



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

(11) BR 112018010453-1 B1



(22) Data do Depósito: 22/11/2016

(45) Data de Concessão: 14/06/2022

(54) Título: COMPOSTOS TRIAZÓLICOS INIBIDORES DE ACETIL COA CARBOXILASE (ACC)

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

(30) Prioridade Unionista: 25/11/2015 US 62/259,966.

(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 US2016063410 de 22/11/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/091617 de 01/06/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/05/2018

(57) Resumo: A invenção provê compostos de triazole da fórmula (I) inibindo Acetil CoA Carboxilase (ACC), composições e usos das mesmas para o tratamento de obesidade ou como fungicidas.

COMPOSTOS TRIAZÓLICOS INIBIDORES DE ACETIL COA CARBOXILASE (ACC)

REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. § 119(e) ao Pedido Provisório U.S. de Número 62/259.966, depositado em 25 de novembro de 2015, cuja totalidade é aqui incorporada como referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A obesidade é uma crise de saúde de proporções épicas. A carga da obesidade para a saúde, medida pela perda dos anos de vida ajustada pela qualidade, por adulto, tem ultrapassado aquela do tabagismo para se tornar a causa evitável, mais séria de morte. Nos EUA, cerca de 34% dos adultos têm obesidade, até 31% em 1999 e cerca de 15% nos anos 1960 até 1980. A obesidade aumenta a taxa de mortalidade de todas as causas tanto para homens quanto para mulheres em todas as idades e em todos os grupos raciais e étnicos. A obesidade também resulta em estigmatização e discriminação social, que decresce enormemente a qualidade de vida. As doenças crônicas que resultam da obesidade custam, por ano, para a economia dos EUA mais do que 150 bilhões de dólares norte-americanos em faturas médicas relacionadas ao peso. Além disso, cerca da metade da população obesa e 25% da população em geral, têm síndrome metabólica, uma condição associada com obesidade anormal, hipertensão, triclicerídeos plásmicos aumentados, colesterol-HDL decrescido e resistência à insulina, que aumenta o risco para diabetes melito tipo-2 (DMT2), acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronariana. [Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005].

[003] Dieta e exercício, mesmo quando usados juntamente com a farmacoterapia atual, não produzem perda de peso sustentável necessária para

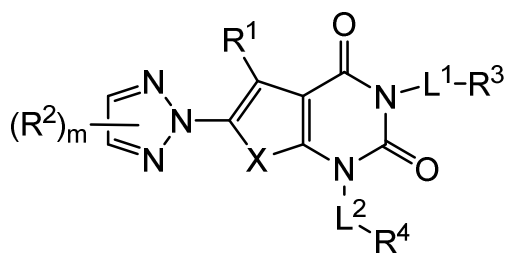
o benefício de saúde de longa duração. Atualmente, apenas alguns fármacos antiobesidade estão aprovados nos EUA, o inibidor de absorção de gordura orlistate (Xenical®), o antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq®) e a terapia de combinação fentermina/topiramato (Qsymia®). Infelizmente, eficácia insatisfatória e efeitos gastrointestinais desagradáveis limitam o uso de orlistate. Cirurgia pode ser eficaz, mas é limitada aos pacientes com índices de massa corporal (IMC) extremamente altos e a baixa produtividade cirúrgica limita a influência desta modalidade a cerca de 200.000 pacientes por ano. A maioria dos fármacos para obesidade em desenvolvimento clínico é planejada para reduzir a ingestão calórica através da ação central no sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, anoréticos e agentes de saciedade). Entretanto, a FDA (*Food and Drug Administration*, Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América) tem posicionado-se desfavoravelmente contra os agentes ativos no SNC, devido à eficácia baixa e aos perfis de efeitos colaterais potenciais/observados deles.

[004] O problema persistente e crescente da obesidade e a falta atual de fármacos seguros e eficazes para o tratamento da mesma, realçam a imensa necessidade de novos fármacos para tratar esta condição e suas causas subjacentes.

[005] Outro problema permanente é a falta de fármacos antifúngicos com atividade contra uma ampla variedade de patógenos fúngicos. Com frequência, um determinado fármaco antifúngico terá atividade contra uma espécie fúngica, mas não terá atividade contra outras, mesmo contra espécies intimamente relacionadas como *Candida albicans*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Tem sido agora descoberto que os compostos desta invenção e as composições farmacêuticas dos mesmos, são eficazes como inibidores de Acetil-CoA-carboxilase (ACC). Tais compostos têm a fórmula geral I:

**I**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável dos mesmos, em que cada variável é conforme aqui definida e descrita.

