquímicas. Os auxiliares usados dependem da forma de aplicação específica e da substância ativa, respectivamente.

[00285] Exemplos de auxiliares adequados são solventes, carreadores sólidos, dispersantes ou emulsificantes (como solubilizantes adicionais, coloides protetores, tensoativos e agentes de aderência), espessantes orgânicos e inorgânicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, se apropriado, corantes e agentes de adesividade ou aglutinantes (por exemplo, para formulações de tratamento de sementes). Solventes adequados são água, solventes orgânicos tais como frações de óleo mineral de médio a alto ponto de ebulição, tais como querosene ou óleo diesel, além disso óleos de alcatrão de carvão e óleos de origem vegetal ou animal, hidrocarbonetos

alifáticos, cíclicos e aromáticos, por exemplo, tolueno, xileno, parafina, tetra-hidronaftaleno, naftalenos alquilados ou seus derivados, álcoois como metanol, etanol, propanol, butanol e ciclo-hexanol, glicóis, cetonas como ciclo-hexanona e gama-butirolactona, dimetilamidas de ácidos graxos, ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos e solventes fortemente polares, por exemplo, aminas tais como N-metilpirrolidona.

[00286] Carreadores sólidos são terras minerais tais como silicatos, géis de sílica, talco, caulins, calcário, cal, giz, ocra, loess, argilas, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos moídos, fertilizantes, tais como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureias e produtos de origem vegetal, tais como farinha de cereais, farinha de casca de árvore, farinha de madeira e farinha de casca de nozes, pós de celulose e outros carreadores sólidos.

[00287] Tensoativos adequados (adjuvantes, umectantes, agentes de adesividade, dispersantes ou emulsificantes) são sais de metal alcalino, metal alcalinoterroso e amônio de ácidos sulfônicos aromáticos, tais como ácido ligninsulfônico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega), ácido fenolsulfônico, ácido naftalenossulfônico (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EUA), ácido dibutilnaftalenossulfônico (tipos Nekal®, BASF, Alemanha), e ácidos graxos, alquilsulfonatos, alquil-arilsulfonatos, alquilsulfatos, lauril éter sulfatos, sulfatos de álcool graxo e hexa-, hepta- e octadecanolatos sulfatados, glicol éteres de álcool graxos sulfatados, além disso, condensados de naftaleno ou de ácido naftalenossulfônico com fenol e formaldeído, polioxi-etileno octilfenil éter, iso-octilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, alquilfenil poliglicol éteres, tributilfenil poliglicol éter, tristearil-fenil poliglicol éter, álcoois de alquilaril poliéter, condensados de álcool e álcool graxo/óxido de etileno, óleo de rícino etoxilado, polioxietileno alquil éteres, polioxipropileno etoxilado, acetal de lauril álcool poliglicol éter, ésteres de

sorbitol, licores residuais e proteínas de lignina-sulfito, proteínas desnaturadas, polissacarídeos (por exemplo, metilcelulose), amidos modificados hidrofobicamente, álcoois polivinílicos (tipos Mowiol®, Clariant, Suíça), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemanha), polialcoxilatos, polivinil-aminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemanha), polivinilpirrolidona e copolímeros dos mesmos.

[00288] Exemplos de espessantes (isto é, compostos que conferem uma fluidez modificada a composições, isto é, alta viscosidade sob condições estáticas e baixa viscosidade durante agitação) são polissacarídeos e argilas orgânicas e inorgânicas tais como goma xantana (Kelzan®, CP Kelco, EUA), Rhodopol® 23 (Rhodia, França), Veegum® (RT. Vanderbilt, EUA) ou Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EUA).

[00289] Os bactericidas podem ser adicionados para preservação e estabilização da composição. Exemplos de bactericidas adequados são aqueles à base de diclorofeno e álcool benzílico semiformal (Proxel® da ICI ou Acticide® RS da Thor Chemie e Kathon® MK da Rohm & Haas) e derivados de isotiazolinona tais como alquilisotiazolinonas e benzisotiazolinonas (Acticide® MBS da Thor Chemie).

[00290] Exemplos de agentes anticongelantes adequados são etilenoglicol, propilenoglicol, ureia e glicerina.

[00291] Exemplos de agentes antiespumantes são emulsões de silicone (tais como, por exemplo, Silikon® SRE, Wacker, Alemanha ou Rhodorsil®, Rhodia, França), álcoois de cadeia longa, ácidos graxos, sais de ácidos graxos, compostos fluoro-orgânicos e misturas dos mesmos.

[00292] Colorantes adequados são pigmentos de baixa solubilidade em água e corantes solúveis em água. Exemplos a serem mencionados e as denominações rodamina B, pigmento vermelho C.I. 112, solvente vermelho C.I. 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarelo 1, pigmento amarelo 13,

pigmento vermelho 112, pigmento vermelho 48:2, pigmento vermelho 48:1, pigmento vermelho 57:1, pigmento vermelho 53:1, pigmento laranja 43, pigmento laranja 34, pigmento laranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento branco 6, pigmento marrom 25, violeta básico 10, violeta básico 49, vermelho ácido 51, vermelho ácido 52, vermelho ácido 14, azul ácido 9, amarelo ácido 23, vermelho básico 10, vermelho básico 108.

[00293] Exemplos de agentes de adesividade ou aglutinantes são polivinilpirrolidonas, polivinilacetatos, álcoois polivinílicos e éteres de celulose (Tylose®, Shin-Etsu, Japão).

[00294] Pós, materiais para espalhamento e poeiras podem ser preparados misturando ou moendo concomitantemente um composto provido e, se apropriado, substâncias ativas adicionais, com pelo menos um carreador sólido.

[00295] Grânulos, por exemplo, grânulos revestidos, grânulos impregnados e grânulos homogêneos, podem ser preparados por ligação das substâncias ativas a carreadores sólidos. Exemplos de carreadores sólidos são terras minerais tais como géis de sílica, silicatos, talco, caulim, attaclay, calcário, cal, giz, ocra, loess, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos moídos, fertilizantes, tais como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureias e produtos de origem vegetal, tais como farinha de cereais, farinha de casca de árvore, farinha de madeira e farinha de casca de nozes, pós de celulose e outros carreadores sólidos.

[00296] Exemplos para tipos de composição incluem, mas não se limitam a: 1. Tipos de composição para diluição em água, i) Concentrados solúveis em água (SL, LS): 10 partes em peso de um composto provido são dissolvidas em 90 partes em peso de água ou em um solvente solúvel em água. Como alternativa, são adicionados agentes umectantes ou outros auxiliares. A substância ativa dissolve-se após diluição com água. Desse

modo, obtém-se uma composição com um teor de 10% em peso da substância ativa. ii) Concentrados dispersíveis (DC): 20 partes em peso de um composto provido são dissolvidas em 70 partes em peso de ciclo-hexanona com adição de 10 partes em peso de um dispersante, por exemplo, polivinilpirrolidona. A diluição com água dá uma dispersão. O teor da substância ativa é de 20% em peso. iii) Concentrados emulsificáveis (EC): 15 partes em peso de um composto provido são dissolvidas em 75 partes em peso de xileno com adição de dodecilbenzenossulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de rícino (em cada caso 5 partes em peso). A diluição com água dá uma emulsão. A composição tem um teor de substância ativa de 15% em peso. iv) Emulsões (EW, EO, ES): 25 partes em peso de um composto provido são dissolvidas em 35 partes em peso de xileno com adição de dodecilbenzenossulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de rícino (em cada caso 5 partes em peso). Essa mistura é introduzida em 30 partes em peso de água por meio de uma máquina emulsionante (Ultraturrax) e transformada em uma emulsão homogênea. A diluição com água dá uma emulsão. A composição tem um teor de substância ativa de 25% em peso. v) Suspensões (SC, OD, FS): Em um moinho de esferas agitado, 20 partes em peso de um composto provido são cominuídas com adição de 10 partes em peso de dispersantes e agentes umectantes e 70 partes em peso de água ou um solvente orgânico para dar uma suspensão de substância ativa fina. A diluição com água dá uma suspensão estável da substância ativa. O teor de substância ativa na composição é de 20% em peso. vi) Grânulos dispersíveis em água e grânulos solúveis em água (WG, SG): 50 partes em peso de um composto provido são moídas finamente com adição de 50 partes em peso de dispersantes e agentes umectantes e preparadas como grânulos dispersíveis em água ou solúveis em água por meio de aparelhos técnicos (por exemplo, extrusão, torre de pulverização, leito fluidizado). A diluição com água dá uma dispersão ou solução estável da substância ativa. A composição tem um teor de substância ativa de 50% em peso. vii) Pós

dispersíveis em água e pós solúveis em água (WP, SP, SS, WS): 75 partes em peso de um composto provido são moídas em um moinho rotor-estator com adição de 25 partes em peso de dispersantes, agentes umectantes e gel de sílica. A diluição com água dá uma dispersão ou solução estável da substância ativa. O teor de substância ativa da composição é de 75% em peso. viii) Gel (GF): Em um moinho de esferas agitado, 20 partes em peso de um composto provido são cominuídas com adição de 10 partes em peso de dispersantes, 1 parte em peso de um agente gelificante e 70 partes em peso de água ou de um solvente orgânico para dar uma suspensão fina da substância ativa. A diluição com água dá uma suspensão estável da substância ativa, pelo que é obtida uma composição com 20% (p/p) de substância ativa.

[00297] 2. Tipos de composição a serem aplicados não diluídos. ix) Pós polvilháveis (DP, DS): 5 partes em peso de um composto provido são moídas finamente e misturadas intimamente com 95 partes em peso de caulim finamente dividido. Isto dá uma composição polvilhável com um teor de substância ativa de 5% em peso. x) Grânulos (GR, FG, GG, MG): 0,5 parte em peso de um composto provido é moída finamente e associada a 99,5 partes em peso de carreadores. Os métodos atuais são extrusão, secagem por pulverização ou leito fluidizado. Isto dá grânulos a serem aplicados não diluídos com um teor de substância ativa de 0,5% em peso. xi) Soluções de ULV (UL): 10 partes em peso de um composto provido são dissolvidas em 90 partes em peso de um solvente orgânico, por exemplo, xileno. Isto dá uma composição a ser aplicada não diluída com um teor de substância ativa de 10% em peso.

[00298] As composições agroquímicas compreendem geralmente entre 0,01 e 95%, preferivelmente entre 0,1 e 90%, mais preferivelmente entre 0,5 e 90% em peso da substância ativa. As substâncias ativas são utilizadas em uma pureza de 90% a 100%, preferivelmente de 95% a 100% (de acordo com o espectro de RMN).

[00299] Concentrados solúveis em água (LS), concentrados fluidos (FS), pós para tratamento a seco (DS), pós dispersíveis em água para tratamento em pasta fluida (WS), pós solúveis em água (SS), emulsões (ES), concentrados emulsificáveis (EC) e géis (GF) são geralmente utilizados para os fins de tratamento de materiais de propagação vegetal, particularmente sementes. Essas composições podem ser aplicadas a materiais de propagação vegetal, particularmente sementes, diluídas ou não diluídas. As composições em questão dão, após diluição de duas a dez vezes, concentrações de substância ativa de 0,01 a 60% em peso, preferivelmente de 0,1 a 40% em peso, nas preparações prontas para uso. A aplicação pode ser realizada antes ou durante a semeadura. Os métodos para aplicação ou tratamento de um composto agroquímico provido ou composição do mesmo sobre o material de propagação vegetal, especialmente as sementes, incluem cobertura, revestimento, granulação, polvilhamento, imersão e métodos de aplicação no sulco do material de propagação. Em uma modalidade preferida, um composto provido ou composição do mesmo é aplicado sobre o material de propagação vegetal por um método de modo que a germinação não é induzida, por exemplo, por cobertura, granulação, revestimento e polvilhamento de sementes.

[00300] Em uma modalidade preferida, uma composição tipo suspensão (FS) é usada para o tratamento de sementes. Tipicamente, uma composição FS pode compreender 1 a 800 g/l de substância ativa, 1 a 200 g/l de tensoativo, 0 a 200 g/l de agente anticongelante, 0 a 400 g/l de aglutinante, 0 a 200 g/l de um pigmento e até 1 litro de solvente, preferivelmente água.

[00301] As substâncias ativas podem ser usadas como tal ou na forma das suas composições, por exemplo, na forma de soluções diretamente pulverizáveis, pós, suspensões, dispersões, emulsões, dispersões, pastas, produtos polvilháveis, materiais para espalhamento ou grânulos, por meio de pulverização, atomização, polvilhamento, espalhamento, escovação, imersão

ou despejamento. As formas de aplicação dependem inteiramente dos fins pretendidos; pretende-se assegurar, em cada caso, a melhor distribuição possível das substâncias ativas de acordo com a invenção. As formas de aplicação aquosas podem ser preparadas a partir de concentrados de emulsão, pastas ou pós umectáveis (pós pulverizáveis, dispersões oleosas) pela adição de água. Para preparar emulsões, pastas ou dispersões oleosas, as substâncias, como tais ou dissolvidas em um óleo ou solvente, podem ser homogeneizadas em água por meio de um agente de umectação, agente de adesividade, dispersante ou emulsificante. Alternativamente, é possível preparar concentrados compostos por substância ativa, umectante, agente de adesividade, dispersante ou emulsificante e, se apropriado, solvente ou óleo, e esses concentrados são adequados para diluição em água.

[00302] As concentrações da substância ativa nas preparações prontas para uso podem ser variadas dentro de faixas relativamente amplas. Em geral, são de 0,0001 a 10%, preferivelmente de 0,001 a 1% em peso de substância ativa.

[00303] As substâncias ativas podem também ser usadas com sucesso no processo de volume ultrabaixo (ULV), sendo possível aplicar composições compreendendo mais de 95% em peso de substância ativa ou mesmo aplicar a substância ativa sem aditivos.

[00304] Quando utilizadas em proteção de plantas, as quantidades de substâncias ativas aplicadas são, dependendo do tipo de efeito desejado, de 0,001 a 2 kg por ha, preferivelmente de 0,005 a 2 kg por ha, mais preferivelmente de 0,05 a 0,9 kg por ha, em particular de 0,1 a 0,75 kg por ha.

[00305] No tratamento de materiais de propagação vegetal tais como sementes, por exemplo, por polvilhamento, revestimento ou encharcamento de sementes, quantidades de substância ativa de 0,1 a 1000 g, preferivelmente de 1 a 1000 g, mais preferivelmente de 1 a 100 g e mais preferivelmente de 5 a 100 g por 100 kg de material de propagação vegetal (preferivelmente

semente) são geralmente necessárias.

[00306] Quando usada na proteção de materiais ou produtos armazenados, a quantidade de substância ativa aplicada depende do tipo de área de aplicação e do efeito desejado. As quantidades habitualmente aplicadas na proteção de materiais são, por exemplo, 0,001 g a 2 kg, preferivelmente 0,005 g a 1 kg, de substância ativa por metro cúbico de material tratado.

[00307] Vários tipos de óleos, umedecedores, adjuvantes, herbicidas, bactericidas outros fungicidas e/ou pesticidas podem ser adicionados às substâncias ativas ou às composições que as compreendem, se apropriado não até imediatamente antes do uso (mistura de tanque). Esses agentes podem ser misturados com as composições de acordo com a invenção em uma razão em peso de 1:100 a 100:1, preferivelmente 1:10 a 10:1.

[00308] Os adjuvantes que podem ser usados são, em particular, polissiloxanos modificados orgânicos, tais como Break Thru S240®; alcoxilatos de álcoois tais como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, PIurafac LF 300® e Lutensol ON 30®; polímeros em bloco de EO/PO, por exemplo, Pluronic RPE 2035® e Genapol B®; etoxilatos de álcool tais como Lutensol XP 80®; e dioctil sulfossuccinato de sódio tal como Leophen RA®.

[00309] As composições de acordo com a invenção podem, na forma de uso como fungicidas, também estar presentes junto com outras substâncias ativas, por exemplo com pesticidas, reguladores de crescimento, fungicidas ou outros fertilizantes, como pré-mistura ou, se apropriado, não até imediatamente antes do uso (mistura de tanque). O pesticida pode ser, por exemplo, um inseticida, um fungicida, um herbicida ou um nematicida adicional. A composição pode também compreender uma ou mais substâncias ativas adicionais, incluindo agentes de controle biológico, extratos microbianos, produtos naturais, ativadores de crescimento para plantas e/ou agentes de defesa para plantas.

[00310] A mistura do composto provido ou composições do mesmo na forma de utilização como fungicidas com outros fungicidas resulta em muitos casos em uma expansão do espectro fungicida da atividade sendo obtida ou em uma prevenção do desenvolvimento da resistência a fungicidas. Além disso, em muitos casos, efeitos sinérgicos são obtidos.

[00311] A seguinte lista de substâncias ativas, em conjunto com os quais os compostos de acordo com a invenção podem ser usados, pretende ilustrar as combinações possíveis, mas não as limita:

A) estrobilurinas azoxistrobina, coumoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, enoxastrobina, fenaminstrobina, fluoxastrobina, flufenoxistrobina, cresoxim-metílico, mandestrobina, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametostrobina, piranoxistrobina, piribencarbe, trifloxistrobina, 2-(2-(6)-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4- iloxi)-fenil)-2-metoxi-imino-N-metil-acetamida, metil éster de ácido 3-metoxi-2-(2-(N-4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboximidoilsulfanilmetil)-fenil)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenziloxi-imino)etil]benzil)carbamato de metila e 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilidenoamino-oximetil)-fenil)-2-metoxi-imino-N-metil-acetamida;

B) carboxamidas e carboxanilidas: benalaxil, benalaxil-M, benodanil, benzovindiflupir, bixafen, boscalida, carboxina, fenfuram, fenexamida, fluindapir, flutolanil, fluxapiroxade, furametpir, isopirazolam, isotianil, kiralaxil, mepronil, metalaxil, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixil, oxicarboxina, oxatiapiprolina, penflufen, pentiopirade, pidiflumetofen, sedaxano, tecloftalam, tifluzamida, tiadinil, 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxanilida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-indan-4-il)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetil-butil)-fenil)-1, 3-dimetil-5-fluoro-

1H-pirazol-4-carboxamida e N-(2-(1,3,3-trimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfolidas carboxílicas: dimetomorfe, flumorfe, pirimorfe; amidas de ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclo-hexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; outras carboxamidas: carpropamida, diciclomet, mandipropamida, oxitetraciclina, siltiofam e amida de ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il) ciclopropanocarboxílico;

C) azóis e triazóis: ametoctradina, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, flutriazol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-cloro-fenil)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-ciclo-heptanol; imidazóis: ciazofamida, imazalil, pefurazoato, procloraz, triflumizol; benzimidazóis: benomil, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; - outros: etaboxam, etridiazol, himexazol e 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;

D) piridinas de compostos heterocíclicos: fluazinam, pirifenox, triclopiricarbe, 3-[5-(4-cloro-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin- 3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-metanossulfonil-piridina, 3,4,5-tricloropiridina-2,6-di-carbonitrila, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etil)-2,4-dicloronicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-metil]-2,4-dicloro-nicotinamida; pirimidinas: bupirimato, ciprodinil, diflumetorim, fenarimol, ferimzona, mepanipirima, nitrapirina, nuarimol, pirimetanil; piperazinas: triforina; pirróis: fenpiclonil, fludioxonil; morfolinas: aldimorfe, dodemorfe, dodemorfe-acetato, fenpropimorfe, tridemorfe; piperidinas: fenpropidina; dicarboximidas: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; heterociclos não aromáticos de 5 membros:

famoxadona, fenamidona, flutianil, octilinona, probenazol, S-alil éster de ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-di-hidro-pirazol-1-carbotioico; outros: acibenzolar-S-metila, amisulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captan, quinometionato, dazomet, debacarbe, diclomezina, difenzoquato, difenzoquat-metilsulfato, fenoxanil, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazida, piroquilon, quinoxifeno, triazoxida, triciclazol, 2-butoxi-6-iodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina e 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina-7-ilamina;

E) carbamatos tio- e ditiocarbamatos: ferbam, mancozebe, manebe, metam, metasulfocarbe, metasulfocarbe, metiram, propineb, protiocarbe, thiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarbe, dietofencarbe, iprovalicarbe, propamocarbe, cloridrato de propamocarbe, valifenal e éster de ácido N-(1-(1-(4-ciano-fenil)etanossulfonil)-but-2-il) carbâmico;

F) outras substâncias ativas - guanidinas: guanidina, dodina, base livre de dodina, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina; antibióticos: casugamicina, cloridrato-hidrato de casugamicina, estreptomicina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenila: binapacril, dinobuton, dinocap, nitrtal-isopropila, tecnazeno, compostos organometálicos: sais de fentina, tais como acetato de fentina, cloreto de fentina ou hidróxido de fentina; compostos heterocíclicos contendo enxofre: ditianon, isoprotiolano; compostos organofosforados: edifenfos, fosetil, fosetil-alumínio, iproben-fos, ácido fosforoso e seus sais, pirazofos, tolclofos-metílico; compostos organoclorados: clorotalonil, diclofluanida, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenzeno, pencicuron, pentaclorofenol e seus sais, ftalida, quintozeno, tiofanato, tiofanato-metílico, tolilfluanida, N-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N-etil-4-metil-benzenossulfonamida; substâncias ativas inorgânicas: calda bordalesa, acetato de cobre, hidróxido de

cobre, oxicloreto de cobre, sulfato básico de cobre, enxofre; bifenila, bronopol, ciflufenamida, cimoxanil, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxin-cobre, pro-hexadiona cálcica, espiroxamina, tolilfluanida, N-(ciclopropilmetoxi-imino-(6-difluoro-metoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metil formamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4- ácido carboxílico metil-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-amida, 2-{1-[2-(5- metil-S-trifluorometil-pirazol-i-iO-aceti^-piperidin^-ilJ-tiazol^- ácido carboxílico metil-(R)-1, 2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il-amida, ácido acético 6-terc-butil- 8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éster e metoxi-ácido acético 6-terc-butil-8- fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éster;

G) reguladores de crescimento: ácido abscísico (M.1.1), amidocloro, ancimidol, 6-benzilaminopurina, brassinolida, butralina, clormequat, cloreto de clormequat, cloreto de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetinina, 2,6-dimetilpuridina, etefon, flumetralina, flurprimidol, flutiacet, forclorfenuron, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquat, cloreto de mepiquat, ácido naftalenoacético, N6benziladenina, paclobutrazol, pro-hexadiona, pro-hexadiona-cálcio, pro-hidrojasmona, thidiazuron, triapentenol, fosforotritioato de tributila, ácido 2,3,5-tri-iodobenzoico, trinexapac-etílico e uniconazol;

H) herbicidas - acetamidas: acetocloro, alacloro, butacloro, dimetacloro, dimetenamida, flufenacete, mefenacete, metolacloro, metazacloro, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilacloro, propacloro, tenilcloro; derivados de aminoácidos: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; ariloxifenoxipropionatos: clorazifope, clodinafope,

clofope, cialofope, diclofope, cialofope-butílico, fenoxaprope, fenoxaprope-P, fentiaprope, fluazifope, fluazifope-P, haloxifope, haloxifope-P, isoxapirifope, kuicaoxi, metamifope, propaquizafope, quizalofope, quizalofope-P,quizalofope-P-tefurílico, trifope; bipiridilas: diquat, paraquat; (tio)carbamato: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarbe, molinato, orbencarbe, fenmedifam, prosulfocarbe, piributicarbe, tiobencarbe, trialato; - ciclo-hexanodionas: aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, pinoxaden, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; - dinitroanilinas: benfluralina, etalfluralina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; - difenil éteres: acifluorfeno, aclonifeno, bifenox, diclofope, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfeno; - hidroxibenzonitrilas: bromoxinil, diclobenil, ioxinil; - imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapir, imazaquin, imazetapir; - ácidos fenoxi acéticos: clomeprope, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprope, MCPA, MCPA-tioetílico, MCPB, Mecoprope; pirazinas: cloridazona, flufenpir-etíliico, flutiacet, norflurazon, piridato; - piridinas: aminopiralida, clopiralida, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafeno, tiazopir, triclopir; - sulfonil ureias: amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron-etílico, clorsulfuron, cinosulfuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, iodosulfuron, mesosulfuron, metsulfuron-metílico, nicosulfuron, oxasulfuron, primisulfuron, prosulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trifloxisulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)sulfonil)-3-(4,6-dimetoxi-pirmidin-2-il)ureia; - triazinas: ametrina, atrazina, cianazina, dimetametrina, etiozina, hexazinona, metamitron, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; ureias: clorotoluron, daimuron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, metabenztiazuron,

tebutiuron; - outros inibidores da acetolactato sintase: bispiribac-sódico, cloransulam-metílico, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orto-sulfamuron, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenz-propílico, piribenzoxim, piriftalid, piriminobac-metílico, pirimisulfan, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam; - outros: amicarbazona, aminotriazol, anilofós, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciclon, bromacil, bromobutida, butafenacil, butamifós, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etílico, clortal-dimetílico, cinmetilina, clomazona, cumiluron, ciprosulfamida, dicamba, difenzoquat, diflufenzopir, Drechslera *monoceras*, endotal, etofumesato, etobenzanida, fentrazamida, flumiclorac-pentílico, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, halauxifen, indanofano, isoxabeno, isoxaflutol, lenacil, propanil, propiazamida, quinclorac, quinmerac, mesotriona, ácido metil arsênico, naptalam, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxaden, piraclonil, piraflufeno-etílico, pirasulfotol, pirazoxifeno, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacil, sulcotriona, sulfentrazona, terbacil, tefuriltriona, tembotriona, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4- hidroxi-3-[2-(2-metoxi-etoximetil)-6-trifluorometil-piridina-3-carbonil]- biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, etil éster de ácido (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-di-hidro-2H-pirimidin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-iloxi)-acético, 1,5-dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-di-hidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona (trifludimoxazina), metil éster de ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-pirimidina-4-carboxílico, ácido 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metil-fenoxi)-piridazin-4-ol, 4- amino-3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-piridina-2-carboxílico, metil éster de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico, e metil éster de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluoro-fenil)- piridina-2-carboxílico;

I) inseticidas e nematicidas - organo(tio)fosfatos: acefato,

azametifós, azinfós-metílico, clorpirifós, clorpirifós-metílico, clorfenvinfós, diazinon, diclorvos, dicrotofós, dimetoato, disulfoton, etion, fenamifós, fenitrotion, fention, isoxation, malation, metamidofós, metidation, paration-metílico, mevinfós, monocrotofós, oxidemeton-metílico, paraoxon, paration, fentoato, fosalona, fosmet, fosfamidona, forato, foxim, pirimifós-metílico, profenofós, protiofós, sulprofós, tetraclorvinfós, terbufós, triazofós, triclorfon; - carbamatos: alanicarbe, aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbaril, carbofurano, carbosulfano, fenoxicarbe, furatiocarbe, metiocarbe, metomil, oxamil, pirimicarbe, propoxur, tiodicarbe, triazamato; - piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cialotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cialotrina, permetrina, praletrina, piretrina I e II, resmetrina, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina, dimetflutrina; - reguladores de crescimento de insetos: a) inibidores da síntese de quitina: benzoilureias: clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezina, diofenolano, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarbe; d) inibidores da biossíntese de lipídios: espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramato; - compostos agonistas/antagonistas do receptor nicotínico: clotianidina, dinotefurano, imidacloprida, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprida, tiacloprida, 1-(2-cloro- tiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; - compostos antagonistas de GABA: endosulfan, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida de ácido 5-amino-1 -(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinamoil-1H-pirazol-3-carbotioico; inseticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosade, espinetoram; - acaricidas de inibidores de transporte de elétrons

mitocondriais (METI) I: fenazaquin, piridabeno, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim; - compostos de METI II e III: acequinocyl, fluacipirim, hidrametilnona; - desacopladores: clorofenapir; - inibidores da fosforilação oxidativa: ciexatina, diafentiuron, óxido de fenbutatina, propargita; - compostos disruptores de muda: ciromazina; inibidores da oxidase de função mista: butóxido de piperonila; bloqueadores dos canais de sódio: indoxacarbe, metaflumizona; - outros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamida, piridalil, pimetrozina, enxofre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprole, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofós, ciflumetofeno, amidoflumet, imiciafós, bistrifluron e pirifluquinazona; - outros inseticidas e nematicidas: broflanilida, ciclaniliprole, sulfoxaflor, flupiradifurona, amitraz, pirimidifeno, ciantraniliprole, fluazaindolizina, tetraniliprole e tioxazafeno;

J) Agente de controle biológico: - gênero de bactérias: *Actinomycetes*, *Agrobacterium*, *Arthrobacter*, *Alcaligenes*, *Aureobacterium*, *Azobacter*, *Bacillus*, *Beijerinckia*, *Bradyrhizobium*, *Brevibacillus*, *Burkholderia*, *Chromobacterium*, *Clostridium*, *Clavibacter*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Curtobacterium*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Gluconobacter*, *Hydrogenophage*, *Klebsiella*, *Metarhizium*, *Methylobacterium*, *Paenibacillus*, *Pasteuria*, *Photorhabdus*, *Phyllobacterium*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Stenotrophomonas*, *Streptomyces*, *Variovax* e *Xenorhabdus*; -gênero de fungos: *Alternaria*, *Ampelomyces*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Beauveria*, *Colletotrichum*, *Coniothyrium*, *Gliocladium*, *Metarhizium*, *Muscodor*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma*, *Typhula*, *Ulocladium*, e *Verticillium*; - ativadores de crescimento para plantas ou agentes de defesa para plantas: harpina, *Reynoutria sachalinensis*, jasmonato, lipoquito-oligossacarídeos, ácido salicílco e isoflavonas.