[007] Os compostos da presente invenção e as composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são úteis para tratar uma variedade de doenças, distúrbios ou condições, associadas(os) com a regulação da produção ou da oxidação de ácidos graxos. Tais doenças, distúrbios ou condições incluem aquelas(es) aqui descritas(os).

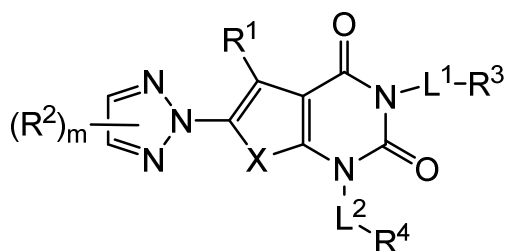
[008] Os compostos da presente invenção e as composições agricolamente aceitáveis dos mesmos, são úteis para controlar patógenos fúngicos na agricultura.

[009] Os compostos fornecidos 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 que ocorrem em tecidos lipogênicos; e a avaliação comparativa de novos inibidores de ACC e outros reguladores de teores de ácidos graxos *in vitro* ou *in vivo*.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

1. Descrição geral de compostos da invenção:

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



I

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

X é -O-, -S- ou -NR-;

R¹ é hidrogênio, C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, -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 ocorrência de R², R⁶, R⁷, R⁸ e R¹⁰ 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 dentre C₁₋₆ alifático, um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L¹ é uma ligação covalente; uma cadeia hidrocarbônica de 1 a

6 membros bivalente linear ou ramificada; ciclopropilenila; ciclobutilenila; ou oxetanilenila;

L^2 é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada; em que L^2 está substituída 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)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)N(R^a)₂ ou -C(O)Hy;

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

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

cada R^5 é independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alifático, um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado, um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou

parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, fenila, um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que cada R^5 está 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 aqueles descritos de modo geral acima e são adicionalmente ilustrados pelas classes, subclasses e espécies aqui reveladas. Como aqui usadas, as seguintes definições devem ser aplicadas salvo indicação em contrário. Para os propósitos 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 de 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. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cujos conteúdos inteiros são por meio do presente documento aqui incorporados como referências.

[0012] O termo “alifático” ou “grupo alifático”, como aqui usado, significa uma cadeia hidrocarbônica linear (isto é, não ramificada) ou ramificada, substituída ou não substituída que está completamente saturada ou

que contém uma ou mais unidades de insaturação ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que está completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que é não aromático (também aqui chamado de “carbociclo”, “cicloalifático” ou “cicloalquila”), que tem um único ponto de ligação ao restante da molécula. A não ser que sejam especificados de outro modo, os grupos alifáticos contêm 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 3 átomos de carbono alifáticos e em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, “cicloalifático” (ou “carbociclo” ou “cicloalquila”) refere-se a um hidrocarboneto monocíclico C_3-C_6 que está completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que é não aromático, que tem um único ponto de ligação ao restante da molécula. Os grupos alifáticos adequados incluem, mas não se limitam a, grupos alquila, alquenila, alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos e híbridos dos mesmos 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 exemplificadores 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 está substituído com um ou mais átomos de halogênio.

[0015] O termo “heteroátomo” significa um ou mais dentre 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 aqui usado, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

[0017] Como aqui usado, o termo “cadeia hidrocarbônica C₁₋₈ (ou C₁₋₆) saturada ou insaturada, linear ou ramificada, bivalente”, refere-se às cadeias alquilenos, alquenileno e alquinileno bivalentes que são lineares ou ramificadas conforme aqui definidas.

[0018] O termo “alquilenos” refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma “cadeia alquilenos” é um grupo polimetileno, isto é, -(CH₂)_n-, em que n é um número inteiro positivo, preferencialmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 ou de 2 a 3. Uma cadeia alquilenos substituída é um grupo polimetileno no qual um ou mais átomos de hidrogênio de metileno estão substituídos por um substituinte. Os substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para o grupo alifático substituído.

[0019] O termo “alquenileno” refere-se a um grupo alquilenos bivalente. Uma cadeia alquenileno substituída é um grupo polimetileno contendo pelo menos uma ligação dupla no qual um ou mais átomos de hidrogênio estão substituídos por um substituinte. Os substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para o grupo alifático substituído.

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

[0021] O termo “arila” usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em “aralquila”, “aralcoxila” ou “ariloxialquila”, refere-se aos sistemas de anel monocíclico ou bicíclico tendo um total de cinco a quatorze membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros no anel. O termo “arila” pode ser usado intercambiavelmente com o termo “anel arila”.