[00312] A presente invenção refere-se adicionalmente a composições agroquímicas compreendendo uma mistura de pelo menos um composto

provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa adicional útil para proteção de plantas, por exemplo, selecionado dos grupos A) a J) (componente 2), em particular um fungicida adicional, por exemplo, um ou mais fungicidas dos grupos A) a F), como descrito acima, e se desejado um solvente ou carreador sólido adequado. Essas misturas são de particular interesse, uma vez que muitas delas na mesma taxa de aplicação apresentam maior eficiência contra fungos nocivos. Além disso, o combate de fungos prejudiciais com uma mistura de um composto provido e pelo menos um fungicida dos grupos A) a F), como descrito acima, é mais eficiente do que combater esses fungos com um composto provido sozinho ou fungicidas dos grupos A) a F) sozinhos. Ao aplicar um composto provido junto com pelo menos uma substância ativa dos grupos A) a J) pode ser obtido um efeito sinérgico, isto é, é obtida mais do que a simples adição dos efeitos individuais (misturas sinérgicas).

[00313] De acordo com esta invenção, a aplicação de um composto provido junto com pelo menos uma substância ativa adicional deve ser entendida como denotando que pelo menos um composto provido e pelo menos uma substância ativa adicional ocorrem simultaneamente no local de ação (ou seja, os fungos nocivos a serem controlados ou seus habitats, como plantas infectadas, materiais de propagação vegetal, particularmente sementes, superfícies, materiais ou o solo, bem como plantas, materiais de propagação vegetal, particularmente sementes, solo, superfícies, materiais ou ambientes a serem protegidos de ataque fúngico) em uma quantidade eficaz de modo fungicida. Isso pode ser obtido aplicando simultaneamente o composto provido e pelo menos uma substância ativa adicional, conjuntamente (por exemplo, como mistura em tanque) ou separadamente ou sucessivamente, em que o intervalo de tempo entre as aplicações individuais é selecionado para garantir que a substância ativa aplicada primeiro ainda ocorre no sítio de ação em uma quantidade suficiente no momento da

aplicação da(s) substância(s) ativa(s) adicional(is). A ordem de aplicação não é essencial para o funcionamento da presente invenção.

[00314] Em misturas binárias, isto é, composições de acordo com a invenção compreendendo um composto provido (componente 1) e uma substância ativa adicional (componente 2), por exemplo, uma substância ativa dos grupos A) a J), a razão de peso do componente 1 e do componente 2 depende geralmente das propriedades das substâncias ativas usadas, normalmente fica na faixa de 1:100 a 100:1, regularmente na faixa de 1:50 a 50:1, preferivelmente na faixa de 1:20 a 20:1, mais preferivelmente na faixa de 1:10 a 10:1 e em particular na faixa de 1:3 a 3:1.

[00315] Em misturas ternárias, isto é, composições de acordo com a invenção compreendendo um composto provido (componente 1) e uma primeira substância ativa adicional (componente 2) e uma segunda substância ativa adicional (componente 3), por exemplo, duas substâncias ativas dos grupos A) a J), a razão de peso do componente 1 e do componente 2 depende das propriedades das substâncias ativas usadas, preferivelmente fica na faixa de 1:50 a 50:1 e particularmente na faixa de 1 :10 a 10:1, e a razão de peso de componente 1 e componente 3 preferivelmente fica na faixa de 1:50 a 50:1 e particularmente na faixa de 1:10 a 10:1.

[00316] Os componentes podem ser usados individualmente ou já parcialmente ou completamente misturados uns com os outros para preparar a composição de acordo com a invenção. Também é possível que eles sejam embalados e usados posteriormente como composição de combinação, como um kit de peças.

[00317] Em uma modalidade da invenção, os kits podem incluir um ou mais, incluindo todos, componentes que podem ser usados para preparar uma composição agroquímica. Por exemplo, os kits podem incluir um ou mais componente(s) fungicida(s) e/ou um componente adjuvante e/ou um componente inseticida e/ou um componente regulador de crescimento e/ou

um herbicida. Um ou mais dos componentes já podem ser combinados ou pré-formulados. Nas modalidades em que são providos mais do que dois componentes em um kit, os componentes podem já ser combinados e, como tal, são embalados em um único recipiente, tal como um frasco, garrafa, lata, bolsa, saco ou pote. Em outras modalidades, dois ou mais componentes de um kit podem ser embalados separadamente, isto é, não pré-formulados. Como tal, os kits podem incluir um ou mais recipientes separados, tais como frascos, latas, garrafas, bolsas, sacos ou potes, cada recipiente contendo um componente separado para uma composição agroquímica. Em ambas as formas, um componente do kit pode ser aplicado separadamente ou em conjunto com os componentes adicionais ou como um componente de uma composição de combinação de acordo com a invenção para preparar a composição de acordo com a invenção.

[00318] O usuário aplica a composição de acordo com a invenção geralmente a partir de um dispositivo de pré-dosagem, um pulverizador de mochila, um tanque de pulverização ou um avião de pulverização. Aqui, a composição agroquímica é composta por água e/ou tampão para a concentração de aplicação desejada, sendo possível, se apropriado, adicionar auxiliares adicionais, e o licor de pulverização pronto para uso ou a composição agroquímica de acordo com a invenção é assim obtida. Em algumas modalidades, são aplicados 50 a 500 litros do licor de pulverização pronto para uso por hectare de área útil agrícola. Em algumas modalidades, são aplicados 100 a 400 litros do licor de pulverização pronto para uso por hectare. Em algumas modalidades, a invenção provê um kit para aplicação em estufa de uma composição pronta para usar da invenção.

[00319] De acordo com uma modalidade, os componentes individuais da composição de acordo com a invenção, tais como partes de um kit ou partes de uma mistura binária ou ternária, podem ser misturados pelo próprio usuário em um tanque de pulverização e auxiliares adicionais podem ser

adicionados, se apropriado (mistura em tanque). Em uma modalidade adicional, componentes individuais da composição de acordo com a invenção ou componentes parcialmente pré-misturados, por exemplo, componentes que compreendem um composto provido e/ou substâncias ativas dos grupos A) a I), podem ser misturados pelo usuário em um tanque de pulverização e auxiliares e aditivos adicionais podem ser adicionados, se apropriado (mistura em tanque).

[00320] Em uma modalidade adicional, componentes individuais da composição de acordo com a invenção ou componentes parcialmente pré-misturados, por exemplo, componentes que compreendem um composto provido e/ou substâncias ativas dos grupos A) a J), podem ser aplicados em conjunto (por exemplo, após mistura em tanque) ou consecutivamente.

[00321] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir das estrobilurinas do grupo A) (componente 2) e particularmente selecionada a partir de azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metílico, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina e trifloxistrobina.

[00322] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir das carboxamidas do grupo B) (componente 2). Em algumas modalidades, a carboxamida é selecionada do grupo que consiste em bixafen, boscalida, sedaxano, fenexamida, metalaxil, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorfe, flumorfe, fluopicolida (picobenzamida), zoxamida, carpropamida, mandipropamida e N-(3', 4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

[00323] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos azóis do grupo C) (componente 2).

Em algumas modalidades, o azol é selecionado do grupo que consiste em ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, triadimefon, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamida, benomil, carbendazim e etaboxam.

[00324] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos compostos heterocíclicos do grupo D) (componente 2). Em algumas modalidades, os compostos heterocíclicos do grupo D) são selecionados do grupo que consiste em fluazinam, ciprodinil, fenarimol, mepanipirim, pirimetanil, triforina, fludioxonil, dodemorfe, fenpropimorfe, tridemorfe, fenpropidina, iprodiona, vinclozolina, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinazid, acibenzolar-S-metila, captafol, folpet, fenoxanil, quinoxifeno e 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina-7-ilamina.

[00325] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos carbamatos do grupo E) (componente 2). Em algumas modalidades, os carbamatos são selecionados do grupo que consiste em mancozebe, metiram, propineb, thiram, iprovalicarbe, bentiavalicarbe e propamocarbe.

[00326] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos fungicidas dados no grupo F) (componente 2). Em algumas modalidades, os fungicidas do grupo F) são selecionados do grupo que consiste em ditianon, sais de fentina, tais como acetato de fentina, fosetil, fosetil-alumínio, H_3PO_3 e sais do mesmo, clortalonil, diclofluanida, tiofanato-metílico, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloreto de cobre, sulfato de cobre, enxofre, cimoxanil, metrafenona

e espiroxamina.

[00327] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos herbicidas dados no grupo H) (componente 2). Em algumas modalidades, os herbicidas do grupo H) são selecionados do grupo que consiste em acetocloro, cletodim, dicamba, 1,5-dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-di-hidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona (trifludimoxazina), 2-((3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-2,3-di-hidropirimidin-1(6H)-il)fenoxi)piridin-2-il)oxi)acetato de etila, flumioxazina, fomesafeno, glifosato, glifosinato, halauxifen, isoxaflutol, mesotriona, metolacloro, quizalofope, saflufenacil, sulcotriona, tembotriona, topramezona, e 2,4-D. Em algumas modalidades, os herbicidas do grupo H) são selecionados do grupo que consiste em clorazifope, clodinafope, clofope, cialofope, diclofope, fenoxaprope, fenoxaprope-P, fentiaprope, fluazifope, fluazifope-P, haloxifope, haloxifope-P, isoxapirifope, kuicaoxi, metamifope, propaquizafope, quizalofope, quizalofope-P, trifope, aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim e pinoxaden.

[00328] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos inseticidas e nematicidas dados no grupo I) (componente 2). Em algumas modalidades, os inseticidas e nematicidas do grupo I) são selecionados a partir do grupo que consiste em abamectina, aldicarbe, aldoxicarbe, bifentrina, broflanilida, carbofurano, clorantraniliprole, clotianidina, ciantraniliprole, ciclaniliprole, ciflutrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina, dinotefurano, emamectina, etiprole, fenamifos, fipronil, flubendiamida, fostiazato, imidacloprida, ivermectina, lambda-cialotrina, milbemectina, 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol,

nitenpiram, oxamil, permetrina, espinetoram, espinosade, espirodiclofeno, espirotetramato, teflutrina, tetraniliprole, tiacloprida, tiametoxam, tiodicarbe e tioxazafeno.

[00329] Em algumas modalidades, a invenção provê uma mistura compreendendo um composto provido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada a partir dos agentes de controle biológico dados no grupo J) (componente 2). Em algumas modalidades, as bactérias de agentes de controle biológico do grupo J) são selecionados a partir do grupo que consiste em *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus firmus*, *Bacillus, lichenformis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis, Bradyrhizobium japonicum*, *Chromobacterium subtsugae, Metarhizium anisopliae, Pasteuria nishizawae, Pasteuria penetrans, Pasteuria usage, Pseudomonas fluorescens* e *Streptomyces lydicus.* Em algumas modalidades, os fungos de agentes de controle biológico do grupo J) são selecionados a partir do grupo que consiste em *Beauveria bassiana*, *Coniothyrium minitans*, *Gliocladium virens*, *Muscodor albus*, *Paecilomyces lilacinus*, *Trichoderma polysporum* e *Trichoderma virens*.

[00330] As substâncias ativas chamadas de componente 2, sua preparação e sua atividade contra fungos prejudiciais são conhecidas na técnica. Em algumas modalidades, essas substâncias estão disponíveis para comercialização. Os compostos descritos pela nomenclatura da IUPAC, sua preparação e sua atividade fungicida também são conhecidos na técnica (cf. Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031 ; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941 ; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3.296.272; US 3.325.503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501 ; WO

01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431 ; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491 ; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624; WO 12/030887).

[00331] As misturas de substâncias ativas podem ser preparadas como composições que compreendem, além dos ingredientes ativos, pelo menos um ingrediente inerte por meios usuais, por exemplo pelos meios dados para um composto provido ou composição do mesmo.

[00332] No que se refere aos ingredientes usuais de tais composições, faz-se referência às explicações dadas para as composições contendo um composto provido.

[00333] As misturas de substâncias ativas de acordo com a presente invenção são adequadas como fungicidas, como é um composto provido. Em algumas modalidades, as misturas e composições da presente invenção são úteis para a proteção de plantas contra um amplo espectro de fungos fitopatogênicos. Em algumas modalidades, os fungos fitopatogênicos são das classes dos ascomicetos, basidiomicetos, deuteromicetos e peronosporomicetos (sin. oomicetos).

Usos antimicóticos

[00334] Um composto provido ou composição do mesmo é também adequado para o tratamento de doenças em homens e animais, especialmente como antimicóticos, para o tratamento de câncer e para o tratamento de infecções por vírus. O termo “antimicótico”, distinto do termo “fungicida”, refere-se a um medicamento para combater fungos zoopatogênicos ou humano-patogênicos, isto é, para combater fungos em animais, especialmente em mamíferos (incluindo humanos) e aves.

[00335] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um

medicamento compreendendo pelo menos um composto provido ou composição do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[00336] Em algumas modalidades, a invenção refere-se ao uso de um composto provido ou composição do mesmo para preparar um medicamento antimicótico; isto é, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de infecções por fungos humano-patogênicos e/ou zoopatogênicos.

[00337] Um composto provido ou composições do mesmo tem atividade fungicida contra organismos, incluindo, mas não se limitando a dermatófitos, incluindo, por exemplo, *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton megninii, Trichophyton tonsurans, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton soudanense, Trichophyton violaceum, Epidermophyton floccosum, Microsporum audouini, Microsporum canis, Microsporum distortum, Microsporum gypseum;* mofos não dermatófitos incluindo, por exemplo, *Scopulariopsis spp.* incluindo, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium spp* incluindo, por exemplo, *Fusarium solani, Aspergillus spp.* incluindo, por exemplo, *Aspergillus flavus, Acremonium spp.* incluindo, por exemplo, *Acremonium hyalinum, Alternaria, Scytalidinum dimidiatum,* e *Scytalidinium hyalinum*; *Candida spp*. incluindo, por exemplo, *Candida albicans*, e *Candida parapsilosis*; *Malassezia spp.* incluindo, por exemplo, *Malassezia furfur*; *Cryptococcus*; *Blastomyces*; *Histoplasma*; e *Sporothrix schenckii*.

[00338] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um método para tratar uma infecção microbiana em um indivíduo, compreendendo: administrar topicamente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto provido ou composição do mesmo útil no tratamento de uma infecção microbiana a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00339] Em algumas modalidades, a administração de um composto

provido ou composição do mesmo reduz o número de micróbios, preferivelmente micróbios patogênicos, no ou sobre o mamífero ao qual é administrado. Os micróbios que podem ser afetados pelas presentes composições são selecionados a partir do grupo que consiste em fungos, mofos, leveduras e combinações dos mesmos.

[00340] Em algumas modalidades, a matéria presentemente descrita refere-se a um método para tratar uma condição, doença ou distúrbio em um indivíduo, em que a condição, doença ou distúrbio é uma infecção fúngica. Em certas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica da pele. Em certas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica da unha. Em certas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica do folículo piloso.

[00341] Em algumas modalidades, a matéria presentemente descrita refere-se ao uso de um composto provido ou uma composição do mesmo para tratar uma infecção microbiana em um indivíduo por administração tópica do composto ou composição ao indivíduo em necessidade do mesmo.

[00342] Em algumas modalidades, a matéria presentemente descrita refere-se ao uso de um composto provido ou composição do mesmo para tratar uma infecção fúngica em um indivíduo por administração tópica do composto ou composição ao indivíduo em necessidade do mesmo.

[00343] Em algumas modalidades, a matéria presentemente descrita refere-se ao uso de um agente antifúngico ou um sal farmaceuticamente do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção fúngica.

[00344] Em algumas modalidades, a matéria presentemente descrita refere-se ao uso de um composto provido ou composição do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção fúngica.

[00345] Em algumas modalidades, as condições tratadas pela administração de um composto provido ou composição do mesmo incluem

infecções fúngicas superficiais da pele que aparecem na camada externa da pele e podem causar tinha crural (coceira de jóquei), tinha do corpo (micose), tinha do pé, tinha do pé interdigital, tinha do pé tipo mocassim, tinha da mão, tinha versicolor (pitiríase), tinha negra, candidíase cutânea, tinha da face (micose facial) e piedra branca e preta.

[00346] Tinha do corpo (micose do corpo), tinha crural (coceira de jóquei) e tinha da face (micose facial) podem ser causadas por *Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum, T. tonsurans, T. verrucosum,* e/ou *T. violaceum* e são tratáveis pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00347] Tinha do pé (pé-de-atleta) ou tinha da mão (infecção fúngica da mão), que podem ser causadas por *Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum, T. tonsurans, T. verrucosum,* e/ou *T. violaceum*, são tratáveis pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00348] Candidíase cutânea, que pode ser causada por Candida albicans, pode também ser tratável pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00349] Um composto provido ou composição do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Consequentemente, a administração das presentes composições pode tratar, por exemplo, infecções fúngicas superficiais da pele relacionadas a ou causadas por *Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Microsporum gypseum, Trichophyton mentagrophytes, T. interdigitale, T. rubrum, T. soudanense, T. tonsurans, T. verrucosum, T. violaceum, e Candida albicans*.

[00350] Em algumas modalidades, a presente matéria também se refere a um método para tratar e/ou prevenir uma infecção fúngica do folículo piloso, incluindo, por exemplo, uma ou mais tinha do couro cabeludo, tinha

favosa e tinha da barba, em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto provido ou composição do mesmo a um mamífero em necessidade do mesmo.

[00351] Em algumas modalidades, as condições tratadas pela administração de um composto provido ou composição incluem tinha do couro cabeludo e/ou tinha favosa e/ou tinha da barba.

[00352] A tinha do couro cabeludo e/ou tinha favosa e/ou tinha da barba são tratáveis pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00353] A tinha do couro cabeludo é uma infecção fúngica superficial (dermatofitose) da pele do couro cabeludo, sobrancelhas e cílios que ataca os folículos e a haste pilosa. A doença é causada principalmente por dermatófitos nos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo, por exemplo, *Microsporum audouini, Microsporum canis, Microsporum distortum, Microsporum gypseum, Trichophyton megninii, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton tonsurans, e Trichophyton verrucosum*. A apresentação clínica é tipicamente uma única ou múltiplas manchas de perda de cabelo, às vezes com um padrão de 'ponto preto' (muitas vezes com fios quebrados), que pode ser acompanhado por inflamação, descamação, pústulas e coceira. A tinha favosa pode ser considerada uma variedade da tinha do couro cabeludo porque envolve o couro cabeludo. A tinha favosa é causada principalmente por dermatófitos nos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo, por exemplo, *Microsporum gypseum* e *Trichophyton schoenleinii*. A tinha da barba é uma dermatofitose superficial que se limita às áreas de barba da face e pescoço e ocorre quase exclusivamente em homens adolescentes mais velhos e adultos. A apresentação clínica da tinha da barba inclui placas inflamatórias, profundas, semelhantes a kerion e manchas superficiais não inflamatórias semelhantes à tinha do corpo ou foliculite bacteriana. O mecanismo que causa

a tinha da barba é similar ao da tinha do couro cabeludo, e é frequentemente o resultado de uma infecção por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), mas também pode ser o resultado de *Trichophyton mentagrophytes var granulosum* e *Trichophyton verrucosum*. Finalmente, *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes var erinacei* são conhecidos por causar tinha da barba, mas são relativamente raros.

[00354] A tinha do couro cabeludo, que pode ser causada por um ou mais de *Microsporum audouini, Microsporum canis, Microsporum distortum, Microsporum gypseum, Trichophyton megninii, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton tonsurans,* e/ou *Trichophyton verrucosum*, e a tinha favosa, que pode ser causada por um ou mais de *Microsporum gypseum* e/ou *Trichophyton schoenleinii*, e a tinha da barba, que pode ser causada por um ou mais de *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton mentagrophytes var granulosum*, *Trichophyton verrucosum, Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes var erinacei*, são tratáveis pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00355] Um composto provido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Por conseguinte, a administração das presentes composições pode tratar, por exemplo, condições relacionadas a ou causadas por *Microsporum audouini, Microsporum canis, Microsporum distortum, Microsporum gypseum, Trichophyton megninii, Trichophyton mentagrophytes var granulosum, Trichophyton mentagrophytes var erinacei, Trichophyton rubrum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton tonsurans,* e/ou *Trichophyton verrucosum*.

[00356] Em algumas modalidades, a presente matéria refere-se a um método para tratar e/ou prevenir onicomicose em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto provido

ou composição do mesmo a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00357] As condições não limitativas que são tratadas pela administração de um composto provido ou composição do mesmo incluem onicomicose incluindo onicomicose causada por um ou mais de dermatófitos, leveduras (onicomicose por Candida) e mofos não dermatófitos.

[00358] A onicomicose é tratável pela administração de um composto provido ou composição do mesmo.

[00359] Onicomicose é uma infecção fúngica do leito ungueal, matriz e/ou placa ungueal. É causada por 3 classes principais de fungos: dermatófitos, leveduras (onicomicose por Candida) e mofos não dermatófitos. Dermatófitos são a causa mais comum de onicomicose, mas a onicomicose causada por mofos não dermatófitos está se tornando mais comum em todo o mundo. Onicomicose devido a *Candida* é menos comum. Dermatófitos que podem causar onicomicose incluem um ou mais de *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Epidermophyton floccosum, Trichophyton violaceum, Microsporum gypseum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton soudanense*, e *Trichophyton verrucosum*, e a onicomicose associada a dermatófitos é muitas vezes também chamada de tinha da unha. Onicomicose por Candida inclui candidíase cutânea e candidíase mucocutânea que são causadas por uma ou mais espécies de *Candida*, incluindo, por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Mofos não dermatófitos que podem causar onicomicose podem incluir um ou mais de, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium spp., Aspergillus spp., Alternaria, Acremonium, Scytalidinum dimidiatum*, e *Scytalidinium hyalinum*.

[00360] Existem quatro tipos clássicos de onicomicose, incluindo os seguintes: onicomicose subungueal distal (DLSO), que é a forma mais comum de onicomicose, e é geralmente causada por *Trichophyton rubrum* e/ou *Trichophyton interdigitale*, que invade o leito ungueal e a parte inferior da placa ungueal; onicomicose superficial branca (WSO) é causada por

invasão fúngica (por exemplo, *T. mentagrophytes*) das camadas superficiais da placa ungueal para formar “ilhas brancas” na placa, os mofos não dermatófitos causam onicomicose superficial branca profunda; onicomicose subungueal proximal (PSO) é a penetração fúngica da placa ungueal recém-formada através da dobra ungueal proximal e é a forma menos comum de onicomicose em pessoas saudáveis, mas é mais comum quando o paciente está imunocomprometido; onicomicose endoníaca (EO) e onicomicose por Candida (CO), que é uma invasão das unhas por espécies de *Candida*.

[00361] Um composto provido ou composição do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Consequentemente, a administração de um composto provido ou composição pode tratar, por exemplo, condições, incluindo, por exemplo, onicomicose, relacionada a ou causada por um ou mais dermatófitos, incluindo, por exemplo, *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Epidermophyton floccosum, Trichophyton violaceum, Microsporum gypseum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton soudanense,* e *Trichophyton verrucosum*; causada por uma ou mais espécies de *Candida*, incluindo, por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*; e/ou causada por um ou mais mofos, incluindo, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium spp., Aspergillus spp., Alternaria, Acremonium, Scytalidinum dimidiatum,* e *Scytalidinium hyalinum*.

[00362] Em algumas modalidades, a presente invenção provê um composto provido ou composição do mesmo, em que a composição é combinada com um intensificador de penetração físico/mecânico que, por exemplo, age aumentando a permeabilidade danificando reversivelmente ou alterando a natureza físico-química do estrato córneo ou superfície da unha para reduzir sua resistência difusional. Tal intensificação mecânica pode incluir as conhecidas na técnica, tais como abrasão manual e elétrica das unhas, condicionamento ácido, ablação por laser, microporação, iontoforese ou aplicação de ultrassom de baixa frequência, calor ou correntes elétricas

na/através da unha ou pele para tornar a difusão de frações tópicas mais eficientes.

[00363] Um composto provido ou composições do mesmo pode ser administrado topicamente em qualquer formulação, incluindo um gel. Uma quantidade suficiente da preparação tópica pode ser esfregada suavemente na área afetada e na pele ao redor, por exemplo, em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele ou tecido saudável ao redor da área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,5 polegadas. Uma composição provida pode ser aplicada a qualquer superfície do corpo, incluindo, por exemplo, uma superfície da pele, couro cabeludo, sobrancelhas, cílios, áreas de barba, superfície da unha, leito ungueal, matriz ungueal e prega ungueal, bem como boca, vagina, olho, nariz ou outras membranas mucosas.

[00364] Para a maioria das infecções fúngicas superficiais da pele, um composto provido ou composição do mesmo pode ser aplicado em uma única aplicação individual, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez por mês ou de uma a quatro vezes por dia, durante um período de tempo suficiente para aliviar os sintomas ou eliminar a infecção fúngica, por exemplo, por um período de uma semana, de 1 a 12 semanas ou mais, de 1 a 10 semanas, de 1 a 8 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 4 semanas, de 4 a 12 semanas, de 4 a 10 semanas, de 4 a 8 semanas, de 4 a 6 semanas. Um composto provido ou composição do mesmo pode ser administrado, por exemplo, a uma frequência de uma vez por dia ou duas vezes por dia. Um composto provido ou composição do mesmo pode ser administrado topicamente uma vez por dia por um período de 1 semana a 8 semanas, de 1 semana a 4 semanas, por 1 semana, por 2 semanas, por 3 semanas, por 4 semanas, por 5 semanas, por 6 semanas, por 7 semanas ou por 8 semanas.

[00365] Um composto provido ou composições do mesmo pode ser

aplicado em uma quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele ou tecido saudável ao redor da área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,5 polegadas. Quantidades adequadas, por exemplo, por aplicação por área afetada ou dosagem diária acumulada por área afetada (por exemplo, duas aplicações em um período de 24 horas), podem incluir, por exemplo, de cerca de ,1 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,2 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,3 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 1,5 gramas; de cerca de ,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de ,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 1 grama; de cerca de 1 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 7 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 6 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 4 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 2,5

gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 6 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 6 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 6,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 6,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 7

gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 7,5 gramas a cerca de 8 gramas; cerca de 0,2 gramas; cerca de ,5 gramas; cerca de 1 grama; cerca de 1,5 gramas; cerca de 2 gramas; cerca de 2,5 gramas; cerca de 3 gramas, cerca de 3,5 gramas; cerca de 4 gramas, cerca de 4,5 gramas; cerca de 5 gramas, cerca de 5,5 gramas; cerca de 6 gramas, cerca de 6,5 gramas; cerca de 7 gramas, cerca de 7,5 gramas; ou cerca de 8 gramas.

[00366] Em certos casos graves, por exemplo, de tinha do pé e/ou tinha crural, uma dose máxima por aplicação, por área afetada, de 8 gramas da composição presentemente descrita pode ser aplicada a uma área afetada, por exemplo, uma ou duas vezes por dia.

[00367] Por exemplo, geralmente para tinha do corpo ou tinha crural ou tinha da face, a presente composição pode ser aplicada, por exemplo, uma ou duas vezes por dia, por exemplo, pela manhã e à noite, durante cerca de 2 a 4 semanas. Geralmente, para aplicação em tinha do pé, a presente composição pode ser aplicada uma vez por dia, durante 2 semanas ou mais. Por exemplo, um composto provido ou composição do mesmo pode ser aplicado topicamente em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele ou tecido saudável ao redor da área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de ,5 polegadas, em uma frequência, por exemplo, de uma vez por dia, por um período, por exemplo, de cerca de duas semanas.

[00368] Se desejado outros agentes terapêuticos podem ser utilizados em conjunto com um composto provido ou composição do mesmo. A quantidade de ingredientes farmaceuticamente ativos que podem ser combinados com os materiais carreadores para produzir uma única forma de dosagem variará dependendo do hospedeiro tratado, da natureza da doença, distúrbio ou condição e da natureza dos ingredientes ativos.

[00369] Em algumas modalidades, um composto provido ou composição farmacêutica do mesmo é dado em uma dose única ou múltiplas

doses por um período, por exemplo, diariamente, semanalmente, quinzenalmente ou mensalmente. Por exemplo, em algumas modalidades, um composto provido ou composição farmacêutica do mesmo é dado de uma a quatro vezes por período.

[00370] Em algumas modalidades, para infecções fúngicas superficiais da pele, um composto provido ou composição do mesmo é dado uma vez por semana, por um período de uma a seis semanas, por exemplo, por uma semana, por duas semanas, por três semanas, por quatro semanas, cinco semanas ou por seis semanas.

[00371] Em algumas modalidades, para infecções por onicomicose, um composto provido ou composição do mesmo é aplicado a uma frequência de uma a quatro vezes ao dia, incluindo, por exemplo, uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia, diariamente ou semanalmente ou em uma programação mensal ou a cada dois meses, por um período de tempo suficiente para aliviar os sintomas ou eliminar a infecção fúngica, por exemplo, por um período de tempo de 1 a 52 semanas, de 1 a 26 semanas, de 26 a 52 semanas, de 13 a 39 semanas, de 20 a 40 semanas, de 20 a 48 semanas, de 5 a 50 semanas, de 10 a 45 semanas, de 15 a 40 semanas, de 20 a 35 semanas, de 25 a 30 semanas, por cerca de 30 semanas; de 28 semanas a 50 semanas, de 30 semana a 48 semanas, de 32 a 46 semanas, de 34 a 44 semanas, de 36 a 42 semanas, de 38 a 40 semanas, de 2 a 24 semanas, de 2 a 22 semanas, de 2 a 20 semanas, de 2 a 18 semanas, de 2 a 16 semanas, de 2 a 14 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 4 semanas, de 10 a 48 semanas, de 12 a 48 semanas, de 14 a 48 semanas, de 16 a 48 semanas, de 18 a 48 semanas, de 20 a 48 semanas, de 22 semanas a 48 semanas, de 24 semana a 48 semanas, de 26 a 48 semanas, de 28 a 48 semanas, de 30 a 48 semanas, de 32 a 48 semanas, de 34 a 48 semanas, de 34 a 48 semanas, de 36 a 48 semanas, de 38 a 48 semanas, de 40 a 48 semanas, de 42 a 48 semanas, de 44 a 48 semanas, de 46

a 48 semanas, por 1 semanas, por 2 semanas, por 4 semanas, por 6 semanas, por 8 semanas, por 10 semanas, por 12 semanas, por 24 semanas, por 26 semanas, por 28 semanas, por 30 semanas, por 32 semanas, por 34 semanas, por 36 semanas, por 38 semanas, por 40 semanas, por 42 semanas, por 44 semanas, por 46 semanas, por 48 semanas, por 50 semanas, por 50 semanas ou por 52 semanas. Por exemplo, as presentes composições podem ser administradas topicamente, em uma frequência de uma vez por dia por um período de 1 semana a 52 semanas, por exemplo, por cerca de 24 semanas a 48 semanas.

[00372] Em algumas modalidades, para infecções por onicomicose, as composições presentemente descritas são aplicadas em uma quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele e/ou unha saudável ao redor da área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 polegadas. Quantidades adequadas, por exemplo, por aplicação por área afetada ou dosagem diária acumulada por área afetada (uma ou mais unhas e, por exemplo, uma ou duas aplicações em um período de 24 horas), podem incluir, por exemplo, de cerca de 0,1 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,2 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,3 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,4 gramas a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 gramas a cerca de 1 grama; de cerca de 1 grama a cerca de 8 gramas; de cerca

de 1 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 7 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 6 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 4 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 1 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 1,5 gramas a cerca de 2 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 2 gramas a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 2,5 gramas a cerca de 3 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 4 gramas; de cerca de 3 gramas a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 3,5 gramas a cerca

de 4 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 4 gramas a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 4,5 gramas a cerca de 5 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 5,5 gramas a cerca de 6 gramas; de cerca de 6 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 6 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 6,5 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 6,5 gramas a cerca de 7 gramas; de cerca de 7 gramas a cerca de 8 gramas; de cerca de 7,5 gramas a cerca de 8 gramas; cerca de 0,2 gramas; cerca de 0,5 gramas; cerca de 1 grama; cerca de 1,5 gramas; cerca de 2 gramas; cerca de 2,5 gramas; cerca de 3 gramas, cerca de 3,5 gramas; cerca de 4 gramas, cerca de 4,5 gramas; cerca de 5 gramas, cerca de 5,5 gramas; cerca de 6 gramas, cerca de 6,5 gramas; cerca de 7 gramas, cerca de 7,5 gramas; ou cerca de 8 gramas.

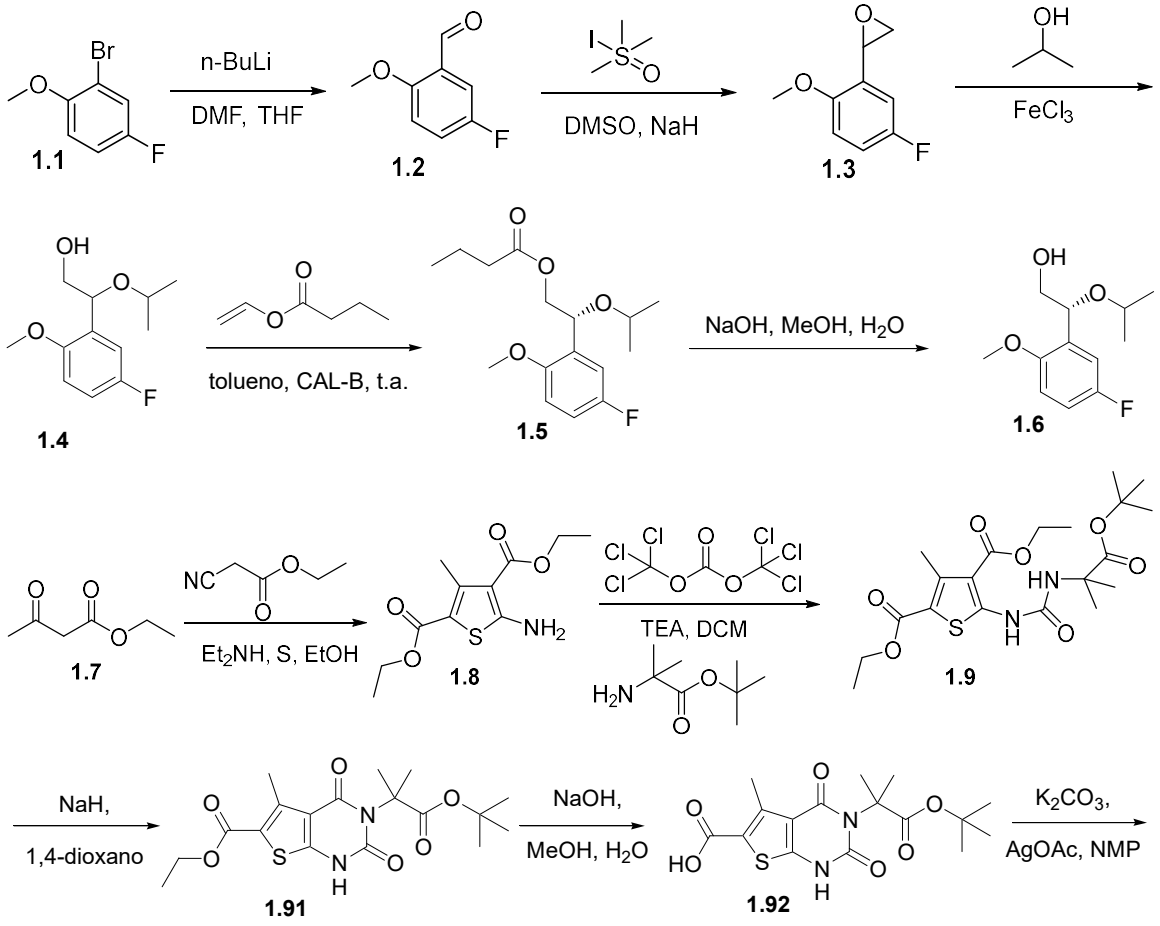
[00373] Em certos casos de onicomicose, uma dose máxima por aplicação, por área afetada, de 8 gramas de um composto provido ou composição do mesmo é aplicada a uma área afetada (todas as unhas), por exemplo, uma ou duas vezes por dia. Em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é aplicado, por exemplo, uma ou duas vezes por dia, por exemplo, pela manhã e/ou à noite, durante cerca de 1 a 52 semanas. Por exemplo, em algumas modalidades, um composto provido ou composição do mesmo é aplicado topicamente em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele e/ou unha saudável ao redor da área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 polegadas, em uma frequência, por exemplo, de uma vez por dia, por um período, por exemplo, de cerca de 24 a cerca de 48 semanas.

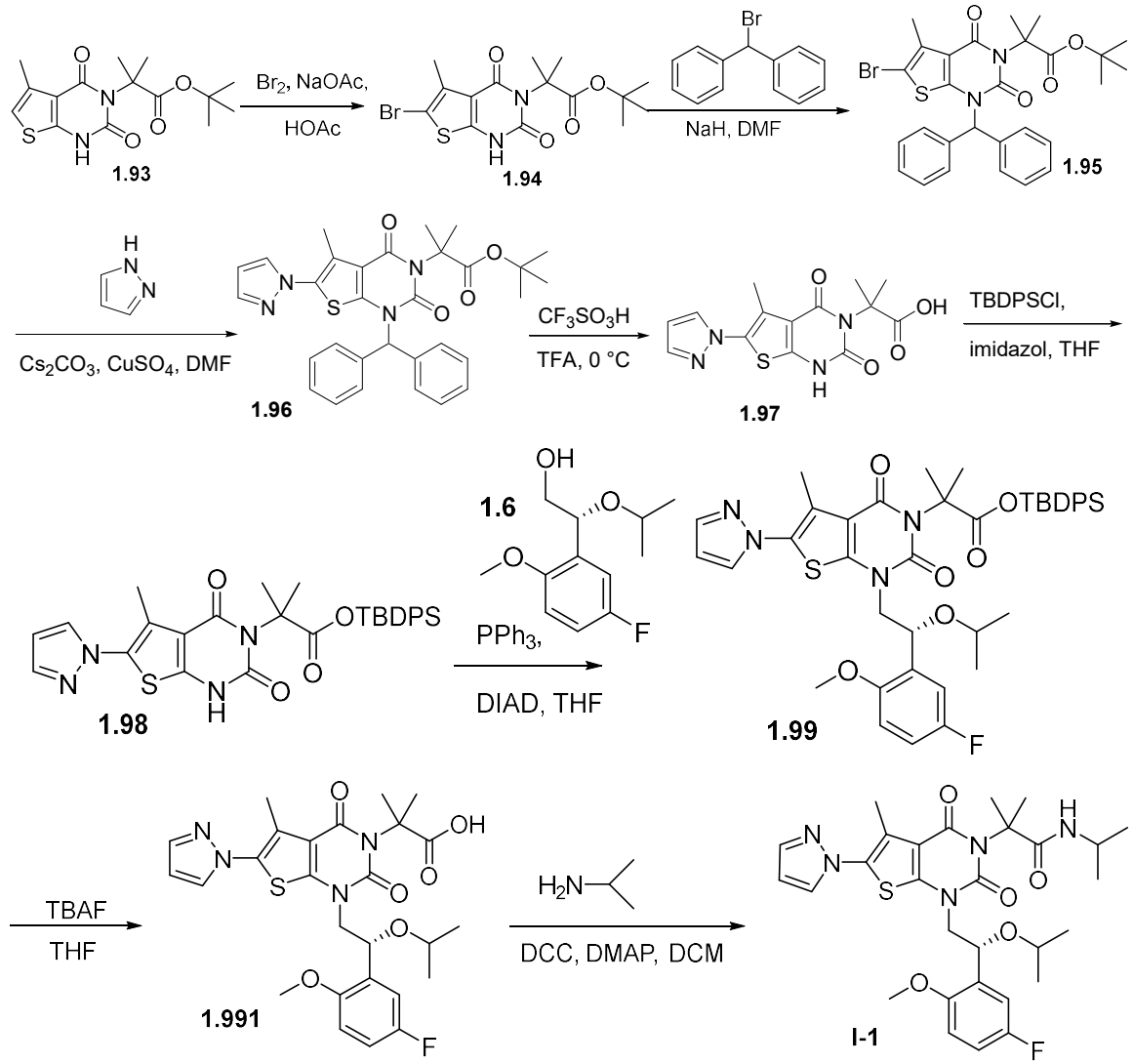
EXEMPLIFICAÇÃO

[00374] Como representado nos Exemplos abaixo, em certas modalidades exemplificativas, os compostos são preparados de acordo com os procedimentos gerais a seguir. Será reconhecido que, embora os métodos gerais representem a síntese de certos compostos da presente invenção, os métodos gerais a seguir e outros métodos conhecidos por um versado na técnica podem ser aplicados a todos os compostos e subclasses e espécies de cada um desses compostos, como descrito aqui.

Procedimentos experimentais:

Exemplo 1: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-1.





[00375] **Síntese do composto 1.2.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 3000 mL sob nitrogênio, colocou-se **1.1** (100 g, 487,75 mmol, 1,00 equiv), THF (1,5 L). Isto foi seguido de adição de n-BuLi (215,6 mL) gota a gota com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada durante 1 hora a -78°C. A esta adicionou-se DMF (71,54 g, 978,79 mmol, 2,01 equiv) gota a gota com agitação a -78 °C. A reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente e depois resfriada bruscamente pela adição de 800 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 500 mL de acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer **65.7** g (87%) de **1.2** como um líquido amarelo claro.

[00376] **Síntese do composto 1.3.** Em um balão de fundo redondo com

2000 bocas de 3 mL sob nitrogênio, colocou-se DMSO (700 mL), NaH (20,48 g, 512,00 mmol, 1,20 equiv, 60%). A reação foi agitada durante 1 h a 40°C. Isso foi seguido de adição de iodeto de S,S-dimetilmetanosulfinila (112,64 g, 511,83 mmol, 1,20 equiv) em várias bateladas. A esta adicionou-se **1.2** (65,7 g, 426,24 mmol, 1,00 equiv) gota a gota com agitação a 15 °C. A reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente, depois resfriada bruscamente pela adição de 600 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 600 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x400 mL de água, 500 mL de salmoura, seca e concentrada para prover 40 g (56%) de **1.3** como um óleo marrom claro.

[00377] **Síntese do composto 1.4.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 1000 mL, colocou-se $FeCl_3$ (11,978 g, 73,85 mmol, 0,10 equiv), propan-2-ol (223,2 g, 3,71 mol, 5,00 equiv). Isto foi seguido de adição de **1.3** (125 g, 743,32 mmol, 1,00 equiv) gota a gota com agitação a 0 °C. A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente, depois resfriada bruscamente pela adição de 400 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2 x 300 mL de EtOAc, as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 48 g (28%) de **1.4** como um óleo incolor.

[00378] **Síntese do composto 1.5.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 500 mL, colocou-se **1.4** (48 g, 210,29 mmol, 1,00 equiv), tolueno (250 mL), butanoato de etenila (14,478 g, 126,84 mmol, 0,60 equiv), CAL-B (720 mg). A solução resultante foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 28,5 g (45%) de **1.5** como um óleo incolor.

[00379] **Síntese do composto 1.6.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 500 mL, colocou-se **1.5** (21,8 g, 73,07 mmol, 1,00 equiv), metanol (300 mL), água (150 mL), NaOH (5,84 g, 146,01 mmol, 2,00 equiv). A

reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. O valor de pH da solução foi ajustado para 7 com AcOH. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, extraída com 3x100 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 16 g (96%) de **1.6** como um óleo incolor.

[00380] **Síntese do composto 1.8.** Em um balão de fundo redondo de 2000 mL, colocou-se uma solução de **1.7** (320 g, 2,46 mol, 1,00 equiv) em etanol (600 mL), enxofre (80 g, 1,00 equiv) e 2-cianoacetato de etila (280 g, 2,48 mol, 1,00 equiv). Isto foi seguido de adição de morfolina (235 g, 1,00 equiv) gota a gota com agitação a 45°C em 30 min. A reação foi agitada durante 5 h a 60°C. Os sólidos foram filtrados. A solução foi diluída com 3000 mL de H_2O. Os sólidos foram coletados por filtração e a torta do filtro foi lavada com 1 L de EtOH (30%) para prover 380 g (60%) de **1.8** como um sólido amarelo.

[00381] **Síntese do composto 1.9.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 2000 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se **1.8** (200 g, 777,28 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (1000 mL). Isto foi seguido de adição de carbonato de ditriclorometila (76,9 g, 259,14 mmol, 0,33 equiv) com agitação a 0°C. Isto foi seguido de adição de Et_3N (314 g, 3,10 mol, 3,99 equiv) gota a gota com agitação a 0°C em 2 h. A solução resultante foi agitada durante 3 h a 0°C. A esta adicionou-se 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butila (152 g, 776,70 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois resfriada bruscamente pela adição de 1 L de água. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado para prover 105 g (31%) de **1.9** como um sólido amarelo.

[00382] **Síntese do composto 1.91.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 1 L sob nitrogênio, colocou-se **1.9** (42 g, 94,91 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (400 mL). Isto foi seguido de adição de NaH (5,7 g,

142,50 mmol, 1,50 equiv, 60%) a 10°C. A reação foi agitada durante 2 h a 110°C e depois resfriada bruscamente pela adição de 500 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x200 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado para prover 24,4 g (65%) de **1.91** como um sólido branco.

[00383] **Síntese do composto 1.92.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 500 mL, colocou-se l**1.91** (24,4 g, 61,54 mmol, 1,00 equiv), NaOH (12,2 g, 305,00 mmol, 4,96 equiv), água (20 mL), metanol (250 mL). A solução resultante foi agitada durante 4 h a 50 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O valor de pH da solução foi ajustado para 2 com HCl (10%). A reação foi extraída com 3x300 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo para prover 19,4 g (86%) de **1.92** como um sólido branco.

[00384] **Síntese do composto 1.93.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 1 L, colocou-se **1.92** (19,4 g, 52,66 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (8,7 g, 62,95 mmol, 1,20 equiv), CH_3COOAg (10,5 g, 20,26 mmol, 2,03 equiv) e NMP (400 mL). A reação foi agitada durante 2 h a 110°C. A reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 1 L de água. A solução resultante foi extraída com 5x200 mL de EtOAc, as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 15,3 g (90%) de **1.93** como um sólido branco.

[00385] **Síntese do composto 1.94.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 1000 mL, colocou-se **1.93** (15,3 g, 47,16 mmol, 1,00 equiv), CH_3COONa (8,5 g, 103,66 mmol, 2,20 equiv), ácido acético (300 ml). Isto foi seguido de adição de Br_2 (8,3 g, 51,94 mmol, 1,10 equiv) gota a gota com agitação. A reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 500 mL de H_2O e concentrada sob vácuo para prover 17 g (89%) de **1.94** como um sólido branco.

[00386] **Síntese do composto 1.95.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 500 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se **1.94** (13 g, 32,23 mmol, 1,00 equiv) em DMF (200 mL). Isto foi seguido de adição de NaH (1,52 g, 1,18 equiv, 60%) gota a gota com agitação em 1 h. A esta foi adicionado [bromo(fenil)-metil]benzeno (9,348 g, 37,83 mmol, 1,17 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois resfriada bruscamente pela adição de NH_4Cl aquoso saturado, extraída com 2x200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 17 g (93%) de **1.95** como um sólido amarelo.

[00387] **Síntese do composto 1.96.** Em um balão de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio, colocou-se **1.95** (2 g, 3,51 mmol, 1,00 equiv), 1H-pirazol (10 g, 146,89 mmol, 41,83 equiv), $CuSO_4$ (2 g), Cs_2CO_3 (4 g, 12,28 mmol, 3,50 equiv), DMF (40 mL), ácido 2-piridinacarboxílico (1 g). A reação foi agitada durante a noite a 130°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi diluída com 200 mL de H_2O, extraída com 2x200 ml de EtOAc e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 500 mg (26%) de **1.96** como um sólido amarelo.

[00388] **Síntese do composto 1.97.** Em um balão de fundo redondo de 100 mL, colocou-se uma solução de **1.96** (500 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv) em ácido trifluoroacético (5 mL). Isto foi seguido de adição de ácido trifluorometanossulfônico (384 mg, 2,56 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. A reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 50 mL de água e depois extraída com 2 x 50 mL de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para prover 1 g (bruto) de **1.97** como um sólido branco.

[00389] **Síntese do composto 1.98.** Em um balão de fundo redondo de

50 mL, colocou-se **1.97** (1 g, 2,99 mmol, 1,00 equiv), THF (10 mL), TBDPSCl (1,64 g, 2,00 equiv) e imidazol (407 mg, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 650 mg (38%) de **1.98** como um sólido branco.

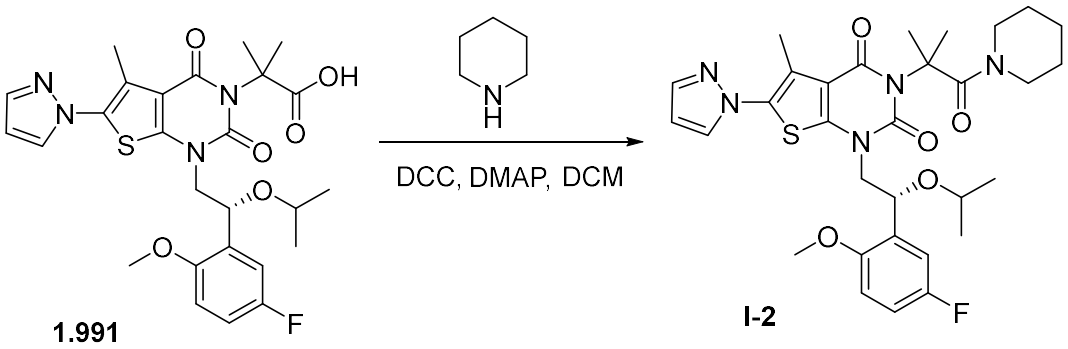
[00390] **Síntese do composto 1.99.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 50 mL sob nitrogênio, colocou-se **1.98** (650 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), THF (10 mL), **1.6** (310 mg, 1,36 mmol, 1,2 equiv), DIAD (458 mg, 2,26 mmol, 2,00 equiv), e PPh_3 (594 mg, 2,26 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 500 mg (57%) de **1.99** como um sólido branco.

[00391] **Síntese do composto 1.991.** Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **1.99** (500 mg, bruto) e THF (20 mL). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 200 mg de **1.991** como um sólido branco.

[00392] **Síntese do composto I-1.** Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **1.991** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), propanamina (44 mg, 0,74 mmol, 2,03 equiv), DCC (228 mg, 1,11 mmol, 3,01 equiv), 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,74 mmol, 2,01 equiv), e CH_2Cl_2 (10 mL). A reação foi agitada durante a noite a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 101,5 mg (47%) de **I-1** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C_4NOH_8]$^+$ 527，[M+Na]$^+$ 608; ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ 0,96-1,03(m, 12H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,75-4,00 (m, 3H), 5,12-5,16 (t, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,06-7,27 (m, 3H), δ7,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

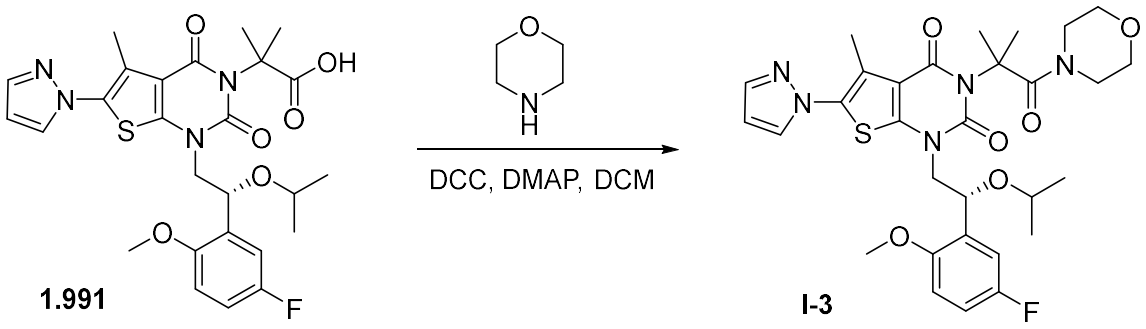
Exemplo 2: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-

5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-2.



[00393] Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **1.991** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), DCC (151,5 mg, 0,73 mmol, 2,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,74 mmol, 2,01 equiv), piperidina (60 mg, 0,70 mmol, 1,92 equiv) e CH_2Cl_2 (20 mL). A reação foi agitada durante 5 h a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 49 mg (22%) de **I-2** como um sólido branco. LC-MS-PH (ES, *m/z*) $[M-C_5NH_{10}]^+$ 527, $[M+Na]^+$ 634; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,99-1,03 (m, 6H), 1,30-1,80 (m, 12H), 2,35 (s, 3H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,90-4,30 (m, 2H), 5,20 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

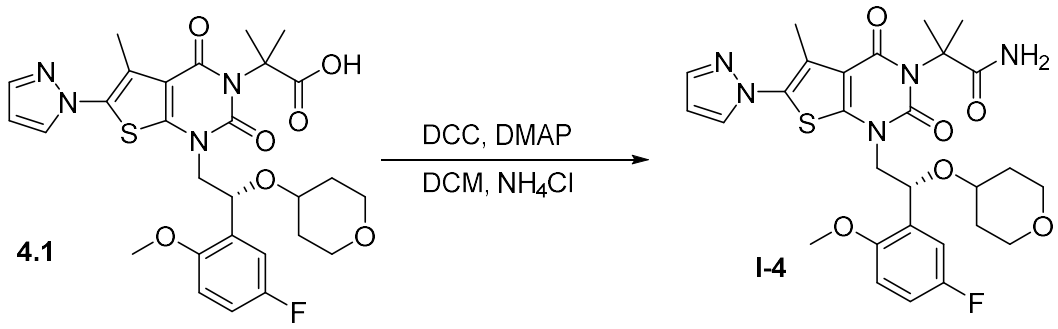
Exemplo 3: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(2-metil-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-3.



[00394] O composto **I-3** foi preparado a partir do composto **1.991** e morfolina em 46% de rendimento usando procedimento similar ao descrito no

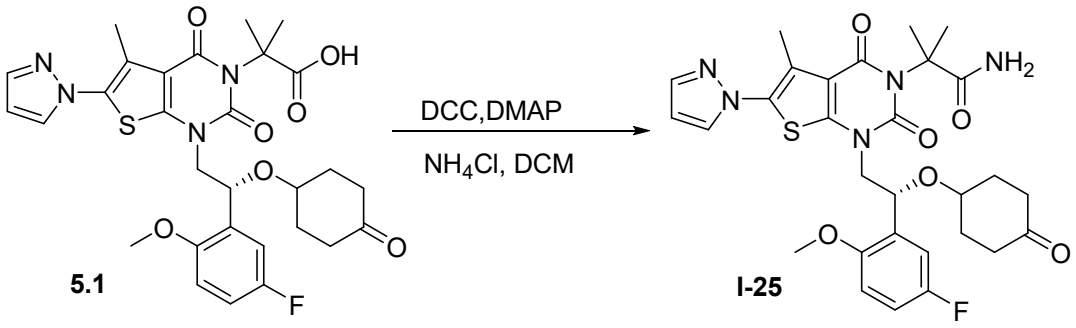
Exemplo 2. LC-MS (ES, *m/z*):[M+Na]$^+$ 636; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,98-1,03 (m, 6H), 1,60-1,80 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,15-3,40 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 5H),3,78 (s, 3H), 3,90-4,30 (m, 2H),5,20 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 7,82 (s, 1H),8,20 (s, 1H).