[0022] O termo “arila” usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em “aralquila”, “aralcoxila” ou “ariloxialquila”, refere-se aos

sistemas de anel monocíclico e bicíclico tendo de cinco a 10 membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém três a sete membros no anel. O termo “arila” pode ser usado intercambiavelmente com o termo “anel arila”. Em determinadas modalidades da presente invenção, “arila” refere-se a um sistema de anel aromático que inclui, mas não se limita a, fenila, bifenila, naftila, antracila e semelhantes, que pode possuir um ou mais substituintes. Também está incluído dentro do escopo do termo “arila”, como ele é aqui usado, um grupo no qual um anel aromático está fundido em um ou mais anéis não aromáticos, como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetra-hidronaftila e semelhantes.

[0023] Os termos “heteroarila” e “heteroar-”, usados sozinhos ou como uma porção maior, por exemplo, “heteroaralquila” ou “heteroaralcoxila”, referem-se aos grupos tendo 5 a 10 átomos no anel, preferencialmente 5, 6 ou 9 átomos no anel; tendo 6, 10 ou 14 elétrons p compartilhados em um arranjo cíclico; e tendo, além dos 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 aqui usados, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático está fundido em um ou mais anéis arila, cicloalifático ou heterociclila, sendo que o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitadores incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4*H*-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila e pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Um grupo

heteroarila pode ser mono- ou bicíclico. O termo “heteroarila” pode ser usado intercambiavelmente com os termos “anel heteroarila”, “grupo heteroarila” ou “heteroaromático”, quaisquer dos termos incluem anéis que estão opcionalmente substituídos. O termo “heteroaralquila” refere-se a um grupo alquila substituído com uma heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila independentemente estão opcionalmente substituídas.

[0024] Como aqui usado, os termos “heterociclo”, “heterociclila”, “radical heterocíclico” e “anel heterocíclico” são usados intercambiavelmente e referem-se a uma porção heterocíclica bicíclica de 7 a 10 membros ou monocíclica de 5 a 7 membros estável que está quer saturada quer parcialmente insaturada e tendo, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferencialmente um a quatro, heteroátomos, conforme aqui definidos. Quando usado com referência a um átomo no anel de um heterociclo, o termo “nitrogênio” inclui um nitrogênio substituído. Como um exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre 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 estar ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos no anel pode estar opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenipirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e quinuclidinila. Os termos “heterociclo”, “heterociclila”, “anel heterociclila”, “grupo heterocíclico”, “porção heterocíclica” e “radical heterocíclico”, são usados aqui intercambiavelmente e também incluem grupos nos quais um anel

heterociclila está fundido em um ou mais anéis arila, heteroarila ou cicloalifático, como indolinila, 3*H*-indolila, cromanila, fenantridinila ou tetra-hidroquinolinila, sendo que o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclila. Um grupo heterociclila pode ser mono- ou bicíclico. O termo “heterociclilaquila” refere-se a um grupo alquila substituído com uma heterociclila, em que as porções alquila e heterociclila estão independentemente opcionalmente substituídas.

[0026] Como aqui usado, o termo “parcialmente insaturado” refere-se a uma porção anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou uma ligação tripla. O termo “parcialmente insaturado” é pretendido para abranger anéis tendo sítios múltiplos de insaturação, mas não é pretendido para incluir porções arila ou heteroarila, conforme aqui definidas.

[0027] Conforme aqui descrito, os compostos da invenção podem conter porções “opcionalmente substituídas”. Em geral, o termo “substituído”, quer precedido pelo termo “opcionalmente” quer não, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada estão substituídos por um substituinte adequado. Salvo indicação em contrário, um grupo “opcionalmente substituído” pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo e considerando-se que mais do que uma posição em qualquer determinada estrutura pode estar substituída com mais do que um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser quer igual quer diferente em cada posição. Combinações de substituintes previstas por esta invenção são preferencialmente aquelas que resultam na formação de composto estáveis ou quimicamente factíveis. O termo “estável”, como aqui usado, refere-se aos compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos às condições para permitirem a produção deles, a detecção deles, e, em determinadas modalidades, a recuperação deles, a purificação deles e o uso deles para um ou mais dos propósitos aqui revelados.