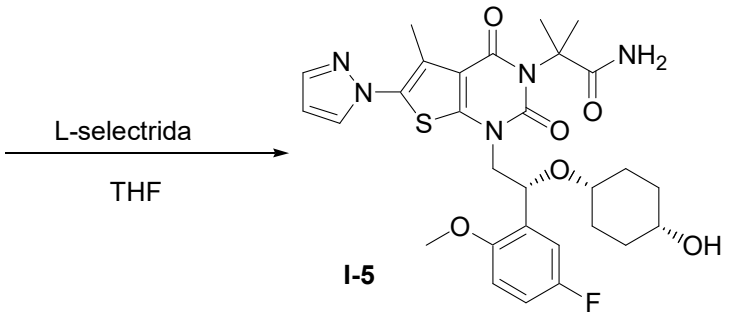
Exemplo 4: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-4.



[00395] O composto **I-4** foi preparado em 65,4% de rendimento a partir do composto **4.1** e NH_4Cl usando o procedimento descrito no Exemplo 2. LC-MS (ES, *m/z*): [M+Na]$^+$ 608; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 1H), 6,90-6,60 (brs, 1H), 6,59-6,56 (t, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,31-3,22(m, 2H) , 2,32 (s, 3H), 1,66-1,65 (m, 8H), 1,35-1,24 (m, 2H).

Exemplo 5: Síntese de 2-(1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-5.

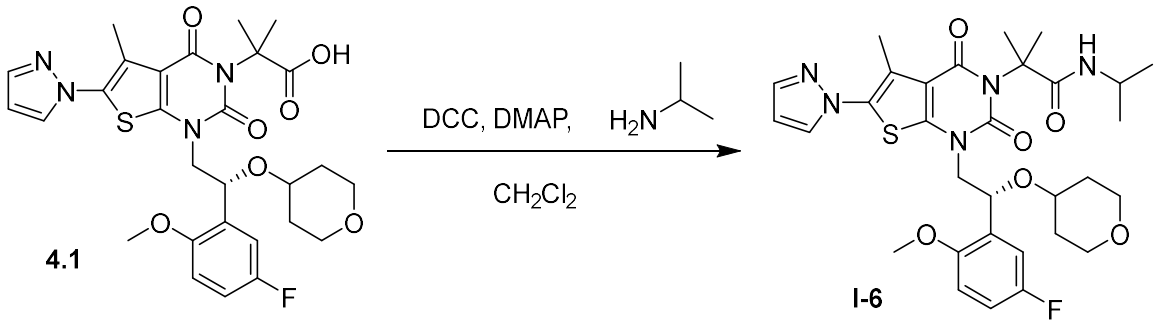




[00396] **Síntese do composto I-25.** Em um balão de fundo redondo de 100 mL, colocou-se **5.1** (700 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv), DCC (485 mg, 2,35 mmol, 2,01 equiv), DMAP (285 mg, 2,33 mmol, 2,00 equiv), NH_4Cl (125 mg, 2,34 mmol, 2,00 equiv), e CH_2Cl_2 (20 mL). A reação foi agitada durante 4 h a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 600 mg (86%) de **I-25** como um sólido branco.

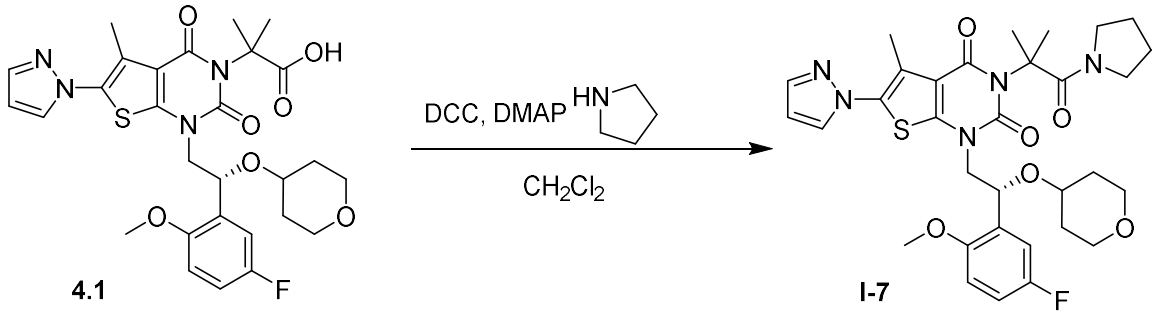
[00397] **Síntese do composto I-5.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 100 mL sob nitrogênio, colocou-se **I-25** (600 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), THF (20 mL). Isto foi seguido de adição de L-selectrida (3 mL, 1M) a -78°C. A reação foi agitada durante 1 h a -78°C e depois resfriada bruscamente pela adição de 20 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3 x 30 mL de CH_2Cl_2, e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC prep para prover 241,8 mg (40%) de **I-5** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*) [M-NH_2]$^+$ 583，[M+H]$^+$ 600，[M+Na]$^+$ 622; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,23-1,40 (m, 6H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,62-1,70 (d, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82-4,10 (m, 2H), 4,36-4,37 (d, 1H), 5,20-5,23 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,60-6,80 (brs, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Exemplo 6: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-6.



[00398] Em um frasco de micro-ondas de 8 mL, colocou-se **4.1** (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), DCC (210 mg, 1,02 mmol, 3,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (83 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (40 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv) e CH_2Cl_2 (2 mL). A reação foi agitada durante 8 h a 50°C em um banho de óleo. A mistura foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 58,2 mg (27%) de **I-6** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C_3H_8N]$^+$ 569; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ1,00-1,02 (m, 6H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 1H), 5,21-5,25 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

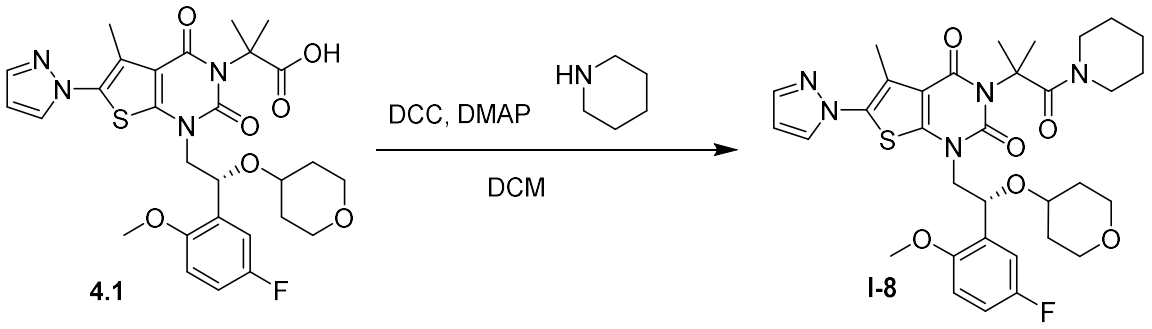
Exemplo 7: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-7.



[00399] O composto **I-7** foi preparado em 30% de rendimento a partir do composto **4.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 6. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C4H8N]$^+$ 569; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ1,15-1,46 (m, 2H), 1,64-1,96 (m, 12H), 2,31 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 2H),

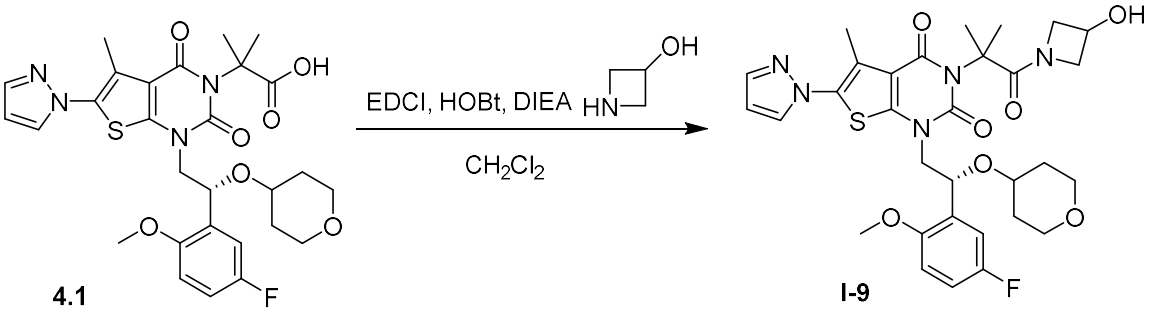
3,21-3,30 (m, 5H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,89-4,10 (m, 1H), 5,21-5,25 (t, 1H), 6,57(s, 1H), 6,90-7,20 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Exemplo 8: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-8.



[00400] O composto **I-8** foi preparado em 34% de rendimento a partir do composto **4.1** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 6. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 569; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ1,19-1,57 (m, 8H), 1,58-1,83 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), δ3,09-3,33 (m, 5H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,57-3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,89-4,10 (m, 1H), 5,21-5,25 (t, 1H), 6,57(s, 1H), 6,90-7,20 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

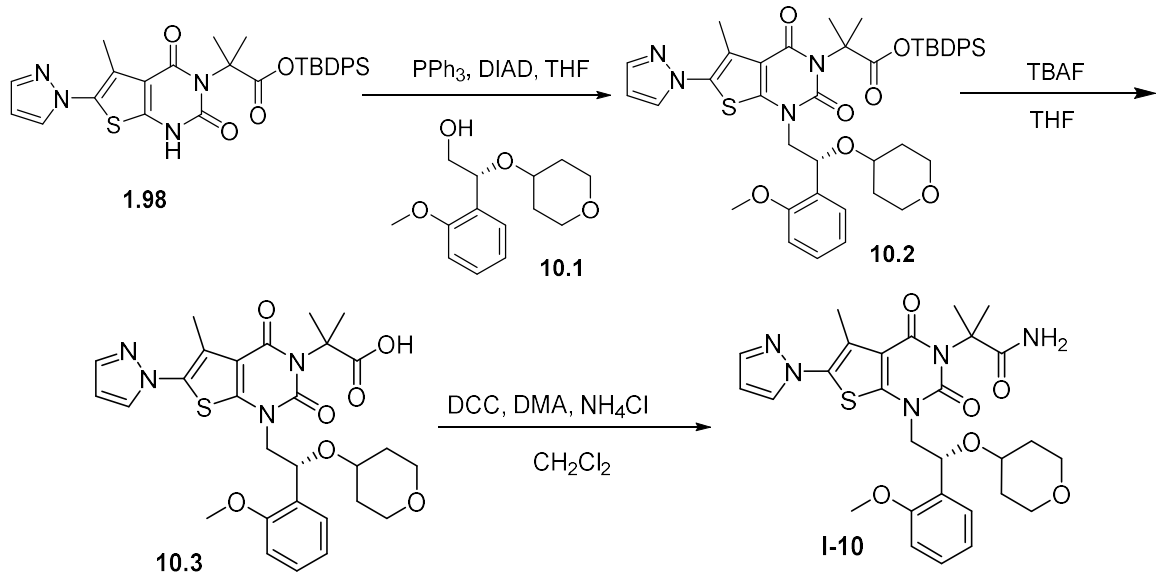
Exemplo 9: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-3-(1-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-9.



[00401] Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se **4.1** (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), EDCI (98 mg, 0,51 mmol, 1,50 equiv), HOBt (46 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), DIEA (131,6 mg, 1,02 mmol,

2,99 equiv) e cloridrato de azetidin-3-ol (75 mg, 0,68 mmol, 2,01 equiv). A reação foi agitada durante 8 h a 25°C. A mistura resultante foi lavada com 2 mL de H_2O. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar 53,1 mg (24%) de **I-9** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_3H_6NO]^+$ 569; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,45-1,55 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 7H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 7H), 4,15-4,54 (m, 4H), 4,87-4,91 (t, 1H), 5,39-5,43 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95-7,96 (d, 1H).

Exemplo 10: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-10.



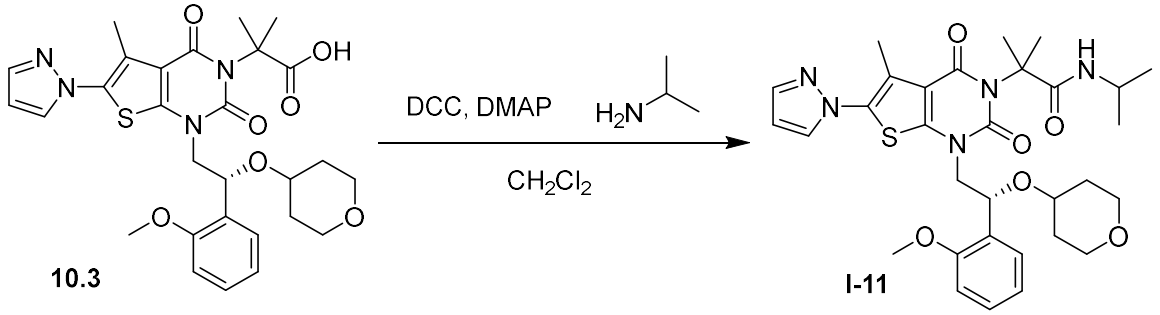
[00402] **Síntese do composto 10.2.** Em um balão de fundo redondo de 25 mL, colocou-se **1.98** (500 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv), THF (5 mL), **10.1** (276 mg, 1,09 mmol, 1,25 equiv), DIAD (251 mg, 1,24 mmol, 1,42 equiv), e PPh_3 (340 mg, 1,30 mmol, 1,48 equiv). A reação foi agitada durante 12 h a 50°C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 600 mg (85%) de **10.2** como um sólido branco.

[00403] **Síntese do composto 10.3.** Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **10.2** (1,2 g, 1,49 mmol, 1,00 equiv), TBAF (1,23 g, 3,73

mmol, 2,51 equiv) e THF (12 mL). A reação foi agitada durante 12 h a 25°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, depois diluída com EtOAc. A mistura resultante foi lavada com H_2O e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 400 mg (47%) de **10.3** como um sólido branco.

[00404] **Síntese do composto I-10.** Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se 10.3 (200 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), DCC (217 mg, 1,05 mmol, 3,00 equiv), DMAP (85,4 mg, 0,70 mmol, 2,00 equiv) e NH_4Cl (36 mg, 0,67 mmol, 3,00 equiv). A reação foi agitada durante 8 h a 50°C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 51,1 mg (26%) de **I-10** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-NH_2]^+$ 551; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ1,24-1,34 (m, 2H)， 1,62-1,68 (m, 8H), 2,33 (s, 3H)， 3,23-3,30 (m, 2H)， 3,53-3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 1H), 5,25-5,29 (t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,66-6,80 (brs, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,06-7,15 (brs, 1H), 7,28-7,32 (t, 1H), 7,45-7,47 (d, 1H), 7,78-7,79(d, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H).

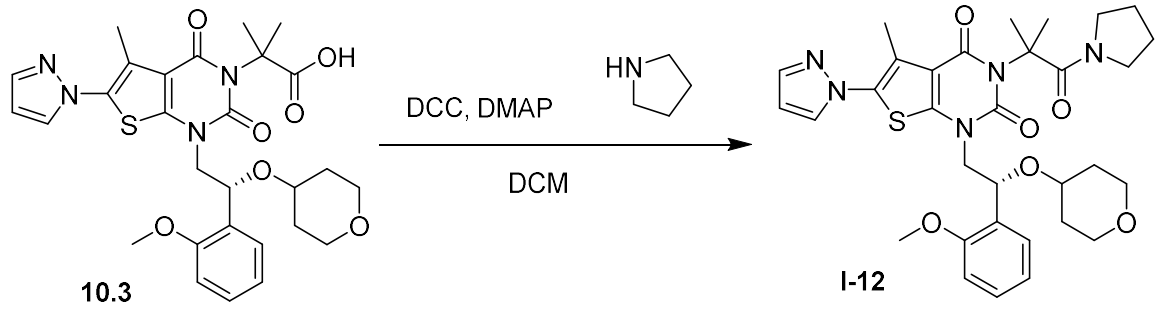
Exemplo 11: Síntese de (*R*)-N-isopropil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-11.



[00405] Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se **10.3** (200 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), DCC (217 mg, 1,05 mmol, 2,99 equiv), DMAP (85,4 mg, 0,70 mmol, 1,99 equiv), propan-2-amina (41,3 mg, 0,70 mmol, 1,99 equiv), e CH_2Cl_2 (2 mL). A reação foi agitada durante 12 h a 50°C. O produto

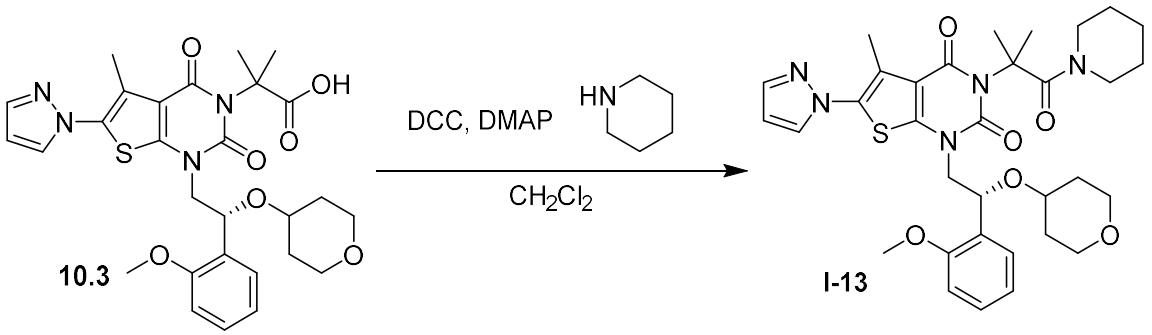
bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 50,2 mg (23%) de **I-11** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_3H_8N]^+$ 551; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ1,01-1,03 (m, 6H), 1,24-1,29 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,97-4,10 (m, 1H), 5,25-5,29 (t, 1H), 6,57(s, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,45-7,47 (d, 1H), 7,78-7,79 (d, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H).

Exemplo 12: Síntese de (*R*)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-12.



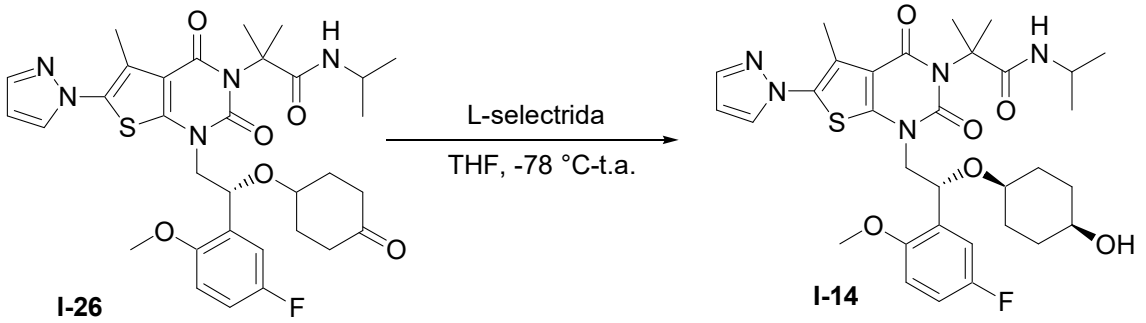
[00406] O composto **I-12** foi preparado a partir de pirrolidina e **10.3** em 26% de rendimento usando o procedimento descrito no Exemplo 11. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8N]^+$ 551; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ1,18-1,25 (m, 1H), 1,27-1,34 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 12H), 2,33 (s, 3H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 2H) , 3,33-3,38 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89-4,12 (m, 2H), 5,25-5,29 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H).

Exemplo 13: Síntese de (*R*)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-13.



[00407] O composto **I-13** foi preparado em 26% de rendimento a partir do composto **10.3** e piperidina. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 551; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ1,20-1,55 (m, 8H), 1,56-1,64 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 3,12-3,31 (m, 5H), 3,32-3,38 (m, 3H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89-4,12 (m, 1H), 5,25-5,29 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

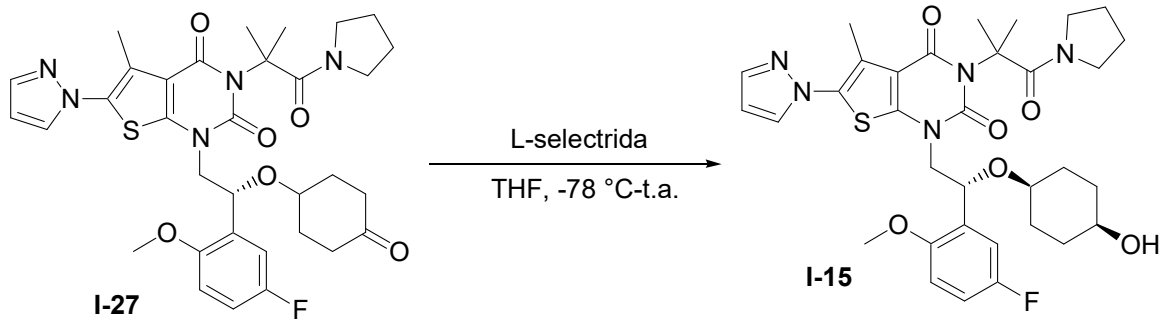
Exemplo 14: Síntese de 2-(1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-yl)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-14.



[00408] Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 50 mL sob nitrogênio, colocou-se uma solução de **I-26** (160 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv) em THF (6 mL). Isto foi seguido de adição de L-selectrida (0,75 mL, 0,75mmol, 3,00 equiv, 1mol/L) gota a gota com agitação a -78°C. A reação foi agitada durante 40 min a -78°C. A mistura resultante foi resfriada bruscamente com NH_4Cl (aq) e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC prep para prover 88 mg (55%) de **I-14** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 642; ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6): δ8,11 (d, 1H), 7,77(d, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,09-6,96

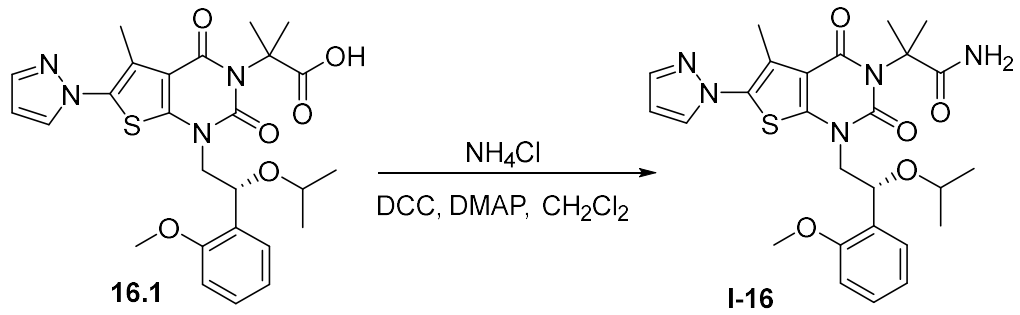
(m, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,20-5,17(m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 6H), 1,52-1,51 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 6H), 1,01-0,99 (dd, 6H).

Exemplo 15: Síntese de 1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-15.



[00409] Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 25 mL sob nitrogênio, colocou-se uma solução de **I-27** (190 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv) em THF (5 mL) e L-selectrida (0,9 mL, 0,87 mmol, 3,00 equiv, 1mol/L). A reação foi agitada durante 30 min a -78°C. A mistura resultante foi resfriada bruscamente com NH_4Cl (aq) e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 136 mg (71%) de **I-15** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 654; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 8,14 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,34-4,33 (d, 1H), 4,11-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,60 (m, 10H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,40-1,20 (m, 6H).

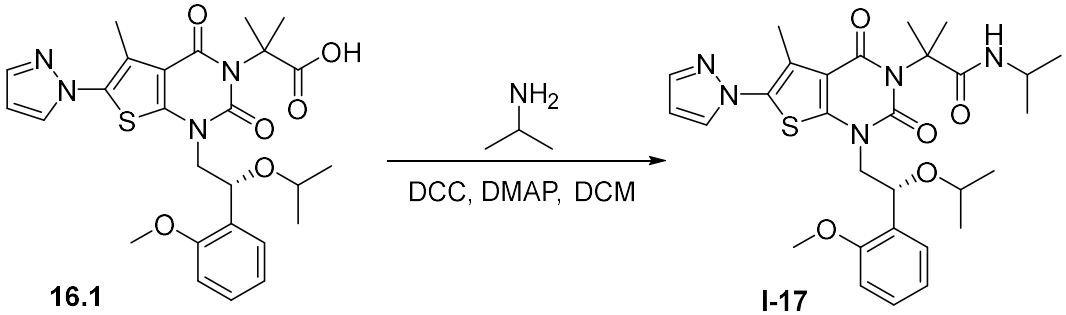
Exemplo 16: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-16.



16.1 I-16

[00410] Em um tubo vedado de 6 mL, colocou-se 16.1 (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), DCC (142 mg, 0,69 mmol, 2,42 equiv), 4-DMAP (56 mg, 0,46 mmol, 1,61 equiv) e cloridrato de amina (36,9 mg, 0,69 mmol, 2,42 equiv). A reação foi agitada durante a noite a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer 69,4 mg (46%) de **I-16** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-NH_2]^+$ 509; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,94-0,98 (dd, 6H), 1,65-1,66 (d, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,16-5,19 (t, 1H), 6,56-6,57 (d, 1H), 6,72 (brs, 1H), 6,94-7,05 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,77-7,78 (d, 1H), 8,12-8,13 (d, 1H).

Exemplo 17: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-17.

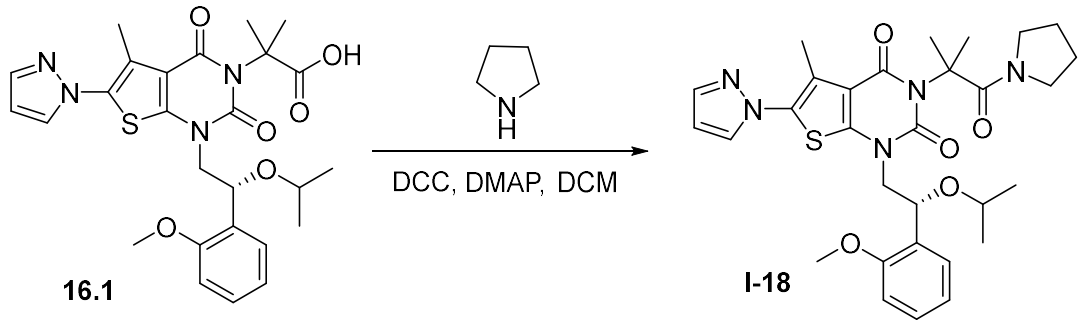


16.1 I-17

[00411] Em um tubo vedado de 6 mL, colocou-se 16.1 (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), DCC (142 mg, 0,69 mmol, 2,42 equiv), DMAP (56 mg, 0,46 mmol, 1,61 equiv) e propan-2-amina (27 mg, 0,46 mmol, 1,60 equiv). A reação foi agitada durante a noite a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC

e HPLC preparativa para fornecer 86,9 mg (54%) de **I-17** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C3H8N]$^+$509; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ0,97-1,03 (m, 12H), 1,61-1,65 (d, 6H) , 2,31 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,97 (m, 3H), 5,16-5,19 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,77-7,78 (d, 1H), 8,11-8,12 (d, 1H).

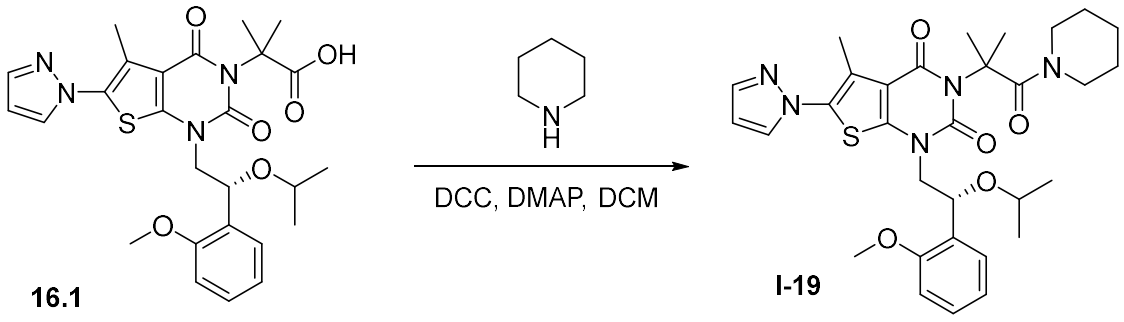
Exemplo 18: Síntese de (*R*)-1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-18.



16.1 I-18

[00412] O composto **I-18** foi preparado em 46% de rendimento a partir do composto **16.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 17. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C4H8N]$^+$ 509; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,93-0,98 (dd, 6H), 1,65-1,72 (m, 10H), 2,31(s, 3H) , 3,05-3,12 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,95-3,99(m, 2H), 5,18-5,21 (t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,98-7,02 (t, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), δ,40-7,42 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,16-8,17(d, 1H).