[0028] Substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono apropriado de um grupo “opcionalmente substituído” são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que podem estar substituídos com R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que pode estar substituído com R° ; $-CH=CHPh$, que pode estar substituído com R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridila que pode estar substituído com R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquilenos } C_{1-4} \text{ linear ou ramificado})O-N(R^\circ)_2$; ou $-(\text{alquilenos } C_{1-4} \text{ linear ou ramificado})C(O)O-N(R^\circ)_2$, em que cada R° pode estar substituído conforme 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 de 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou, não obstante a defecação acima, duas ocorrências independentes de R° , consideradas juntas com seus átomo(s) interposto(s), formam um anel mono- ou bicíclico de 3 a 12 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, que pode estar substituído conforme definido abaixo.

[0029] Substituintes monovalentes adequados em R° (ou no anel formado considerando-se as duas ocorrências independentes de R° juntas com seus átomos interpostos), são independentemente halogênio, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquilenos\ C_{1-4}\ linear\ ou\ ramificado)C(O)OR^\bullet$ ou $-SSR^\bullet$; em que cada $R^\bullet$ está não substituído ou se precedido por “halo” está substituído apenas com um ou mais halogênios e é independentemente selecionado dentre C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ou um anel de 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre 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 dentre hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode estar substituído conforme definido abaixo ou uma anel de 5 a 6 membros não substituído, saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados que estão ligados aos carbonos substituíveis vicinais de um grupo “opcionalmente substituído” incluem: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada dentre hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode estar substituído conforme definido abaixo ou uma anel de 5 a 6 membros não substituído, saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0031] Substituintes adequados no grupo alifático de R^* incluem halogênio, $-R^\bullet$, $-(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ ou $-\text{NO}_2$, em que cada $R^\bullet$ está não substituído ou se precedido por “halo” está substituído apenas com um ou mais halogênios e é independentemente C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ou um anel de 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0032] Substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo “opcionalmente substituído” incluem $-R^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2R^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ ou $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2R^\dagger$; em que cada $R^\dagger$ é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alifático que pode estar substituído conforme definido abaixo, $-\text{OPh}$ não substituído ou uma anel de 5 a 6 membros não substituído, saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou, não obstante a defecação acima, duas ocorrências independentes de $R^\dagger$, consideradas juntas com seus átomo(s) interposto(s) formam um anel mono- ou bicíclico de 3 a 12 membros não substituído, saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0033] Substituintes adequados no grupo alifático de $R^\dagger$ são independentemente halogênio, $-R^\bullet$, $-(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ ou $-\text{NO}_2$, em que cada $R^\bullet$ está não substituído ou se precedido por “halo” está substituído apenas com um ou mais halogênios e é independentemente C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ou um anel de 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0034] Como aqui usado, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se àqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico confiável, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e de animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e razão de benefício/risco indevidas. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge *et al.*, descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, aqui incorporado como referência. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos adequados e de bases inorgânicas e orgânicas adequadas. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, não tóxicos, são sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou pelo uso de outros métodos utilizados na técnica como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforossulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glico-heptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodidrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, 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 semelhantes.

[0035] Os sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metais alcalinos, metais alcalinoterrosos, amônio e $N^+(\text{alquila}C_{1-4})_4$. Sais de metais

alcalinos ou de metais alcalinoterrosos representativos incluem sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes. Outros sais farmacologicamente aceitáveis incluem, quando apropriados, cátions não tóxicos de amônio, de amônio quaternário e de amina formados usando contraíons como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior e arilsulfonato.

[0036] Salvo indicação em contrário, as estruturas aqui representadas significam que incluem, também, todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S da cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla Z e E e isômeros conformacionais Z e E. Portanto, isômeros estereoquímicos individuais e, outrossim, misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção. Salvo indicação em contrário, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção. Além disso, salvo indicação em contrário, as estruturas aqui representadas significam que incluem, também, compostos que diferem apenas devido à presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos tendo as presentes estruturas incluindo a substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido em ^{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 frase “onicomicose candidal” como aqui usada refere-se a uma infecção por levedura fúngica das unhas dos dedos da mão e/ou das unhas dos dedos do pé causada por *Candida spp.*, incluindo por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*.

[0038] Como aqui usado, o termo “dermatomicose” refere-se a uma

infecção fúngica da pele causada por um dermatófito.