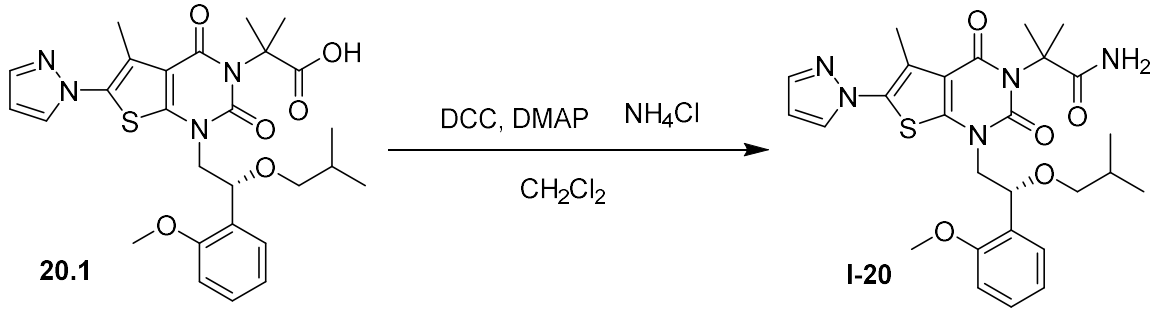
Exemplo 19: Síntese de (*R*)-1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-19.



16.1 I-19

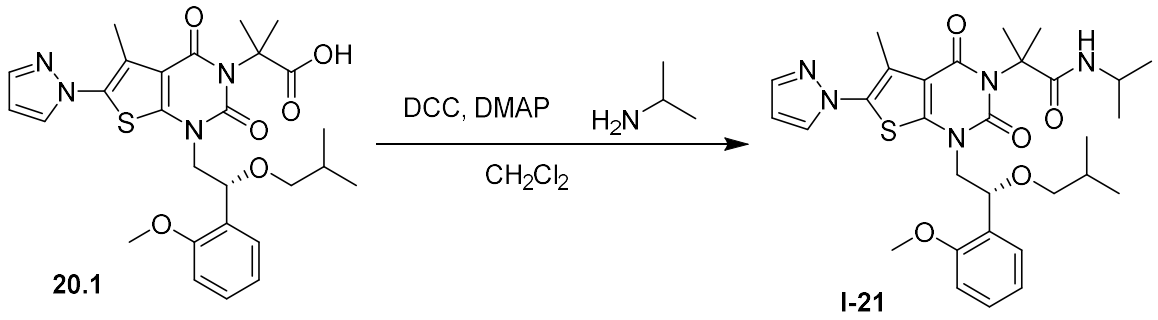
[00413] O composto **I-19** foi preparado em 50% de rendimento a partir do composto **16.1** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 17. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 509; ^1H RMN(400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,98-0,99 (dd, 6H), 1,36-1,64 (m, 12H), 2,33(s, 3H), 3,30-3,48 (m, 5H), 3,72-4,23 (m, 5H), 5,21 (m, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,98-7,02 (t, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Exemplo 20: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-isobutoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-20.



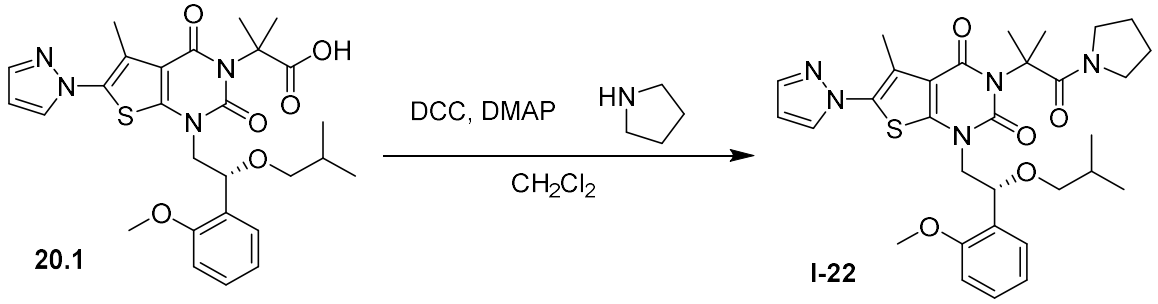
[00414] Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se **20.1** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), DCC (229 mg, 1,11 mmol, 3,00 equiv), DMAP (90,4 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv), NH_4Cl (58,9 mg, 1,10 mmol, 2,98 equiv), e CH_2Cl_2 (2 mL). A reação foi agitada durante 12 h a 50°C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 83,1 mg (42%) de **I-20** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-NH_2]^+$ 523; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,69-0,77 (dd, 6H), 1,65-1,71 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,93-2,97 (m, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 2H), 5,07-5,11 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,71 (brs, 1H), 6,96-7,03 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Exemplo 21: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-isobutoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-21.



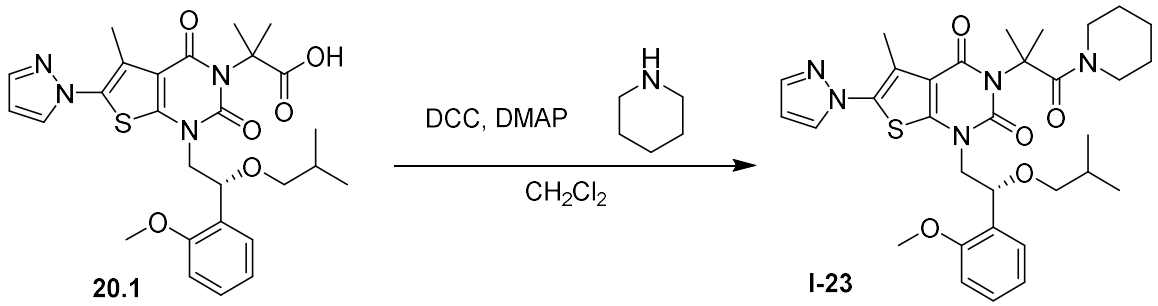
[00415] O composto **I-21** foi preparado em 53% de rendimento a partir do composto **20.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 20. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_3H_8N]^+$ 523; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,73-0,75 (dd, 6H), 0,99-1,02 (t, 6H), 1,61-1,70 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,93-3,00 (m, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 3H), 5,07-5,11 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Exemplo 22: Síntese de (*R*)-1-(2-isobutoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-22.



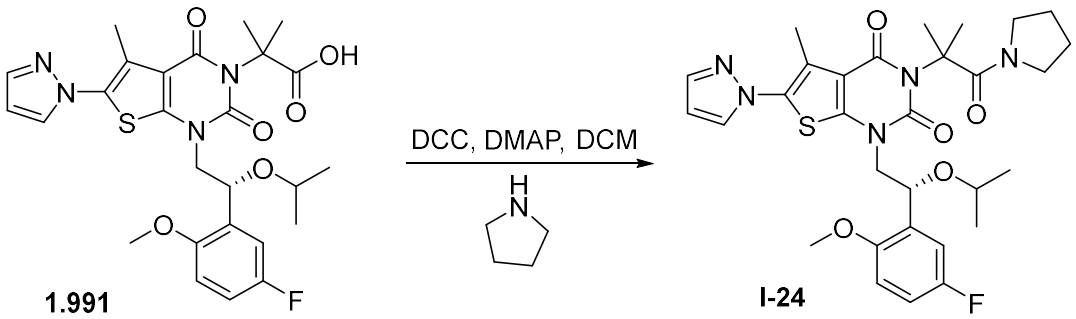
[00416] O composto **I-22** foi preparado em 39% de rendimento a partir do composto **20.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 20. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8N]^+$ 523; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,73-0,75 (dd, 6H), 1,64-1,73 (m, 11H), 2,31(s, 3H), 2,90-3,14 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,15 (m, 2H), 5,07-5,11(t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H).

Exemplo 23: Síntese de (*R*)-1-(2-isobutoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-23.



[00417] O composto **I-23** foi preparado em 31% de rendimento a partir do composto **20.1** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 20. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 523; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,73-0,75 (dd, 6H), 1,35-1,68 (m, 13H), 2,32 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,87-4,17 (m, 2H), 5,07-5,11 (t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

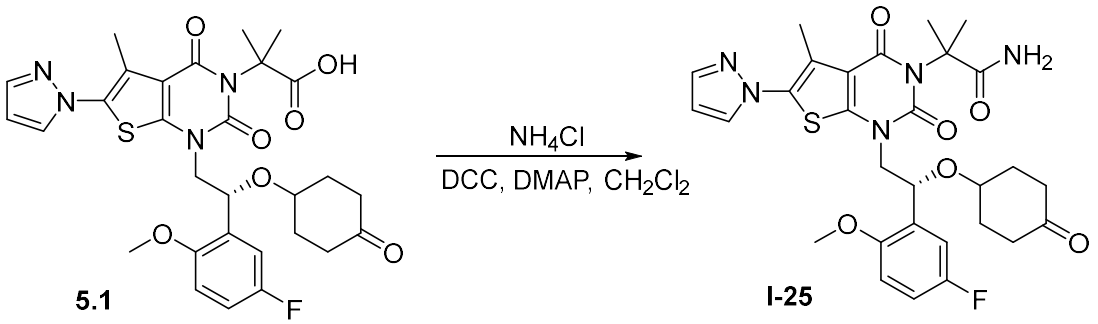
Exemplo 24: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-24.



[00418] Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **1.991** (350 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), DCC (265 mg, 1,28 mmol, 2,00 equiv), DMAP (157 mg, 1,29 mmol, 2,00 equiv), CH_2Cl_2 (10 mL) e pirrolidina (92 mg, 1,29 mmol, 2,01 equiv). A reação foi agitada durante a noite a 50°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para prover 75,2 mg (20%) de **I-24** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4NH_8]^+$ 527; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,96-1,00 (d, 6H), 1,64-1,80 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,14-5,17 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H),

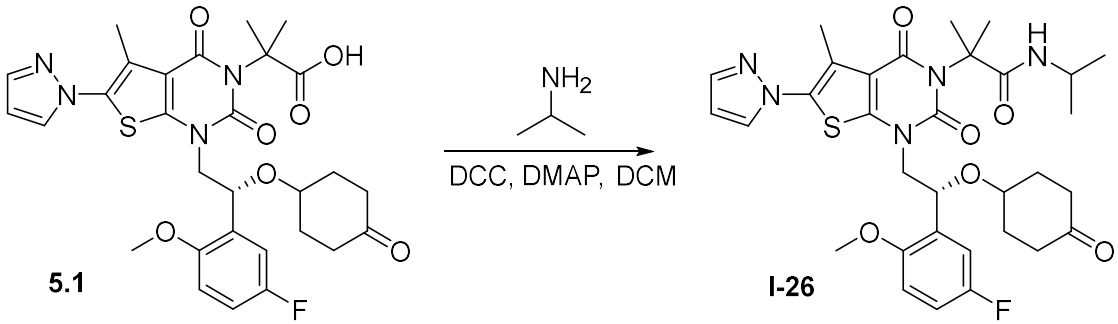
7,10-7,17 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Exemplo 25: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-25.



[00419] O composto **I-25** foi preparado a partir do composto **5.1** como descrito no Exemplo 5. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 598; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12-8,11 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,27~7,24 (m, 1H), 7,17~7,00 (m, 3H), 6,57 (brs, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,30~5,27 (t, 1H), 4,15~3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 2,29~2,15 (m, 4H), 2,15~2,07 (m, 3H), 1,81~1,76 (m, 4H), 1,64 (m, 6H).

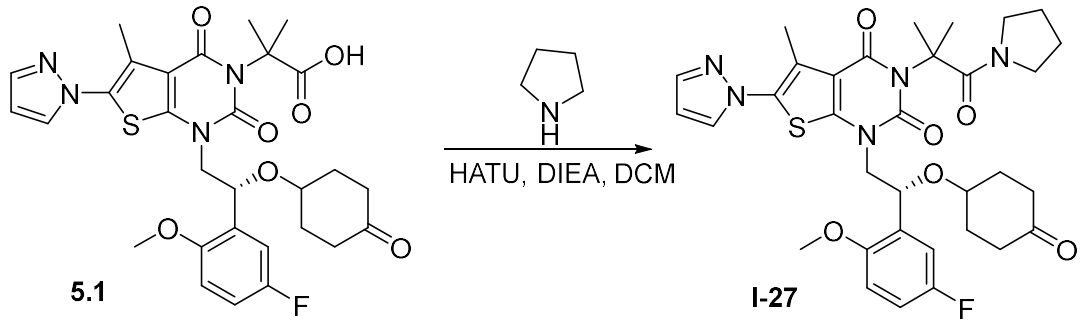
Exemplo 26: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-26.



[00420] Em um balão de fundo redondo de 25 mL purgado e mantido sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se uma solução de **5.1** (400 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) em CH_2Cl_2 (4 mL), propan-2-amina (79 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv), DCC (275,6 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv) e DMAP (163 mg, 1,33 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 16 h a 50°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa

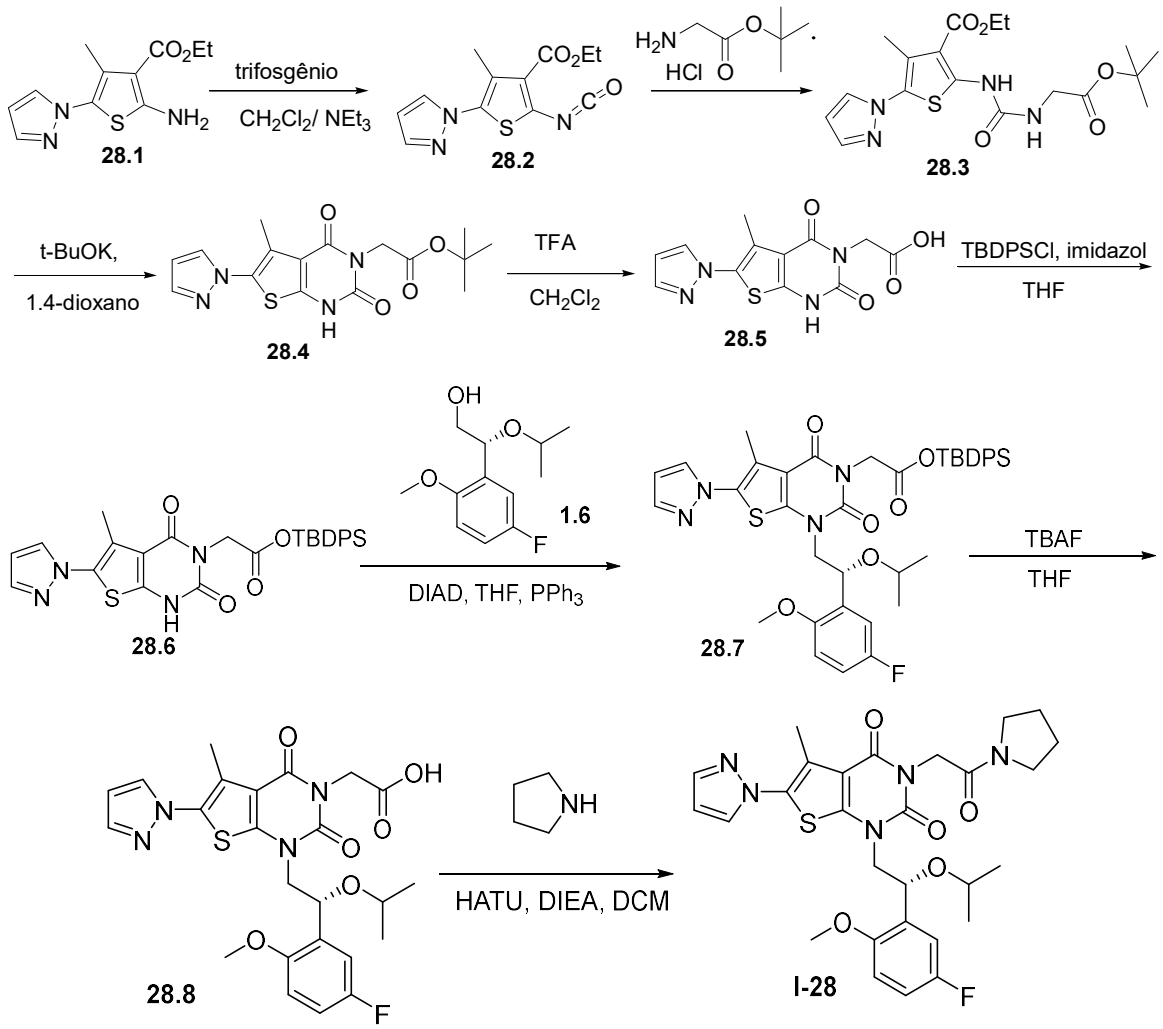
para fornecer 53,6mg de **I-26** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 640; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ8,11-8,10 (d, 1H), 7,78-7,77 (d, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,15-3,86 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 4H), 2,20-2,07 (m, 3H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,63-1,59 (dd, 6H), 1,01-0,99 (dd, 6H).

Exemplo 27: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-27.



[00421] Em um balão de fundo redondo de 50 mL sob nitrogênio, colocou-se uma solução de **5.1** (400 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) em CH_2Cl_2 (20 mL), pirrolidina (100 mg, 1,41 mmol, 2,00 equiv), HATU (508 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv) e DIEA (175 mg, 1,35 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 16 h a 25°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 260 mg (60%) de **I-27** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 652; ^1H-RMN:(400 MHz, DMSO-d_6): δ8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25~7,2 3(m, 1H), 7,17~7,13 (m, 1H), 7,05~7,03 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,29~2,20 (m, 4H), 2,20~2,05 (m, 3H), 1,91~1,50 (m, 15H).

Exemplo 28: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-28.



[00422] **Síntese do composto 28.2.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 100 mL, colocou-se **28.1** (5 g, 19,90 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (50 mL), trifosgênio (2,34 g, 0,40 equiv) e Et_3N (8 g, 79,06 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. O produto bruto foi usado na etapa seguinte diretamente sem purificação adicional.

[00423] **Síntese do composto 28.3.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 100 mL, colocou-se **28.2** (5,5 g, 19,83 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (50 mL) e cloridrato de 2-[(2-aminoacetil)oxi]-2-metilpropila (3,3 g, 19,80 mmol, 1,00 equiv). A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo para prover 6,4 g

(79%) de **28.3** como um sólido esbranquiçado.

[00424] **Síntese do composto 28.4.** Em um balão de fundo redondo de 250 mL, colocou-se **28.3** (6,4 g, 15,67 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (65 mL) e (terc-butoxi)potássio (3,5 g, 31,19 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente e depois resfriada bruscamente pela adição de NH_4Cl (aq). A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para prover 2 g (35%) de **28.4** como um sólido amarelo claro.

[00425] **Síntese do composto 28.5.** Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se **28.4** (2 g, 5,52 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (20 mL) e 2,2,2-trifluoroacetaldeído (0,5 mL). A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo para prover 1,6 g (95%) de **28.5** como um sólido amarelo.

[00426] **Síntese do composto 28.6.** Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se 28.5 (1,6 g, 5,22 mmol, 1,00 equiv), THF (16 mL), 1H-imidazol (750 mg, 11,02 mmol, 2,00 equiv) e terc-butil(cloro)difenilsilano (3 g, 10,91 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,5 g (53%) de **28.6** como um sólido amarelo claro.

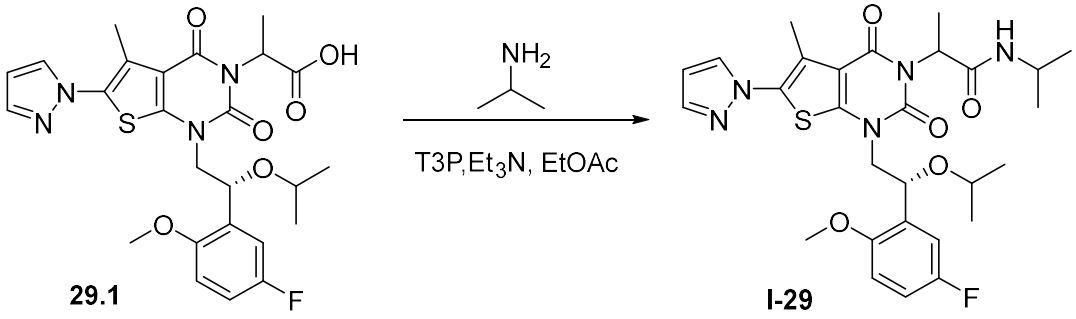
[00427] **Síntese do composto 28.7.** Em um balão de fundo redondo com 3 bocas de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se **28.6** (1,5 g, 2,75 mmol, 1,00 equiv), **1.6** (753 mg, 3,30 mmol, 1,20 equiv), THF (15 mL), DIAD (834 mg, 6,37 mmol, 1,50 equiv), e PPh_3 (1,08 g, 4,12 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 10 h à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,8 g (bruto) de **28.7** como um sólido amarelo.

[00428] **Síntese do composto 28.8.** Em um balão de fundo redondo de 100 mL, colocou-se **28.7** (1,8 g, 2,38 mmol, 1,00 equiv), THF (18 mL) e

TBAF (2,5 g, 9,58 mmol, 4,00 equiv). A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 500 mg (41%) de **28.8** como um sólido branco.

[00429] **Síntese do composto I-28.** Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se **28.8** (500 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (5 mL), DIEA (260 mg, 2,01 mmol, 2,00 equiv), HATU (760 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv) e pirrolidina (142 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 10 h à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 195,1 mg (35%) de **I-28** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 570; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 0,91-0,98 (m, 6H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,29-3,34 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,53-3,57 (t, 2H), δ3,75 (s, 3H), 4,86-4,12 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,12-5,16 (m, 1H), 6,57-6,59 (t, 1H), 7,00-7,02(m, 1H), 7,12-7,19(m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,78-7,99 (d, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H).

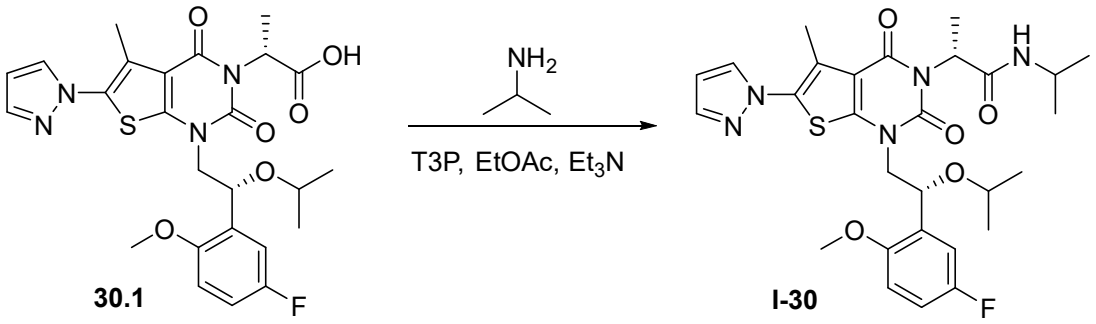
Exemplo 29: Síntese de 2-(1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*] pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropilpropanamida, I-29.



[00430] Em um balão de fundo redondo de 5 mL, colocou-se **29.1** (110 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), T3P (198 mg), Et_3N (63 mg, 0,62 mmol, 3,00 equiv), EtOAc (2 mL) e propan-2-amina (25 mL). A reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 68,1 mg (57%) de **I-29** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*):$[M+H]^+$ 572; ^1H

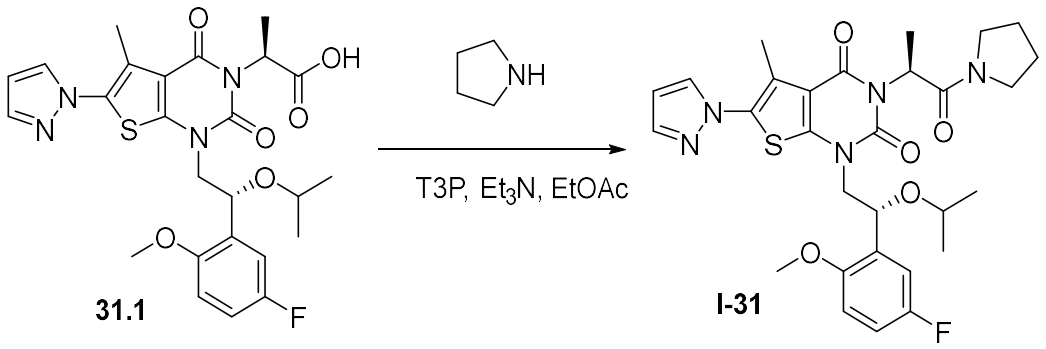
RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,92-1,05 (m, 12H), 1,38-1,41 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 3H), 3,88-4,12 (m, 3H), 5,16-5,25 (m, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H),7,10-7,20 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,17 (t, 1H).

Exemplo 30: Síntese de (*R*)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropilpropanamida, I-30.



[00431] Em um tubo vedado de 6 mL, colocou-se **30.1** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), acetato de etila (1,5 mL), T3P (90,3 mg), Et_3N (57,3 mg, 0,57 mmol, 3,00 equiv) e propan-2-amina (22,3 mg, 0,38 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC e HPLC preparativa para fornecer 33,1 mg (31%) de **I-30** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 572; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ0,92-1,05 (m, 12H), 1,38-1,41 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,72-3,75 (d, 3H), 3,88-4,01 (m, 3H), 5,15-5,25 (m, 2H), 6,58-6,59 (t, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,44-7,51(m, 1H), 7,79-7,80 (d, 1H), 8,17-8,18 (t, 1H).

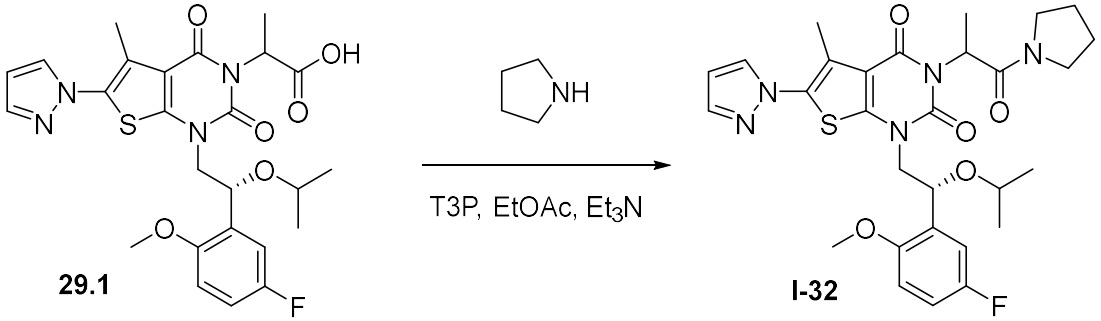
Exemplo 31: Síntese de 1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-((*S*)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-31.



31.1 I-31

[00432] Em um balão de fundo redondo de 5 mL, colocou-se **31.1** (110 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), T3P (198 mg), Et_3N (63 mg, 0,62 mmol, 3,00 equiv), EtOAc (2 mL) e pirrolidina (25 mg, 0,35 mmol, 1,70 equiv). A reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 76,6 mg (63%) de **I-31** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$584; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,90-0,93 (m, 3H), 0,95-0,99 (m, 3H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,73-2,80 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 3H), 3,89-4,10 (m, 2H), 5,17-5,21 (m, 1H), 5,40-5,43 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,19 (d, 1H).

Exemplo 32: Síntese de 1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-32.

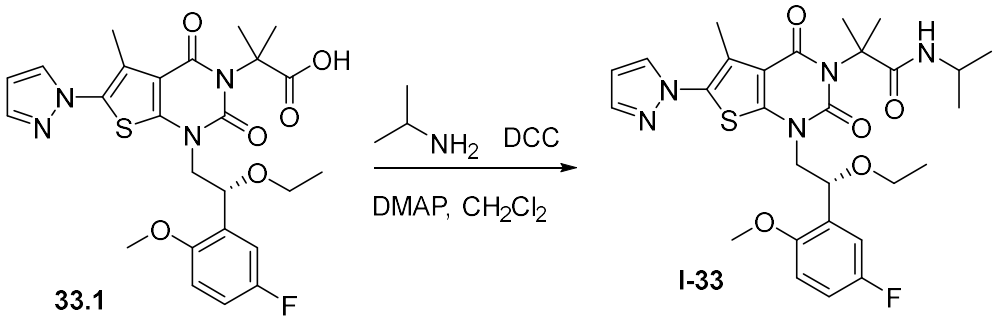


29.1 I-32

[00433] O composto **I-32** foi preparado a partir do composto **29.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 29. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 584; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ0,90 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,61(m, 1H), δ1,78 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,77-2,79 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,76-3,78 (d, 3H),

3,81-4,17(m, 2H), 5,18-5,21(m, 1H), 5,40-5,43(m, 1H), 6,58-6,59 (t, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,19-8,21(t, 1H).

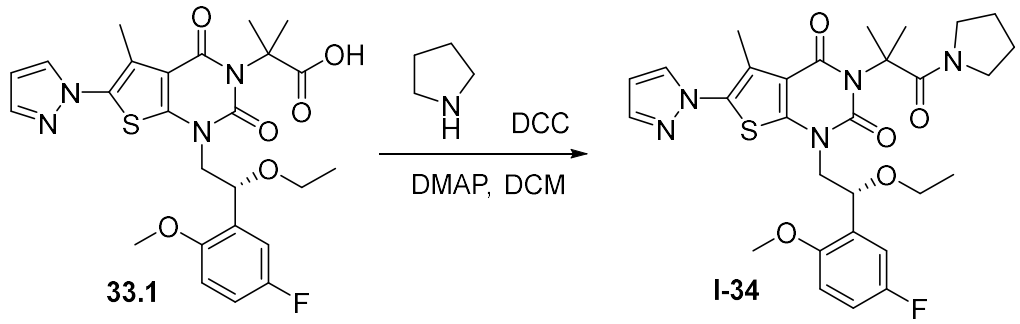
Exemplo 33: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-etoxi-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-33.



33.1 I-33

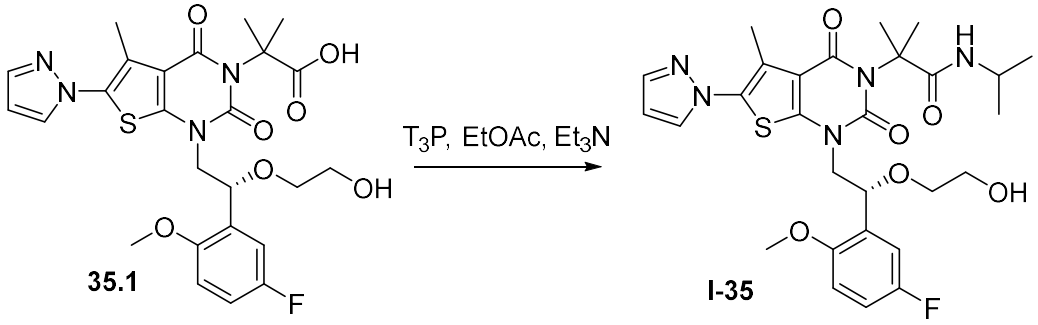
[00434] Em um tubo vedado de 6 mL, colocou-se 33.1 (300 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), propan-2-amina (66,8 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), DMAP (138,1 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv) e DCC (349,8 mg, 12,93 mmol, 22,88 equiv). A reação foi agitada durante a noite a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC e HPLC preparativa para fornecer 110,1 mg (34%) de **I-33** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C3H8N]^+$ 513; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,01-1,06 (m, 9H), 1,59-1,63 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 2H), 5,03-5,06 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,28-7,30 (d, 1H), 7,77(d, 1H), 8,10 (d, 1H).

Exemplo 34: Síntese de (*R*)-1-(2-etoxi-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-34.



[00435] O composto **I-34** foi preparado a partir do composto **33.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 33. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_8N]^+$ 513; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ1,02-1,06 (t, 3H), 1,61-1,73 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,13-3,14 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 5,05-5,07 (t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

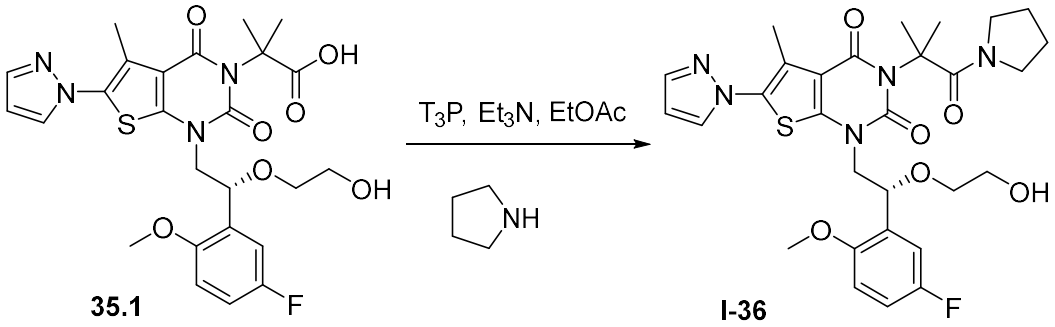
Exemplo 35: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-35.



[00436] Em um balão de fundo redondo de 25 mL, colocou-se **35.1** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), EtOAc (10 mL), propan-2-amina (20 mg, 0,34 mmol, 1,85 equiv), Et_3N (55 mg, 0,54 mmol, 2,97 equiv), T3P (87 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada durante 12 horas a 25°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para prover 3,0 mg (3%) de **I-35** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 588, $[M+Na]^+$ 610; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,98-1,02 (t, 6H), 1,59-1,62 (d, 6H), 2,27-2,29 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,82-

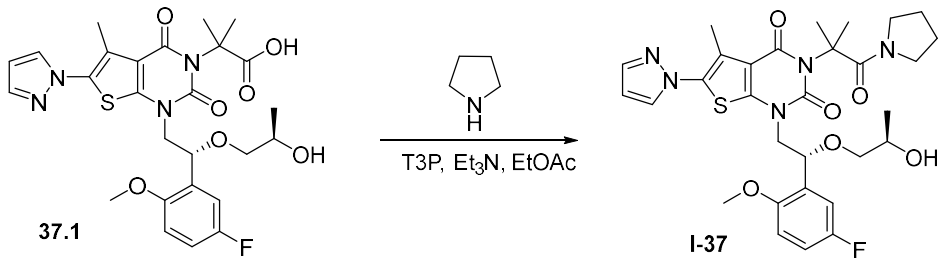
3,98 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 6,56-6,57 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,2–7,28 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,09 (s, 1H).

Exemplo 36: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-36.



[00437] O composto **I-36** foi preparado a partir do composto **35.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 35. LC-MS (ES, *m/z*):[M-C_4H_8N]$^+$529, [M+H]$^+$600; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ1,52 - 1,78 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 3,30 -3,40(m, 7H), 3,40 – 3,45 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 5,08– 5,12 (m, 1H), 6,5–6,58 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,05–7,10 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H), 7,79–7,90 (d, 1H), 8,11–8,15 (d, 1H).

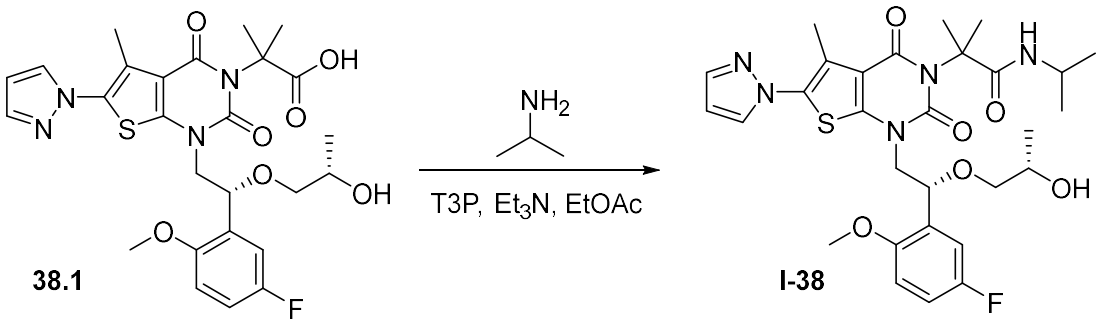
Exemplo 37: Síntese de 1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((*R*)-2-hidroxi-propoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-37.



[00438] Em um frasco de 8 mL, colocou-se **37.1** (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), EtOAc (2 mL), T_3P (181 mg), Et_3N (43 mg, 0,42 mmol, 2,98 equiv) e pirrolidina (20 mg, 0,28 mmol, 1,97 equiv). A reação foi agitada

durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 1x3 mL de H_2O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 58,7 mg (67%) de **I-37** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*):$[M+H]^+$ 614; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,94-0,96 (d, 3H), 1,61-1,72 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,13-3,14 (d, 3H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,57-3,6 3 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,06-4,19 (m, 2H), 4,50-4,52 (d, 1H), 5,09-5,13 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,78-7,79 (d, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H).

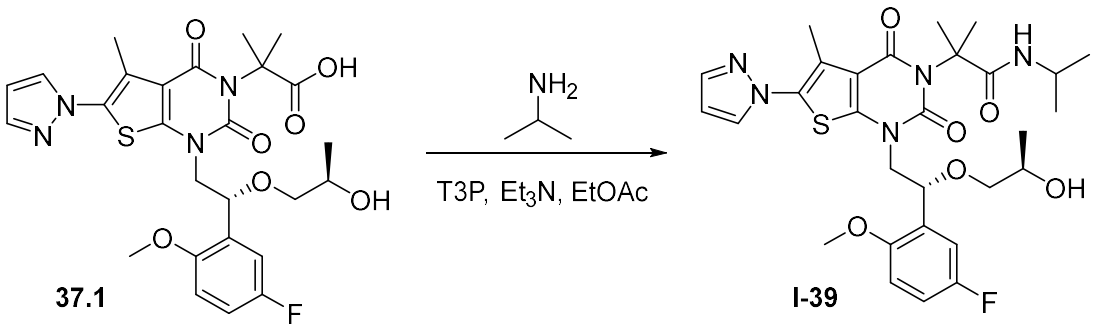
Exemplo 38: Síntese de 2-(1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((*S*)-2-hidroxi-propoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-38.



[00439] O composto **I-38** foi preparado em 30% de rendimento a partir do composto **38.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 37. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+Na]^+$ 624; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95-0,98 (d, 3H), 1,02-1,14 (t, 6H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 4H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,55-4,56 (d, 1H), 5,06-5,10 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,77(d, 1H), 8,09 (d, 1H).

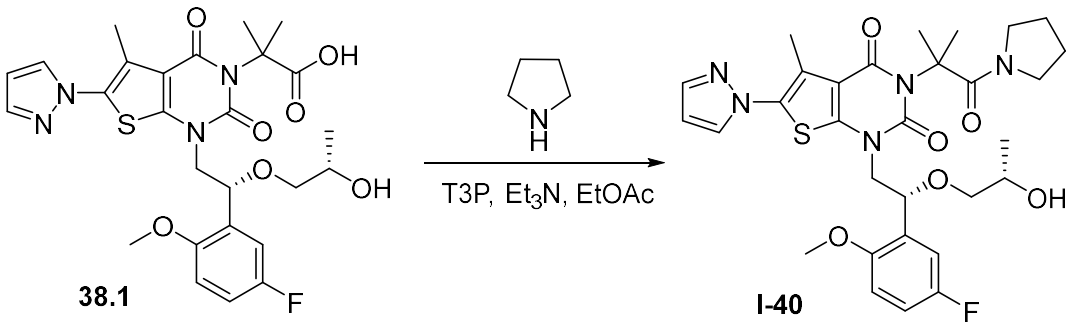
Exemplo 39: Síntese de 2-(1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((*R*)-2-hidroxi-propoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-

39.



[00440] Em um frasco de 8 mL, colocou-se **37.1** (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), EtOAc (2 mL), Et_3N (43 mg, 0,42 mmol, 2,98 equiv), propan-2-amina (20 mg, 0,34 mmol, 2,37 equiv) e T3P (181 mg, 0,28 mmol, 1,99 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 1x3 mL de H_2O e depois concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar 23,9 mg (28%) de **I-39** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*):$[M+Na]^+$ 624; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95-0,97 (d, 3H), 0,99-1,02 (t, 6H), 1,60-1,63 (d, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,13-3,15 (d, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 2H), 4,51-4,53 (d, 1H), 5,08-5,12 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

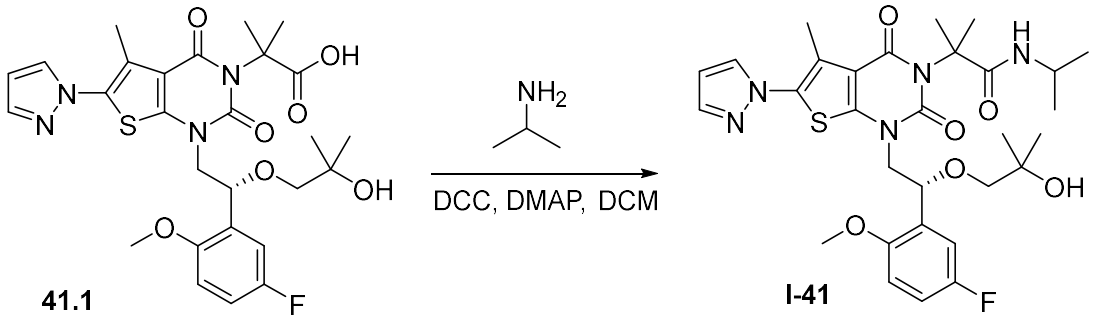
Exemplo 40: Síntese de 1-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((*S*)-2-hidroxi-propoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-40.



[00441] O composto **I-40** foi preparado em 65% de rendimento a partir do composto **38.1** e pirrolidina usando o procedimento desenvolvido no Exemplo 37. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 614 $[M+Na]^+$ 636; ^1H RMN (400

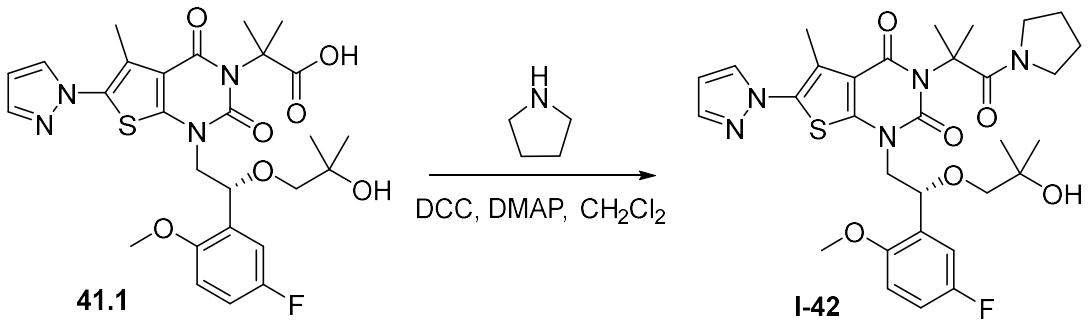
MHz, DMSO-d_6): δ 0,94-0,96 (d, 3H), 1,62-1,73 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,90-3,11 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 1H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,95-4,17 (m, 2H), 4,56-4,57 (d, 1H), 5,08-5,11 (t, 1H), 6,57-6,58 (t, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,79-7,80 (d, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H).

Exemplo 41: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-41.



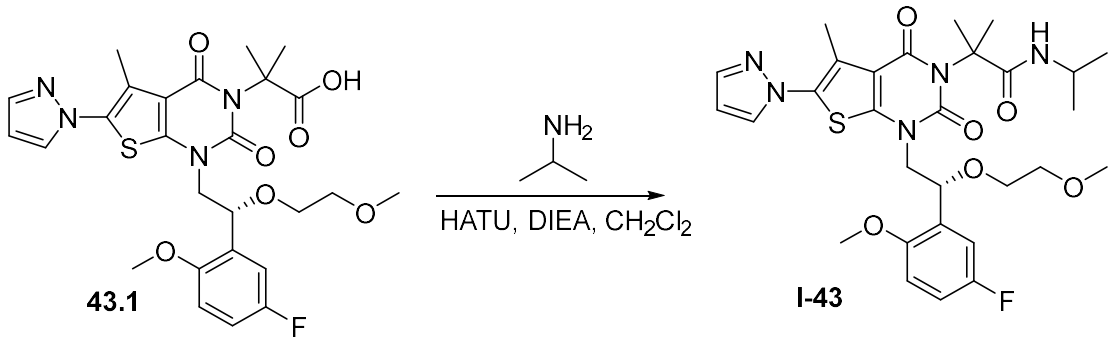
[00442] Em um frasco de 8 mL, colocou-se **41.1** (160 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), DCC (114 mg, 0,55 mmol, 1,98 equiv), DMAP (68 mg, 0,56 mmol, 2,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL) e propan-2-amina (34 mg, 0,58 mmol, 2,07 equiv). A reação foi agitada durante a noite a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer 134,5 mg (78%) de **I-41** como um sólido esbranquiçado. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 616 $[M+Na]^+$ 638; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,93-1,03 (m, 12H), 1,60-1,63 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,92-2,95 (d, 1H), 3,08-3,11 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,98-4,00 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,09-5,13 (t, 1H), 6,56-6,57 (t, 3H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,08-7,24 (m, 3H), 7,77-7,78 (d, 1H), 8,09-8,10 (d, 1H).

Exemplo 42: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-42.



[00443] O composto **I-42** foi preparado a partir de **41.1** e pirrolidina em 76% de rendimento usando o procedimento descrito no Exemplo 41. LC-MS (ES, *m/z*):[M+H]$^+$ 628 [M+Na]$^+$ 650; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,93-1,00 (m, 6H), 1,64-1,80 (m, 10H), 2,30(s, 3H), 2,90-3,24 (m, 6H), 3,76 (s, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,08-5,12 (t, 1H), 6,56-6,58 (t, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,78-7,79 (d, 1H), 8,12-8,13 (d, 1H).

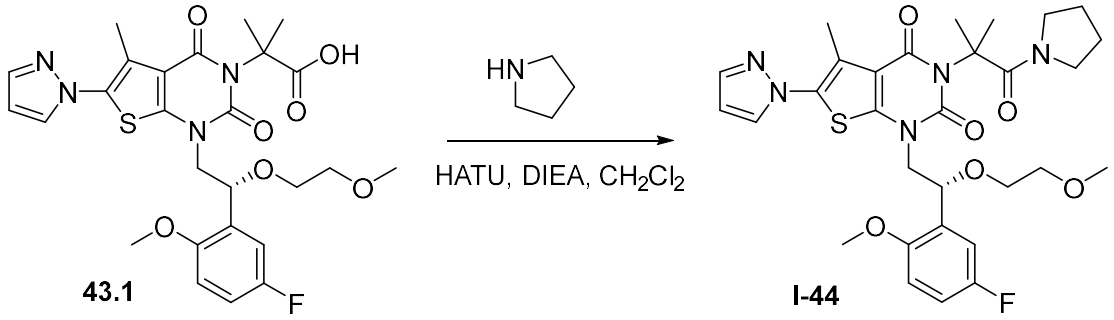
Exemplo 43: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-*N*-isopropil-2-metilpropanamida, I-43.



[00444] Em um balão de fundo redondo de 10 mL, colocou-se uma solução de **43.1** (200 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv) em CH_2Cl_2 (1,5 mL), HATU (274 mg, 0,72 mmol, 2,00 equiv), DIEA (92 mg, 0,71 mmol, 2,00 equiv) e propan-2-amina (42 mg, 0,73 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com H_2O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 126,6 mg (59%) de **I-43** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): [M+Na]$^+$ 624; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8,11-8,10 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 5,12-

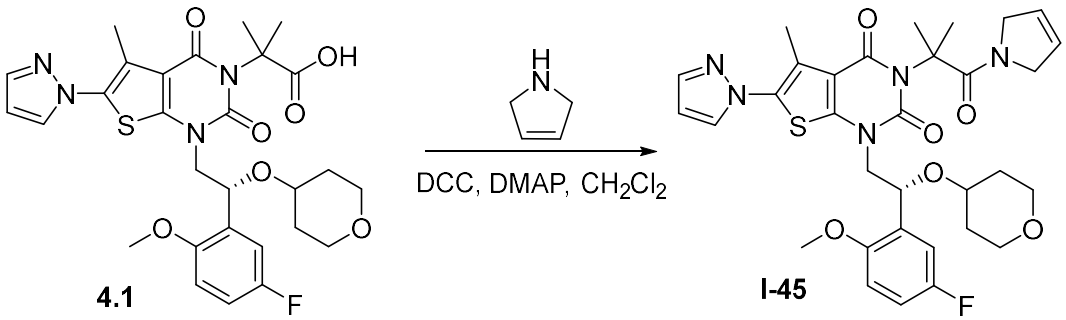
5,09 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,63-1,60 (d, 6H), 1,02-0,99 (dd, 6H).

Exemplo 44: Síntese de (*R*)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-44.



[00445] O composto **I-44** foi preparado a partir do composto **43.1** e pirrolidina em 55% de rendimento usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*):$[M+H]^+$ 614; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD-*d4*): δ 7,94 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,19-7,16 (d, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,50-3,93 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 5H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 1H), 2,32(s, 3H), 1,88-1,60 (m, 10H).

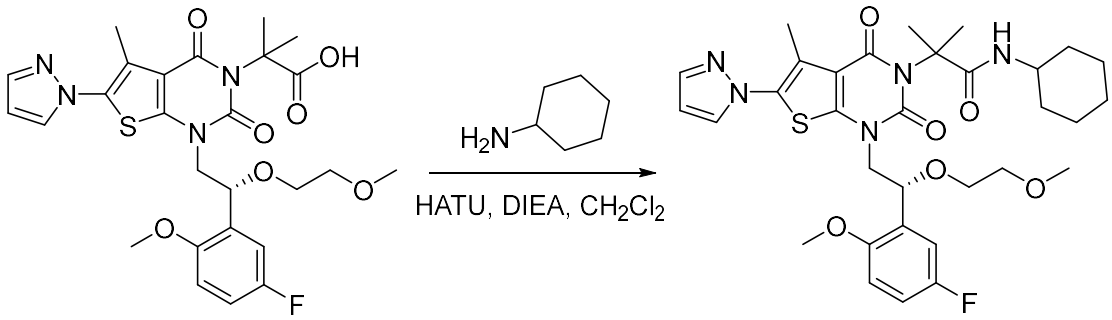
Exemplo 45: Síntese de (*R*)-3-(1-(2,5-di-hidro-1*H*-pirrol-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-45.



[00446] Em um balão de fundo redondo de 8 mL, colocou-se composto **4.1** (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), DCC (210 mg, 1,02

mmol, 2,99 equiv), 4-DMAP (83,3 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv) e 2,5-di-hidro-1H-pirrol (47 mg, 0,68 mmol, 1,99 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 85,0 mg (39%) de **I-45** como um sólido branco. LC-MS (ES, *m/z*): [M-$C_4H_6N]^+$ 569 $[M+Na]^+$ 660; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ1,13-1,48 (m, 2H), 1,54-1,80 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 3,23-3,26 (m, 2H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,95-4,12 (m, 6H), 5,25 (m, 1H), 5,76-5,90 (m, 2H), 6,58-6,59 (t, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,79-7,80 (d, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H).

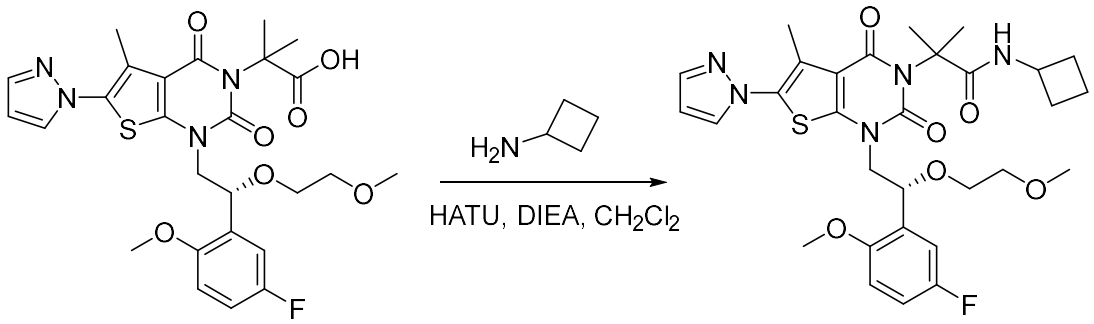
Exemplo 46. Síntese de (R)-N-ciclo-hexil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-46.



43.1 **I-46**

[00447] O composto **I-46** foi preparado a partir do composto **43.1** e ciclo-hexanamina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 642; ^1H RMN (400 MHz ,DMSO-*d6*): δ8,10 (d,1H), 7,78 (d,1H), 7,25-7,22 (d,1H), 7,18-7,09 (m,2H), 6,98-6,94 (m,1H), 6,58-6,56 (m,1H), 5,12-5,08 (m,1H), 3,99-3,93 (m,2H), 3,68 (s,3H), 3,50-3,43 (m,2H), 3,39-3,34 (m,3H), 3,12 (s,3H), 2,29 (s,3H), 1,75-1,53 (m,10H), 1,25-1,18 (m,2H), 1,17-0,99 (m,3H).

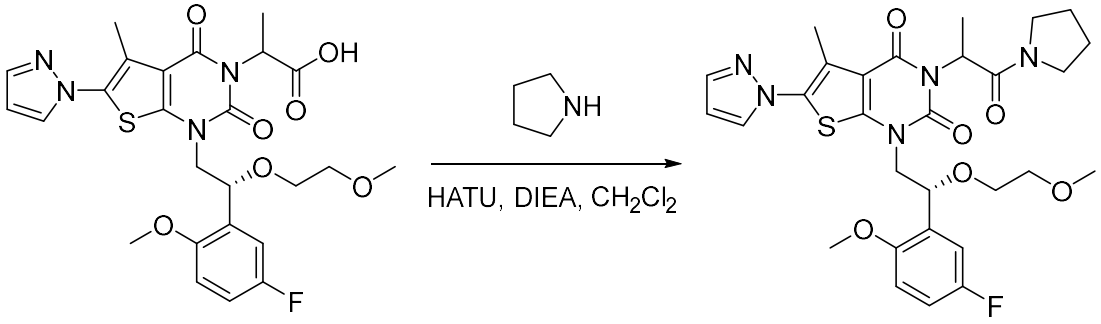
Exemplo 47. Síntese de (R)-N-ciclobutil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-46.



43.1 **I-47**

[00448] O composto **I-47** foi preparado a partir do composto **43.1** e ciclobutanamina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 614; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11(d,1H), 7,78 (d,1H), 7,63-7,61 (d,1H), 7,18-7,09 (m,2H), 6,98-6,95 (m,1H), 6,58-6,56 (m,1H), 5,12-5,08 (m,1H), 4,15-4,12 (m,1H), 4,02-3,93 (m,2H), 3,69 (s,3H), 3,47-3,40 (m,1H), 3,39-3,34 (m,3H), 3,12 (s,3H), 2,30 (s,3H), 2,10-2,05 (m,2H), 1,90-1,82 (m,2H), 1,62(s,3H), 1,60 (s,3H), 1,60-1,55 (m,2H).

Exemplo 54. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-3-(1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-54.

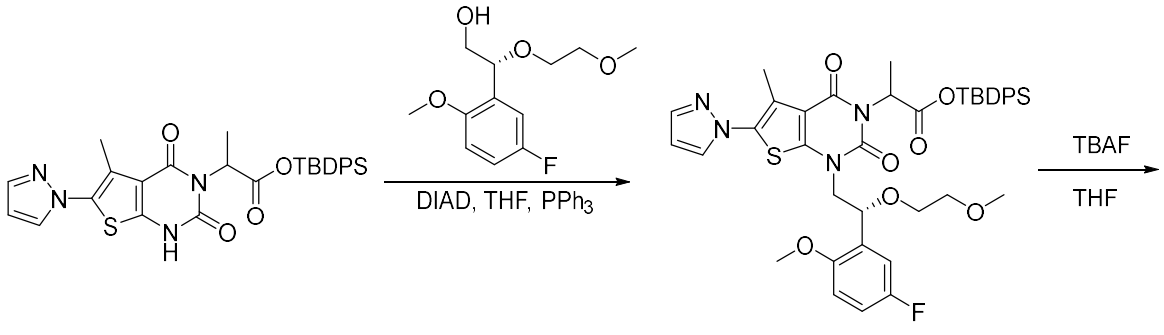


54.1 **I-54**

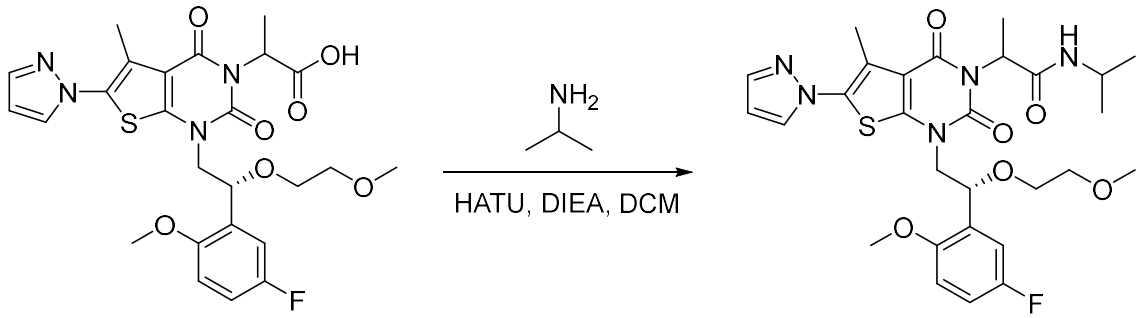
[00449] Um balão de fundo redondo de 25 mL purgado sob nitrogênio foi carregado com 54.1 (500 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (10,0 mL), DIEA (235 mg, 1,82 mmol, 2,00 equiv), pirrolidina (129 mg, 1,81 mmol, 2,00 equiv) e HATU (416 mg, 1,09 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após o término, a mistura resultante foi lavada com NaCl (aq), depois extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por

cromatografia em coluna para prover 395 mg (72,0%) de **I-54** como um sólido branco. LC-MS:(ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 600; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16-8,18 (t,1H), 7,79-7,80 (d,1H), 7,11-7,17 (m,2H), 7,03-7,05 (m,1H), 6,57-6,59 (t,1H), 5,37-5,40 (m,1H), 5,12-5,14 (m,1H), 4,04-4,12 (m,2H), 3,74-3,76 (m,3H), 3,43-3,50 (m,5H), 3,20-3,29 (m,2H), 3,07 (s,3H), 2,73-2,81 (m,1H), 2,38 (s,3H), 1,74-1,81 (m,3H), 1,55-1,63 (m,1H), 1,32-1,36 (m,3H).

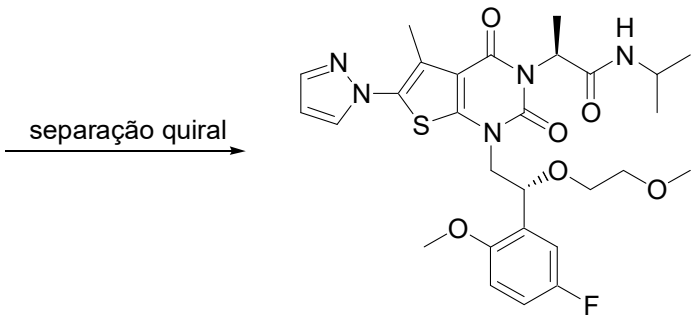
Exemplo 73. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-73.



73.1 **73.2**



73.3 **73.4**



I-73

[00450] **Síntese do composto 73.2.** Um balão de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio foi carregado com **73.1** (3,0 g, 5,37 mmol, 1,00 equiv),

THF (30 mL), DIAD (1,62 g, 8,01 mmol, 1,50 equiv) e (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etan-1-ol (1,57 g, 6,43 mmol, 1,20 equiv), seguido de adição de PPh_3 (1,68 g, 6,41 mmol, 1,20 equiv) em porções. A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. Após o término, a mistura resultante foi concentrada sob vácuo e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 4,0 g (bruto) de **73.2** como um sólido branco.

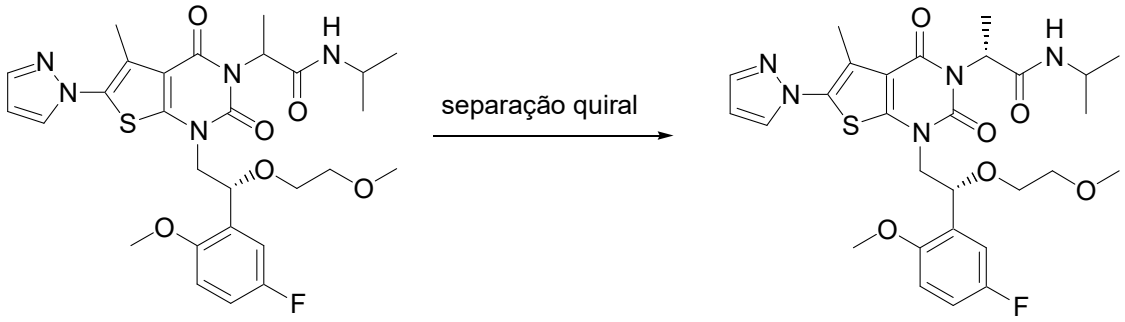
[00451] **Síntese do composto 73.3.** Em um balão de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio, colocou-se **73.2** (4 g, 5,10 mmol, 1,00 equiv), THF (40 mL), H_2O (8,0 mL) e TBAF (5,73 g, 21,92 mmol, 3,00 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, depois resfriada bruscamente pela adição de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para prover 1,1 g (39,0%) de **73.3** como um sólido branco.

[00452] **Síntese do composto 73.4.** Um balão de fundo redondo de 50 mL sob nitrogênio foi carregado com **73.3** (1,1 g, 2,01 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (15,0 mL), DIEA (510 mg, 3,95 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (270 mg, 4,57 mmol, 2,00 equiv), HATU (910 mg, 2,39 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e depois lavada com NaCl (aq). A mistura foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 400 mg (34,0%) de **73.4** como um sólido branco.

[00453] **Síntese do composto I-73.** O **73.4** bruto foi purificado por separação quiral para prover **I-128**. LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 588; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,94-1,0 (dd,6H), 1,35-1,37 (d,3H), 2,33 (s,3H), 3,05 (s,3H), 3,27-3,33 (m,1H), 3,39-3,45 (m,3H), 3,69 (s,3H), 3,85-4,02 (m,3H), 5,04-5,08 (t,1H), 5,18-5,20 (q,1H), 6,53-6,55 (t,1H), 6,94-6,99

(m,1H), 7,05-7,15 (m,2H), 7,40-7,43 (d,1H), 7,74-7,75 (d, 1H), 8,10-8,11 (d,1H).

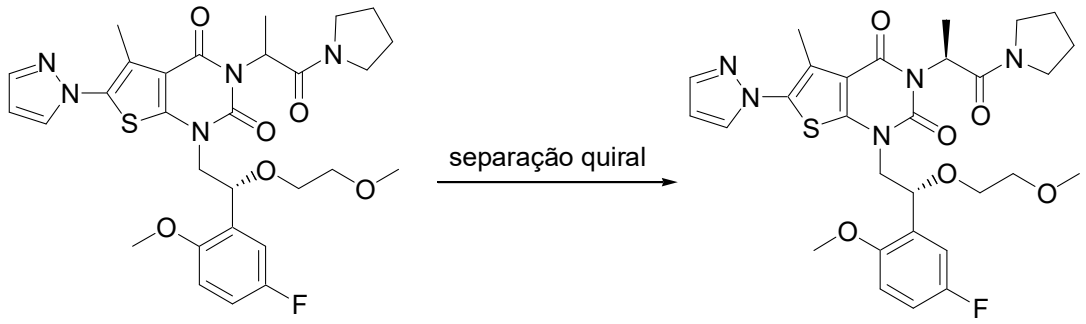
Exemplo 74. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-74.



73.4 **I-74**

[00454] O composto **I-74** foi preparado por separação quiral do composto **73.4**. LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 588; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,93-1,01 (dd,6H), 1,33-1,35 (d,3H), 2,32 (s,3H), 3,05 (s, 3H), 3,27-3,29 (m,1H), 3,29-3,35 (m,2H), 3,42-3,46 (m,1H), 3,70 (s,3H), 3,84-4,06 (m,3H), 5,09-5,17 (m,2H), 6,53-6,55 (t,1H), 6,93-6,97 (m,1H), 7,05-7,14 (m,2H), 7,37-7,40 (m,1H), 7,74-7,75 (d, 1H), 8,10-8,11 (d,1H).

Exemplo 75. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-3-((S)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-75.

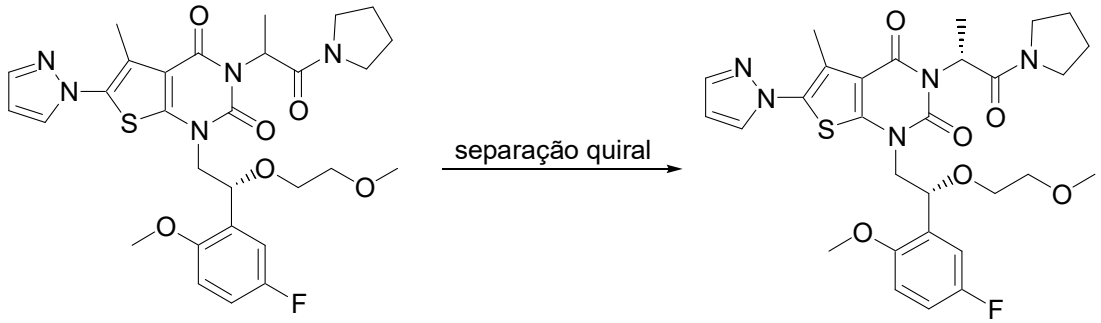


I-54 **I-75**

[00455] O composto **I-75** foi preparado por separação quiral do composto **I-54**. LC-MS:(ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 600; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ1,30-1,32 (d,3H), 1,51-1,73 (m,4H), 2,33 (s,3H), 2,74-2,79 (m,1H), 3,03

(s,3H), 3,19-3,23 (m,4H), δ3,23-3,30 (m,2H), 3,33-3,45 (m,1H), 3,72 (s,3H), δ 3,96-4,10 (m,2H), 5,05-5,10 (t,1H), 5,31-5,37 (m,1H), 6,53-6,55 (t,1H), 6,96-7,12 (m,3H), 7,75-7,76 (d,1H), 8,12-8,13 (d,1H).

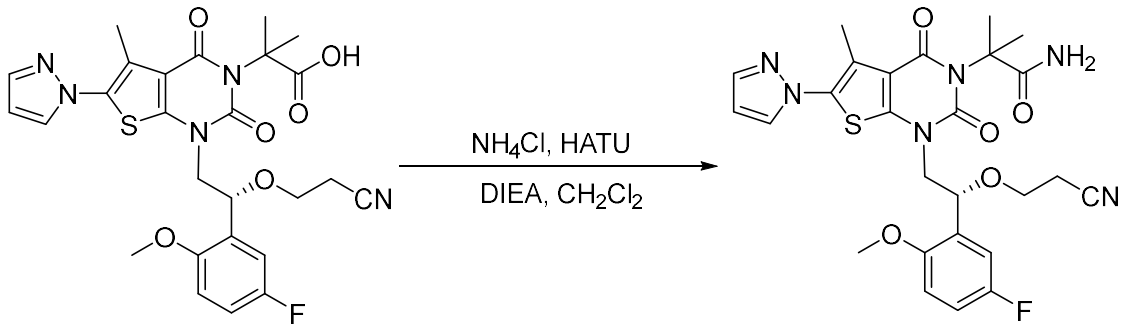
Exemplo 76. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-3-((R)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-76.



I-54 **I-76**

[00456] O composto **I-76** foi preparado por purificação quiral do composto **I-54**. LC-MS $[M+H]^+$ 600; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 1,27-1,30 (d,3H), 1,52-1,55 (m,1H), 1,56-1,73 (m,3H), 2,33 (s,3H), 2,74-2,79 (m,1H), 3,03 (s,3H), 3,18-3,24 (m,4H), 3,24-3,29 (m,2H), 3,42-3,45 (m,1H), 3,70 (s,3H), 3,97-4,11 (m,2H), 5,08-5,12 (t,1H), 5,31-5,36 (m,1H), 6,54-6,55 (t,1H), 6,96-7,14 (m,3H), 7,75-7,76 (d,1H), 8,12-8,13(d,1H).

Exemplo 77. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-77.

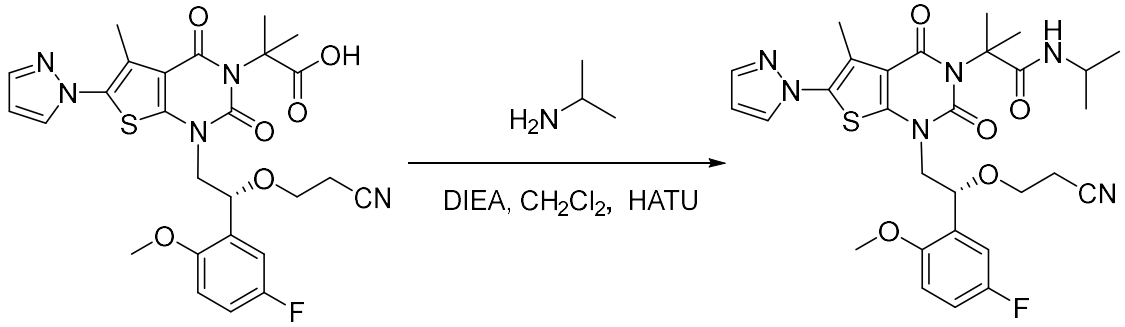


77.1 **I-77**

[00457] O composto **I-77** foi preparado a partir do composto **77.1** e NH_4Cl usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*):

$[M\text{-}NH_2]^+$ 538, $[M+H]^+$ 555; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1,64-1,65 (d,6H), 2,30 (s,3H), 2,69-2,72 (t,2H), 3,47-3,56 (m, 2H), 3,72 (s,3H), 3,96-4,01 (m,1H), 4,08-4,12 (m,1H), 5,12-5,16 (t,1H), 6,57-6,58 (d,1H), 6,61-6,80 (brs,1H), 6,95-7,02 (m,2H), 7,12-7,16 (m,1H), 7,20-7,23 (m,1H), 7,77-7,78 (d,1H), 8,09-8,10 (d,1H).

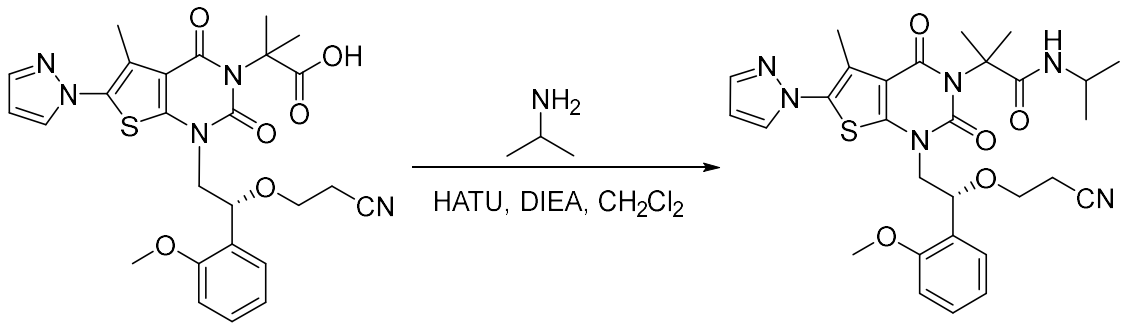
Exemplo 78. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-78.



77.1 **I-78**

[00458] O composto **I-78** foi preparado a partir do composto **77.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*): $[M\text{-}C_3H_8N]^+$ 538, $[M+H]^+$ 597; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1,00-1,03 (t,6H), 1,61-1,64 (d,6H), 2,29 (s,3H), 2,68-2,7(t, 2H), 3,46-3,56 (m,2H), 3,79 (s,3H), 3,81-3,90 (m,1H), 4,02-4,06 (m,2H), 5,12-5,16 (t,1H), 6,57-6,58 (d,1H), 6,98-7,02 (m,1H), 7,08-7,21 (m,3H), 7,78 (d,1H), 8,09 (d,1H).

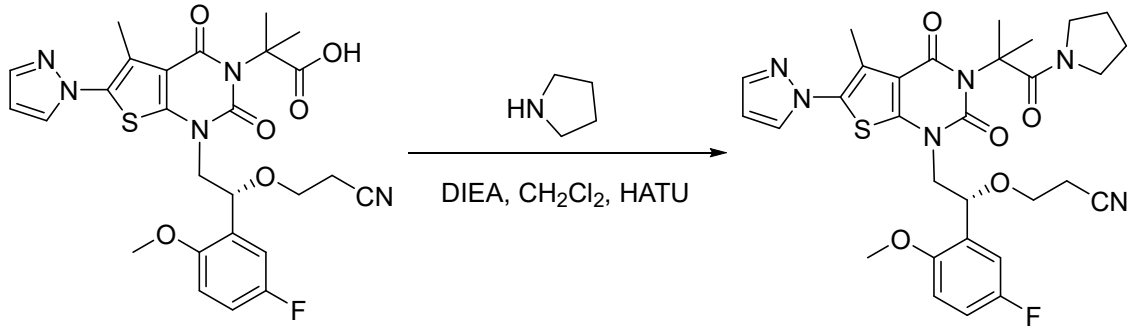
Exemplo 80. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-80.



80.1 **I-80**

[00459] O composto **I-80** foi preparado a partir do composto **80.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS $[M+H]^+$ 579; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,99-1,03 (dd,6H), 1,61-1,64 (d,6H), 2,29 (s,3H), 2,64-2,69 (m,2H), 3,42-3,52 (m,2H), 3,73 (s,3H), 3,78-3,88 (m,1H), 3,99-4,02 (m,2H), 5,15-5,17 (t,1H), 6,55-6,57 (t,1H), 6,97-7,04 (m,2H), 7,14-7,17 (d,1H), 7,29-7,31 (m,1H), 7,40-7,43 (m,1H), 7,76-7,77 (d,1H), 8,08-8,09 (d,1H).

Exemplo 81. Síntese de (R)-3-(1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)etoxi)propanonitrila, I-81.

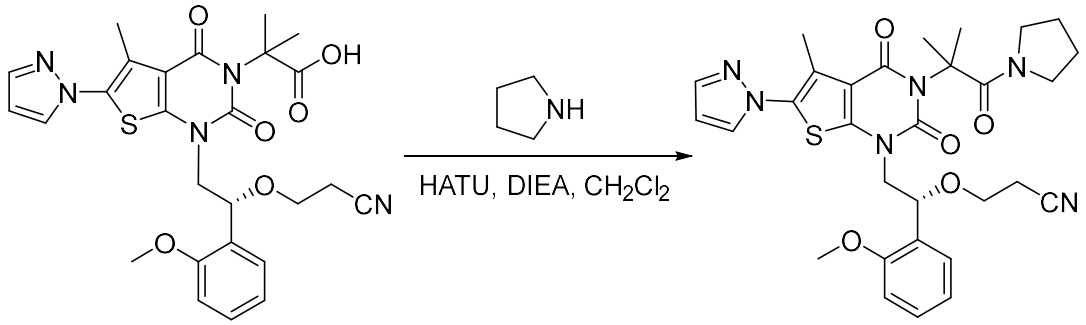


77.1 **I-81**

[00460] O composto **I-81** foi preparado a partir do composto **77.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8N]^+$ 538, $[M+H]^+$ 609; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ1,59-1,62 (m,8H), 1,62-1,76 (m,2H), 2,29 (s,3H), 2,74 (s,4H), 2,94-3,13 (m,2H), 3,44-3,53 (m,2H), 3,75 (s,3H), 4,01-4,09 (m,2H), 5,02-5,06 (t,1H), 6,56-6,58 (t,1H), 7,01-7,05 (m,1H),δ7,13-7,19 (m,2H), 7,78-7,79 (d,1H), 8,12 (d,1H).

Exemplo 84. Síntese de (R)-3-(1-(2-metoxifenil)-2-(5-metil-3-(2-metil-1-

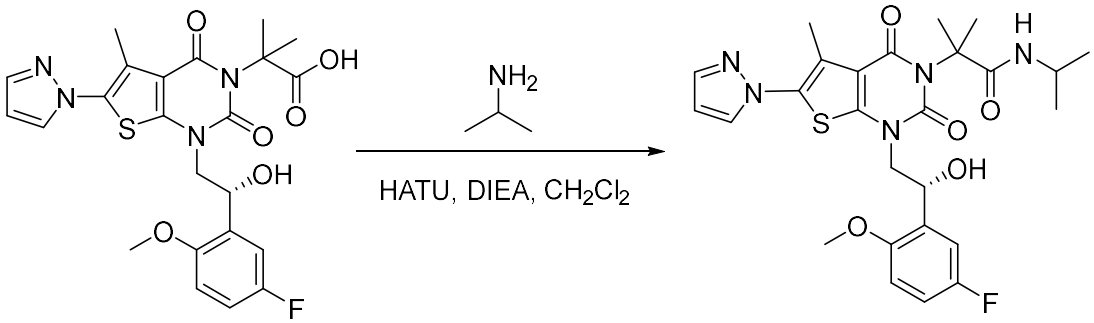
oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-3,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)etoxi)propanonitrila, I-84.



80.1 **I-84**

[00461] O composto **I-84** foi preparado a partir do composto **80.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS-PH-NAM-2342-0: (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8N]^+$ 520; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ1,62-1,80 (m,10H), 2,29 (s,3H), 2,64-2,68 (m,3H), 2,95-3,18 (m,2H), 3,32-3,33 (m,1H), 3,33-3,42 (m,2H), 3,76 (s,3H), 4,01-4,18 (m,2H), 5,12-5,17 (t,1H), 6,55-6,57 (m,1H), 6,98-7,03 (m,2H), 7,29-7,40 (m,2H), 7,77-7,78 (d,1H), 8,10-8,11 (d,1H).

Exemplo 86. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-1-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-86.



I-85 **I-86**

[00462] O composto **I-86** foi preparado a partir do composto **I-85** usando o procedimento descrito no Exemplo 43. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_3H_8N]^+$485; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 0,98-1,01 (d,6H), 1,62 (s,6H), 2,30 (s,3H), 3,69 (s,3H), 3,80-3,87 (m,2H), 3,93-4,0 (m,1H), 5,30-5,33 (m,1H), 5,78-5,80 (d,1H), 6,56-6,58 (t,1H), 6,90-6,95 (m,1H), 7,03-7,10

(m,1H), 7,22-7,26 (m,2H), 7,77-7,78 (d,1H) , 8,11-8,12 (d,1H).

Exemplo 114

Ensaio de inibição de acetil-CoA-carboxilase (ACC) *in vitro*

[00463] A seguir, um procedimento exemplificativo para o ensaio de inibição de ACC *in vitro*, que pode ser usado para determinar a ação inibitória dos compostos da invenção para ACC2 humana (hACC2) ou fúngica (fACC2). O kit de ensaio de quinase ADP-Glo™ da Promega foi usado. O kit de ensaio de quinase ADP-Glo™ é um ensaio de detecção de ADP luminescente para medir a atividade enzimática, quantificando a quantidade de ADP produzida durante uma reação enzimática. O ensaio é realizado em duas etapas; primeiro, após a reação enzimática, um volume igual de Reagente ADP-Glo™ é adicionado para terminar a reação e esgotar o ATP remanescente. Segundo, o Reagente de Detecção de Quinase é adicionado para simultaneamente converter ADP em ATP e permitir que o ATP recém-sintetizado seja medido usando uma reação de luciferase/luciferina. A luminescência pode ser correlacionada às concentrações de ADP usando uma curva de conversão ATP para ADP. O procedimento detalhado é o seguinte. 50 μL do composto a ser testado (600 μM em DMSO) foram adicionados a uma placa de diluição de 384 poços. O composto foi diluído 1:3 em sucessão em DMSO para cada fileira para 11 poços. Adicionou-se 0,5 μL de solução de trabalho ACC2 à placa de ensaio de 384 poços Optiplate branca. Adicionou-se 0,5 μL da solução do composto diluída em cada coluna da etapa 2 à placa de ensaio, cada fileira contendo 2 réplicas. Para as duas últimas linhas, 0,5 μL de controle negativo (DMSO) foi adicionado em uma fileira e 0,5 μL de controle positivo (composto I-97) na outra. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se 5 mL de solução de trabalho de substrato a cada poço para iniciar a reação. As concentrações finais da reação de ACC2 consistem em: 5 nM ACC2, 20 μM ATP, 20 μM acetil-CoA, 12 mM NaHCO3, 0,01% Brij35, 2 mM DTT, 5% DMSO,

concentrações do composto de teste: 30 μM, 10 μM, 3,33 μM, 1,11 μM, 0,37 μM, 0,123 μM, 0,0411 μM, 0,0137 μM, 0,00457 μM, 0,00152 μM e 0,00051 μM. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 60 minutos. Adicionou-se 10 μL de reagente ADP glo. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se 20 μL de reagente de detecção de quinase. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 40 minutos e depois lidas em um leitor de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para luminescência como Unidades de Luz Relativa (RLU).

[00464] Os dados para cada concentração, bem como os controles positivos e negativos foram calculados, e o desvio padrão calculado. A inibição percentual foi calculada pela fórmula: 100 x (controle negativo médio – composto) / (controle negativo médio – controle positivo médio). O IC_{50} para cada composto foi calculado ajustando os dados com uma equação de regressão não linear: Y=Inferior + (Superior-Inferior)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope)), onde X é o log da concentração do composto e Y é a porcentagem de inibição.

[00465] Os resultados dos ensaios de inibição de ACC2 *in vitro* são apresentados na **Tabela 2**. Os números compostos correspondem aos números compostos na **Tabela 1**. Compostos com uma atividade designada como "AA" forneceram um IC_{50} de 0,0006 a 0,003 μM; "A" forneceu IC_{50} de 0,003 a 0,01 μM; compostos com uma atividade designada como "B" forneceram um IC_{50} de 0,01 a 0,04 μM; e compostos com uma atividade designada como "C" forneceram um IC_{50} de $\geq$0,04 μM de IC_{50}. "NA" corresponde a "não testado".

Tabela 2. Resultados do ensaio de inibição de ACC2 *in vitro*

Composto	hACC2	fACC2
I-1	B	AA
I-2	B	AA
I-3	B	NA
I-4	B	NA
I-5	A	NA
I-6	B	NA
I-7	A	NA
I-8	B	NA

Composto	hACC2	fACC2
I-9	B	NA
I-10	A	NA
I-11	B	NA
I-12	A	NA
I-13	B	AA
I-14	A	NA
I-15	A	NA
I-16	B	NA
I-17	A	NA
I-18	A	AA
I-19	B	NA
I-20	A	NA
I-21	B	NA
I-22	A	NA
I-23	B	NA
I-24	A	AA
I-25	A	NA
I-26	A	AA
I-27	B	NA
I-28	B	AA
I-29	B	AA
I-30	A	AA
I-31	A	AA
I-32	A	AA
I-33	B	AA
I-34	B	AA
I-35	B	AA
I-36	A	AA
I-37	A	AA
I-38	B	AA
I-39	A	AA
I-40	B	AA
I-41	A	AA
I-42	A	AA
I-43	B	AA
I-44	C	A
I-45	B	AA
I-46	C	AA
I-47	B	AA
I-48	A	AA
I-49	A	AA
I-50	A	AA
I-51	A	AA
I-52	A	AA
I-53	A	AA
I-54	B	AA
I-55	A	AA
I-56	C	B
I-57	B	B
I-58	A	AA
I-59	A	AA
I-60	A	AA
I-61	B	AA
I-62	A	AA
I-63	A	AA
I-64	A	AA
I-65	B	A
I-66	B	AA

Composto	hACC2	fACC2
I-67	B	AA
I-68	B	AA
I-69	B	AA
I-70	B	AA
I-71	B	AA
I-72	A	AA
I-73	A	AA
I-74	C	B
I-75	A	AA
I-76	C	A
I-77	C	AA
I-78	B	AA
I-79	A	AA
I-80	B	A
I-81	A	AA
I-82	B	AA
I-83	B	A
I-84	B	AA
I-85	B	AA
I-86	A	NA

Exemplo 115

Ensaio de deslocamento térmico

[00466] Os compostos da presente invenção são avaliados em um ensaio de deslocamento térmico usando métodos substancialmente similares aos descritos por Vedadi *et al.* "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840, cuja totalidade é incorporada aqui por referência.

Exemplo 116

Ensaio de incorporação de [^{14}C] Acetato

[00467] Os compostos da presente invenção são avaliados em um Ensaio de Incorporação de [^{14}C] Acetato. Um exemplo de procedimento para o ensaio, que mede a incorporação de acetato marcado isotopicamente em ácidos graxos, segue abaixo. As células HepG2 são mantidas em frascos T-75 contendo DMEM suplementado com 2 mM de L-glutamina, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomicina 100 μg/ml com 10% de FBS e incubadas em uma incubadora umidificada com 5% de CO_2 a 37°C. As células foram alimentadas a cada 2 a 3 dias. No Dia 1 as células são semeadas em placas de 24 poços a uma densidade de 1,2 x 10^5 células/ml/poço com o meio de

crescimento. No dia 3, o meio é substituído por meio fresco contendo 10% de FBS. No dia 4, o meio é substituído por 0,5 ml de meio fresco contendo o composto de teste (em DMSO; o [DMSO] final é de 0,5%) e as células são incubadas a 37°C durante 1 hora. A uma cópia da placa, são adicionados 4 ul de acetato de [2-^{14}C] (56mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) e as células são incubadas a 37°C, 5% de CO_2 durante 5 horas. A uma segunda cópia da placa, são adicionados 4 ul de acetato frio e as células são incubadas a 37°C, 5% de CO_2 durante 5 horas. Esta placa é usada para medição de concentração de proteína. O meio é removido e colocado em um tubo de centrífuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). As células são enxaguadas com 1 mL de PBS, depois aspiradas e as etapas de enxágue e aspiração são repetidas. Adiciona-se 0,5 ml de NaOH 0,1 N a cada poço e deixa-se assentar à TA para dissolver a monocamada de células. A suspensão celular restante é agrupada com meio. Para a placa de determinação de proteína, uma alíquota é removida para determinação de proteína (25 ul). Adiciona-se 1,0 mL de EtOH e 0,17 mL de KOH a 50% a tubos contendo meio e suspensões de células. As células são incubadas a 90°C durante 1 hora, depois resfriadas até a temperatura ambiente. São adicionados 5 ml de éter de petróleo por tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1000 rpm durante 5 min, e 500 µl da camada de éter de petróleo são transferidos para tubos para leitura Microbeta, depois 2 ml de Aquasol-2 são adicionados a cada tubo e os tubos são agitados e contados com um contador de cintilação líquida Microbeta (Perkin Elmer).

[00468] A camada remanescente de éter de petróleo é descartada e a fase aquosa é reservada para extrações de ácido graxo. A fase aquosa foi acidificada com 1 ml de HCl concentrado, verificando o pH de um ou dois extratos para garantir que o pH estava abaixo de 1. São adicionados 5 ml de éter de petróleo por tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1000 rpm durante 5 min e 4 ml da camada de éter de petróleo são transferidos para um novo tubo de vidro (10 x 18 mm). Foram adicionados 5 ml de éter de petróleo

por tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1000 rpm durante 5 min e 5 ml da camada de éter de petróleo são transferidos para o tubo de vidro e a extração é repetida. Os extratos de éter de petróleo são agrupados e evaporados até a secura durante a noite. No dia 5, o resíduo das frações de éter de petróleo é ressuspenso em 120 de clorofórmio-hexano (1:1) contendo 200 ug de ácido linoleico como carreador. 5 uL deste são aplicados em folhas de gel de sílica, e as placas são desenvolvidas usando heptano-dietil éter-ácido acético (90:30:1) como eluente. A faixa de ácido graxo é visualizada com vapor de iodo e as faixas correspondentes são cortadas em frascos de cintilação. 2 ml de Aquasol-2 são adicionados a cada frasco e os frascos são agitados e contados em um contador de cintilação.

Exemplo 117

[00469] Os compostos da presente invenção foram avaliados em um Ensaio de Atividade Antifúngica. Um exemplo de procedimento para o ensaio, que mede a susceptibilidade de várias espécies de *Candida* a compostos antifúngicos, segue abaixo. Os compostos a serem testados (incluindo fluconazol e anfotericina B) foram dissolvidos em DMSO para obter uma solução com uma concentração de 1 mg/mL. Essas soluções foram esterilizadas por filtração usando um filtro de seringa de náilon de 0,22 um, depois diluídas em água estéril para atingir uma concentração final de 128 μg/mL.

[00470] Todas as espécies foram cultivadas a partir de gado congelado por meio de plaqueamento direto em ágar Sabouraud Dextrose (BD, Difco) recém-preparado e incubadas durante a noite ao ar ambiente a 35°C durante 24 h. Preparou-se uma suspensão direta em RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) coletando colônias individuais das culturas durante a noite usando suabes esterilizados embebidos em solução salina estéril. A concentração da suspensão foi determinada usando curvas padrão predeterminadas. Essas suspensões foram então diluídas até 5 x 10^3 UFC/mL

para atingir uma concentração final de 2,5 x 10^3 UFC/mL uma vez adicionada à placa de microtitulação de acordo com as diretrizes do CLSI (M27-A3, Vol.28 No.14).

[00471] As placas de desafio de MIC de microtitulação de caldo foram preparadas seguindo as diretrizes do CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14). As diretrizes originais do CLSI se concentravam na leitura das MICs de *Candida* após 48 h de incubação. Como a leitura após apenas 24 horas oferece uma vantagem clara do atendimento ao paciente, os limites de controle de qualidade estão sendo estabelecidos para todas os fármacos em 24 horas. Dito isso, não há pontos de interrupção interpretativos conhecidos para anfotericina B em 24 h e os pontos de interrupção interpretativos de fluconazol atuais são baseados em uma leitura de 48 h. As MIC para os compostos de teste foram registradas em 48 h. Todas as determinações de MIC foram obtidas comparando visualmente o crescimento encontrado nos poços desafiados com antibiótico com o do controle de crescimento. O primeiro poço encontrado no esquema de diluição que não mostrou crescimento (ou inibição completa) foi registrado como a MIC.

[00472] Os resultados do Ensaio de Atividade Antifúngica são mostrados na **Tabela 3**. Compostos com uma atividade designada como "AA" forneceram uma MIC de 0,08 a 0,24 μg/mL; "A" forneceu uma MIC de 0,25 a 1,0 μg/mL; compostos com uma atividade designada como "B" forneceram uma MIC de 1,1 a 2,0 μg/mL; compostos com uma atividade designada como "C" forneceram uma MIC de 2,1 a 4,0 μg/mL; e os compostos com uma atividade designada como "D" forneceram uma MIC de > 4,1 μg/mL.

Tabela 3. Resultados do ensaio de atividade antifúngica (Candida) exemplificativos

	Espécie de Candida (MIC, μg/mL, 3 réplicas)		
Número do composto	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
I-1	C	A	C
I-2	A	A	B

	Espécie de Candida (MIC, µg/mL, 3 réplicas)		
Número do composto	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
I-3	D	C	D
I-4	D	C	D
I-5	B	B	C
I-6	A	A	B
I-7	B	A	B
I-8	A	A	A
I-11	D	D	D
I-12	C	C	D
I-13	A	A	B
I-14	A	B	A
I-15	A	B	A
I-17	A	A	A
I-18	B	C	C
I-19	D	C	D
I-21	A	A	A
I-22	A	A	B
I-23	A	A	B
I-24	D	C	D
I-25	B	A	B
I-26	B	A	B
I-27	B	B	B
I-28	A	A	A
I-29	B	C	D
I-30	A	A	A
I-31	B	C	C
I-32	C	C	D
I-33	D	D	D
I-34	D	D	D
I-36	C	B	C
I-37	C	B	C
I-38	D	C	D
I-39	D	C	D
I-40	D	A	C
I-41	D	D	D
I-42	C	C	D
I-43	B	A	C
I-45	C	A	C
I-46	D	D	D
I-47	A	A	A
I-48	D	D	D
I-49	D	B	D
I-50	D	D	D
I-51	B	A	C
I-52	C	B	B
I-53	D	B	C
I-54	D	D	D
I-55	C	C	C
I-56	D	D	D
I-57	D	D	D
I-58	D	C	D
I-59	D	D	D
I-60	D	D	D
I-61	D	D	D
I-62	D	D	D
I-63	D	D	D
I-64	D	D	D

	Espécie de Candida (MIC, µg/mL, 3 réplicas)		
Número do composto	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
I-65	D	D	D
I-66	D	D	D
I-67	D	D	D
I-68	D	D	D
I-69	D	D	D
I-70	D	D	D
I-71	D	D	D
I-72	D	D	D
I-73	C	D	C
I-74	D	D	D
I-75	NA	NA	NA
I-76	D	D	D
I-77	D	D	D
I-78	NA	NA	NA
I-79	NA	NA	NA
I-80	D	D	D
I-81	D	D	D
I-82	D	D	D
I-83	D	D	D
I-84	D	D	D
I-85	C	A	A
I-86	B	B	A

[00473] Os compostos da presente invenção foram avaliados em um ensaio de inibição de crescimento para determinar a capacidade de controlar o crescimento de patógenos fúngicos, tais como *Botrtyis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), *Rhizoctonia solani* (Rs), e *Septoria tritici* (St).

[00474] Os compostos a serem testados foram dissolvidos em DMSO a 2,5 mg/mL para produzir soluções-padrão de compostos (“estoques”). Os estoques foram diluídos com DMSO por uma diluição de cinco vezes em uma placa de estoque de 96 poços, e dois conjuntos de concentrações finais de 50, 10, e 2 ppm ou 2, 0,4, e 0,08 ppm foram obtidos *in vitro*. Um conjunto de controles positivos também foi preparado, com várias concentrações de Sorafeno (2, 0,4 e 0,08 ppm), Metalaxil (1,1; 0,22 e 0,04 ppm), e Metconazol (2, 0,4 e 0,08 ppm ou 0,2, 0,04, e 0,008 ppm) após as cinco diluições. Os controles negativos em cada placa incluíram 2% de DMSO, água e um branco (meio + 2% de DMSO).

[00475] Esporos de fungos foram isolados de placas previamente

subcultivadas de *Botrtyis cinerea* (Bc)*, Collectotrichum graminicola* (Cg)*, Diplodia maydis* (Dm)*, Fusarium moniliforme* (Fm)*, Fusarium virguliforme* (Fv)*, Phytophthora capsici* (Pc)*, e Septoria tritici* (St). Os esporos isolados foram diluídos para concentrações individuais com um meio líquido de 17% de V8. Para *Rhizoctonia solani* (Rs) e *Pythium irregulare*, foram usados 1,5 mm de tampão micelial no lugar dos esporos e ¼ de Caldo Batata Dextrose (PDB) para a diluição. As concentrações de esporos e tamanhos de tampão foram baseadas em curvas de crescimento geradas em 48 horas para cada patógeno.

[00476] Em uma segunda placa de 96 poços, os esporos ou tampões miceliais, meios, soluções compostas diluídas e controles foram combinados. Uma vez que o composto foi adicionado, uma concentração final verdadeira de composto em cada poço foi medida por uma leitura OD600, que se ajustava para qualquer precipitação de composto que possa ter ocorrido no poço. As leituras das placas foram repetidas às 24 e 48 horas. O controle negativo em branco foi usado como uma subtração de fundo. Classificações visuais adicionais foram realizadas em ambas as 24 e 48 horas para verificação de precipitação e confirmação da eficácia. As avaliações visuais e OD600 dos compostos em 48 horas foram comparadas com o controle negativo em 2% de DMSO, e a porcentagem de inibição do crescimento do patógeno foi determinada com base nesses valores.

[00477] Os resultados do ensaio de inibição do crescimento são mostrados nas **Tabelas 4a** e **4b.** Compostos com uma atividade designada como “AA” forneceram uma concentração de composto de 0,08 ppm a 90% de inibição de patógenos fúngicos; compostos com uma atividade designada como “A” forneceram uma concentração de composto de 0,4 ppm a 90% de inibição de patógenos fúngicos; compostos com uma atividade designada como “B” forneceram uma concentração de composto de 2,0 ppm a 90% de inibição de patógenos fúngicos; compostos com uma atividade designada

como “C” forneceram uma concentração de composto de 10,0 ppm a 90% de inibição de patógenos fúngicos; e compostos com uma atividade designada como “D” forneceram uma concentração de composto de ≥ 50 ppm a 90% de inibição de patógenos fúngicos.

Tabela 4a. Resultados do ensaio de atividade antifúngica exemplificativos

	Concentração a 90% de inibição							
Número do composto	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-2	A	B	A	AA	A	D	A	D
I-3	D	D	D	B	B	D	D	D
I-4	B	D	D	B	D	D	D	D
I-5	B	D	D	B	D	D	D	D
I-6	B	C	C	A	B	D	D	D
I-7	B	A	C	AA	D	D	B	D
I-8	B	B	C	AA	B	D	D	D
I-11	D	D	D	B	D	D	D	D
I-12	D	C	D	A	D	D	B	D
I-13	B	D	D	A	D	D	D	D
I-14	A	D	B	AA	B	D	B	D
I-15	B	D	D	A	B	D	D	D
I-17	B	D	B	A	A	D	D	D
I-18	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-19	A	C	B	AA	A	D	B	D
I-21	B	D	C	A	D	D	B	D
I-22	B	B	B	B	D	D	B	D
I-23	B	D	C	A	D	D	D	D
I-24	A	A	B	AA	A	D	A	D
I-25	D	D	D	C	D	D	D	D
I-26	A	D	B	AA	B	D	B	D
I-27	B	C	D	A	C	D	B	D
I-28	B	D	D	A	B	D	C	D
I-29	B	B	B	A	B	D	B	D
I-30	B	B	B	A	A	D	B	D
I-31	A	A	A	AA	A	D	B	D
I-32	A	A	B	AA	A	D	B	D
I-33	B	C	D	A	A	D	C	D
I-34	A	B	C	AA	A	D	B	D
I-35	B	B	D	A	B	D	B	D
I-36	D	D	D	B	B	D	D	D
I-37	B	D	D	A	B	D	C	D
I-38	B	D	D	A	B	D	C	D
I-39	B	A	C	A	D	D	A	D
I-40	D	D	D	B	D	D	C	D
I-41	B	B	C	A	A	D	C	D
I-42	D	D	D	A	D	D	C	D
I-43	D	D	D	B	B	D	D	D
I-45	D	B	D	B	D	D	B	D

Bc = Botrtyis *cinerea*; Cg = Collectotrichum *graminicola*; Dm = Diplodia *maydis*; Fm = Fusarium *moniliforme*; Fv = Fusarium *virguliforme*; Pc = Phytophthora *capsici*; Rs = Rhizoctonia *solani*; St = Septoria

Tabela 4b. Resultados do ensaio de atividade antifúngica exemplificativos

	Concentração a 90% de inibição							
Número do composto	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-2	A	B	A	AA	A	D	A	D
I-3	C	D	C	B	B	D	D	D
I-4	B	C	D	B	D	D	D	D
I-5	B	D	C	B	C	D	C	D
I-6	B	B	B	A	B	D	C	D
I-7	B	A	B	AA	C	D	B	D
I-8	B	B	B	AA	B	D	C	D
I-9	D	D	D	D	D	D	D	D
I-10	D	D	D	C	D	D	D	D
I-11	C	C	C	B	C	D	D	D
I-12	C	B	C	A	C	D	B	D
I-13	B	C	C	A	C	D	C	D
I-14	A	D	B	AA	B	D	B	D
I-15	B	C	C	A	B	D	C	D
I-16	D	D	D	D	D	D	C	D
I-17	B	C	B	A	A	D	D	D
I-18	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-19	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-20	C	D	C	C	D	D	D	D
I-21	B	C	B	A	C	D	B	D
I-22	B	B	B	A	C	D	B	D
I-23	B	C	B	A	D	D	D	D
I-24	A	A	B	AA	A	D	A	D
I-25	C	D	D	B	D	D	D	D
I-26	A	C	B	AA	B	D	B	D
I-27	B	B	C	A	B	D	B	D
I-28	B	C	D	A	B	D	B	D
I-29	B	B	B	A	B	D	B	D
I-30	B	B	B	A	A	D	B	D
I-31	A	A	A	AA	A	D	B	D
I-32	A	A	B	AA	A	D	B	D
I-33	B	B	D	A	A	D	B	D
I-34	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-35	B	B	C	A	B	D	B	D
I-36	C	C	D	B	B	D	C	D
I-37	B	C	C	A	B	D	B	D
I-38	B	C	C	A	B	D	B	D
I-39	B	A	B	A	B	C	A	C
I-40	C	C	D	B	C	D	B	D
I-41	B	B	B	A	A	D	B	C
I-42	C	C	C	A	C	D	B	D
I-43	C	D	C	B	B	D	C	D
I-44	D	D	D	C	C	D	D	D
I-45	C	B	C	B	C	D	B	D
I-46	C	D	D	B	D	D	D	D
I-47	B	C	D	A	B	D	D	D
I-75	B	B	B	AA	A	D	AA	D
I-76	D	D	D	B	D	D	D	D
I-77	D	D	D	B	C	D	D	D
I-78	C	D	D	C	D	D	C	D
I-79	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-81	A	B	B	AA	A	D	AA	D
I-82	C	D	D	B	C	D	C	D

	Concentração a 90% de inibição							
Número do composto	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-85	D	D	D	C	D	D	C	D
I-86	B	B	C	A	A	D	A	D

Bc = Botrtyis *cinerea*; Cg = Collectotrichum *graminicola*; Dm = Diplodia *maydis*; Fm = Fusarium *moniliforme*; Fv = Fusarium *virguliforme*; Pc = Phytophthora *capsici*; Rs = Rhizoctonia *solani*; St = Septoria

[00478] Os resultados do ensaio de atividade antifúngica (Candida) indicam que muitos compostos da invenção inibem cada um de C. *albicans*, C. *krusei* e C. *parapsilosis* a uma concentração menor que 2 μg/mL e alguns compostos inibem cada um desses organismos a uma concentração menor que 1 μg/mL.

Exemplo 118

[00479] Os compostos da presente invenção são também ensaiados em um Ensaio de Viabilidade de Células Cancerosas conforme descrito por Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. Um procedimento exemplificativo para o ensaio, que mede a porcentagem de células cancerosas que sobrevivem após a administração de compostos inibidores, segue abaixo.

[00480] LNCaP (linhagem celular de câncer de próstata), as células plaqueadas a 4 x 10^5 x 6 cm de disco são incubadas a 37°C, e no dia seguinte elas são tratadas com concentrações crescentes de compostos inibidores e incubadas. As células viáveis e a porcentagem de células mortas são contadas e calculadas todos os dias durante 5 dias a partir do dia 0, usando coloração com azul de tripano.

Exemplo 119

[00481] Os compostos da presente invenção são também ensaiados em um Estudo de Síntese de Ácidos Graxos *In Vivo*, conforme descrito por Harwood *et al*. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid

Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Um procedimento exemplificativo para o ensaio, que mede a quantidade de [C^{14}]-acetato radioativo incorporado no tecido de fígado de rato, segue abaixo.

[00482] Os animais que receberam alimentos e água *ad libitum* foram tratados oralmente a um volume de 1,0 mL/200g de peso corporal (rato) com uma solução aquosa contendo 0,5% de metilcelulose (veículo) ou uma solução aquosa contendo 0,5% de metilcelulose mais composto de teste. Uma a quatro horas após a administração do composto, os animais recebem uma injeção intraperitoneal de 0,5 mL de [C^{14}]-acetato (64 uCi/mL; 56 uCi/mL). Uma hora após a administração do acetato radiomarcado, os animais são sacrificados por asfixia com CO_2 e são removidos dois fragmentos de fígado com 0,75 g e saponificados a 70°C durante 120 minutos em 1,5 mL de NaOH 2,5 M. Após a saponificação, 2,5 mL de etanol absoluto são adicionados a cada amostra e as soluções são misturadas e deixadas em repouso durante a noite. Éter de petróleo (4,8 mL) é então adicionado a cada amostra, e as misturas são primeiro agitadas vigorosamente durante 2 minutos e em seguida centrifugadas a 1.000 x g em uma centrífuga Sorvall de bancada durante 5 minutos. As camadas de éter de petróleo resultantes, que contêm lipídios não saponificáveis, são removidas e descartadas. A camada aquosa remanescente é acidificada para pH < 2 pela adição de HCl 12M e extraída duas vezes com 4,8 mL de éter de petróleo. As frações orgânicas agrupadas são transferidas para frascos de cintilação líquida, secos sob nitrogênio, dissolvidas em 7 mL de fluido de cintilação líquida Aquasol, e avaliada quanto a radioatividade usando um contador de cintilação líquida Beckman 6500. Os resultados são registrados como desintegrações por minuto (DPM) por miligrama de tecido.

Exemplo 120

[00483] Os compostos da presente invenção são também ensaiados em um Ensaio de Medida do Quociente Respiratório, conforme descrito por

Harwood *et al*. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Um procedimento exemplificativo para o ensaio, que mede a razão de produção de dióxido de carbono para consumo de oxigênio em ratos, segue abaixo.

[00484] Ratos Sprague-Dawley machos (350 a 400 g) alojados em condições laboratoriais padrão, alimentados com ração, em jejum ou em jejum e realimentados com uma dieta rica em sacarose durante 2 dias antes da experimentação são removidos das suas gaiolas, pesados e colocados em câmaras vedadas (43" 43" 10 cm) do calorímetro (um rato por câmara). As câmaras são colocadas em monitores de atividade. O calorímetro é calibrado antes de cada uso, a vazão de ar é ajustada para 1,6 litros/min, e os tempos de acomodação e amostragem do sistema são ajustados para 60 e 15 s, respectivamente. O consumo de oxigênio na linha de base, a produção de CO_2 e a atividade ambulatorial são medidos a cada 10 minutos por até 3 horas antes do tratamento. Após a coleta dos dados da linha de base, as câmaras são abertas e os ratos recebem um bolus oral de 1,0 ml de uma solução aquosa de metilcelulose a 0,5% (controle de veículo) ou uma solução aquosa de metilcelulose a 0,5% contendo o composto de teste e depois são devolvidos às câmaras Oxymax. As medições são feitas a cada 30 minutos por um período adicional de 3 a 6 horas após a dose. Os controles do veículo alimentados são usados para avaliar os efeitos produzidos pela administração do veículo e pela deriva na medição do RQ durante o decorrer do experimento (se houver). Controles tratados com veículo em jejum noturno são usados para determinar o potencial máximo de redução de RQ. Os resultados são plotados como seu valor RQ absoluto (± SEM) ao longo do tempo.

Exemplo 121

[00485] Os compostos da presente invenção também são ensaiados em um ensaio de morte celular com iodeto de propídio (PI), com base no procedimento descrito por van Engeland *et al*. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. Um exemplo de procedimento para o ensaio, que mede o número de células mitóticas intactas após a aplicação de fármacos, segue abaixo.

[00486] Células de carcinoma hepatocelular (tais como HepG2 ou Hep3B) são semeadas em uma placa de 24 poços a uma densidade de 1,106/ml em 0,5 ml de meio de cultura e incubadas durante 3 horas para permitir o tempo de aderência das células. As células são tratadas com compostos experimentais, 1 μM de doxorrubicina (1,2) ou controle de veículo (DMSO) durante 120 horas após o tratamento: a. O primeiro sobrenadante de cultura é removido em 2 mL de tubo de polipropileno e colocado em gelo; b. Em seguida, os poços são lavados com 0,5 mL de PBS, transferindo o volume de lavagem para o tubo de 2 mL contendo sobrenadante de cultura (células flutuantes). As células são mantidas em gelo. A colheita é realizada adicionando-se aos poços 200 μl de acutase durante 5 min. A acutase é então inativada com 300 μL de meio. A mistura é pipetada para cima e para baixo e as células tripsinizadas são transferidas do poço para o tubo de 2mL com as células flutuantes (volume total: 1,5 mL). As células são mantidas em gelo. As células são giradas a 0,6 rcf durante 10 minutos a 4 graus C. Após a centrifugação o meio é aspirado, e as células são ressuspensas em 500 uL de meio por agitação com vórtice em pulsos durante cerca de 15 segundos. As células são mantidas em gelo.

[00487] Para contagem de células: 20 uL de células são adicionadas a uma placa após agitação com vórtice em pulsos durante 15 s, e a placa foi mantida em gelo. Em seguida, 20 μL de azul de tripano são adicionados imediatamente antes da contagem. As células são contadas com um contador

de células TC10 Biorad. As células são giradas a 0,6 rcf durante 10 minutos a 4 graus C. O meio é aspirado cuidadosamente e as células são ressuspensas em 500 uL de tampão de ligação da anexina 1X em agitação com vórtice. A suspensão de células é transferida para um tubo FACS de 5 ml e depois 5 ul de iodeto de propídio são adicionados. As células são suavemente misturadas e incubadas durante 15 min à temperatura ambiente no escuro.

[00488] Para a análise de citometria de fluxo, amostras não coradas/não tratadas são usadas em cada ponto de tempo como um controle negativo, e amostras tratadas com doxorrubicina são usadas em cada ponto de tempo como um controle positivo. Um citômetro de fluxo FACScan é usado, e os histogramas FL2-A são analisados com o software FlowJo.

Exemplo 122

[00489] Os compostos da presente invenção são também ensaiados em estudos de obesidade induzida por dieta rica em gordura (DIO). Segue um protocolo representativo para o ensaio.

[00490] Os compostos da presente invenção são prontamente adaptados para uso clínico como agentes antiobesidade, agentes sensibilizadores de insulina, agentes de reversão de hiperinsulinemia e agentes de reversão de esteatose hepática. Tal atividade foi determinada avaliando a quantidade de composto de teste que reduz o peso corporal e porcentagem de gordura corporal, reduz os níveis de insulina no plasma, atenua a subida e/ou acelera a redução dos níveis de insulina e glicose no plasma em resposta a um desafio oral de glucose e reduz conteúdo lipídico hepático relativo a um veículo de controle sem composto de teste em mamíferos. Os ratos Sprague Dawley foram alimentados com ração, uma dieta rica em sacarose (por exemplo, dieta de roedores AIN76A, dietas para pesquisa Inc. Cat # 10001) ou uma dieta rica em gordura (por exemplo, dietas para pesquisa Inc. Cat # 12451), por 3 a 8 semanas antes e durante a administração do composto de teste.

[00491] O potencial antiobesidade, de sensibilização à insulina, de reversão da hiperinsulinemia e de reversão da esteatose hepática dos compostos da presente invenção é demonstrado através da avaliação de modificações de uma variedade de parâmetros do metabolismo dos lipídios e carboidratos usando métodos baseados em procedimentos padrão conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, após um período de 3 a 8 semanas de alimentação ad libitum de uma dieta rica em gordura ou rica em sacarose, os animais que continuaram a receber a dieta são tratados durante 1 a 8 semanas com o composto de teste administrado por gavagem oral em água ou solução salina ou água ou solução salina contendo 0,5% de metilcelulose usando um regime de dosagem QD, BID ou TID. Em vários momentos durante o estudo e no sacrifício (por asfixia com CO_2), o sangue é coletado da veia caudal de um rato não anestesiado ou da veia cava de animais no sacrifício em tubos contendo heparina ou EDTA para separação centrífuga para preparar plasma. Os níveis plasmáticos de parâmetros de metabolismo de lipídios e carboidratos conhecidos pelos versados na técnica a serem alterados junto com ações antiobesidade, de sensibilização à insulina, de reversão de hiperinsulinemia, e de reversão de esteatose hepática, incluindo, mas não limitados a colesterol e triglicerídeos, glicose, insulina, leptina, adiponectina, corpos cetônicos, ácidos graxos livres e glicerol, são medidos usando métodos conhecidos dos versados na técnica.

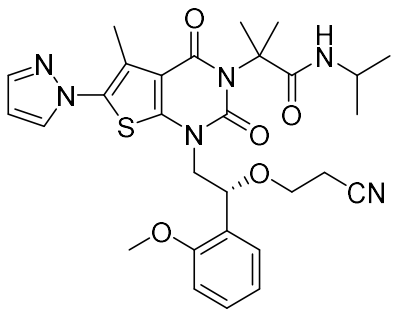
[00492] O potencial antiobesidade dos compostos da presente invenção pode também ser demonstrado avaliando o seu potencial para produzir uma redução no peso corporal, uma redução na porcentagem de gordura corporal (medida por, por exemplo, análise por absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA)) e uma redução nos níveis de leptina no plasma. O potencial antiobesidade e de reversão da esteatose hepática de compostos da presente invenção também pode ser demonstrado através da avaliação do seu potencial para reduzir a concentração de triglicerídeos no fígado, usando procedimentos

de extração e quantificação conhecidos dos versados na técnica. O potencial de sensibilização à insulina e de reversão de hiperinsulinemia dos compostos da presente invenção também pode ser demonstrado pela avaliação do seu potencial para diminuir o aumento e/ou acelerar a redução nos níveis de insulina e glicose no plasma em resposta a um desafio oral de glicose, usando procedimentos conhecidos pelos versados na técnica.

[00493] Embora tenhamos descrito uma série de modalidades desta invenção, é evidente que os nossos exemplos básicos podem ser alterados para prover outras modalidades que usam os compostos e métodos desta invenção. Por conseguinte, será reconhecido que o escopo desta invenção deve ser definido pelas reivindicações anexas em vez de pelas modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou sal agricolamente aceitável do mesmo.

.