[0039] Como aqui usada, a frase “infecção fúngica” refere-se a qualquer infecção fúngica superficial, incluindo por exemplo, uma ou mais de uma infecção fúngica da pele, onicomiose e uma infecção fúngica do folículo piloso, cada uma das quais é conforme aqui definida. Tais infecções fúngicas podem incluir infecções fúngicas superficiais da pele, incluindo por exemplo, uma ou mais dentre *Tinea cruris* (tinha crural), *Tinea corporis* (tinha do corpo), *Tinea pedis* interdigital (tinha interdigital do pé), *Tinea pedis* tipo-mocassim (tinha do pé tipo-mocassim), *Tinea manuum* (tinha da mão), *Tinea versicolor* (pitiríase), *Tinea nigra* (tinha negra), candidíase cutânea, *Tinea faciei* (tinha da face) e piedra preta e piedra branca; infecções fúngicas do folículo piloso incluindo uma ou mais dentre *Tinea capitis* (tinha da cabeça), *Tinea favosa* (favo) e *Tinea barbae* (tinha da barba); e onicomiose, a infecção fúngica de um ou mais dentre leito da unha, matriz da unha e placa da unha, causada, por exemplo, por dermatófitos, leveduras e fungos não dermatófitos.

[0040] Como aqui usada, a frase “infecção fúngica do folículo piloso” refere-se a uma infecção fúngica de pelo menos a invaginação tubular da epiderme (pele) contendo a raiz de um pelo de um ou mais dentre o escalpo, as sobrancelhas, as pestanas e a área da barba de um indivíduo. A frase “infecção fúngica do folículo piloso” refere-se, também, a uma infecção fúngica da invaginação tubular da epiderme (pele) contendo a raiz de um pelo de um ou mais dentre o escalpo, as sobrancelhas, as pestanas e a área da barba, juntamente com uma infecção fúngica da haste do pelo, de um indivíduo. Tais infecções fúngicas podem incluir, por exemplo, uma ou mais dentre *Tinea capitis*, *Tinea favosa* e *Tinea barbae*. O termo “folículo piloso” refere-se a uma invaginação tubular da epiderme (pele) contendo uma raiz do pelo. O folículo está revestido por células derivadas da camada epidérmica da pele. *Tinea capitis* (ou casos severos intensamente inflamatórios algumas

vezes chamados Quérion) é uma infecção fúngica superficial (dermatofitose) da pele do escalpo, das sobrancelhas e das pestanas, que ataca os folículos pilosos e a haste do pelo. A doença é principalmente causada por dermatófitos dos 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 nas áreas de perda de cabelo únicas ou múltiplas, algumas vezes com um padrão ‘ponto preto’ (com frequência com pelos quebrados), que podem estar acompanhadas por inflamação, descamação, pústulas e prurido. *Tinea favosa* pode ser considerada uma variedade de *Tinea capitis* porque envolve o escalpo; entretanto, pode também envolver a pele glabra e unhas. *Tinea favosa* é principalmente causada por dermatófitos dos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo por exemplo, *Microsporum gypseum* e *Trichophyton schoenleinii*. *Tinea barbae* é uma dermatofitose superficial que é limitada às áreas da barba da face, do pescoço, do queixo, das bochechas, e/ou dos lábios e ocorre quase exclusivamente em homens adolescentes mais velhos e adultos. A apresentação clínica da *Tinea barbae* inclui placas semelhantes a quérion, profundas, inflamatórias e placas superficiais não inflamatórias parecendo-se com *Tinea corporis* ou foliculite bacteriana. O mecanismo que causa a *Tinea barbae* é similar àquele da *Tinea capitis* e é frequentemente o resultado de uma infecção por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) mas pode, também, resultar de *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum* e *Trichophyton verrucosum*. Finalmente é sabido que *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei* causam *Tinea barbae* mas são relativamente raros.

[0041] Como aqui usado, o termo “infecção” refere-se à invasão, ao desenvolvimento e/ou à multiplicação de um micro-organismo dentro de ou

sobre outro organismo. Uma infecção pode estar localizada em uma região específica de um organismo ou ser sistêmica.

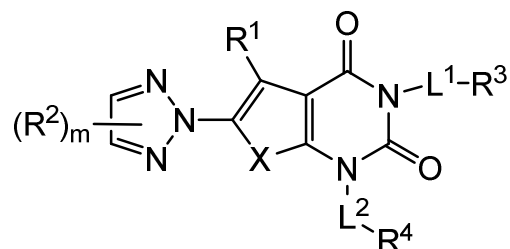
[0042] O termo “onicomicose” como aqui usado refere-se a uma infecção fúngica do leito da unha, da matriz da unha, e/ou da placa da unha. Onicomomicose é causada por três classes principais de fungos: dermatófitos, leveduras (onicomicose candidal) e fungos não dermatófitos. Dermatófitos são a causa mais comum de onicomomicose. Onicomomicose causada por fungos não dermatófitos está tornando-se comum em todo o mundo. Onicomomicose devido à *Candida* é menos comum. Dermatófitos que podem causar onicomomicose incluem um ou mais dentre *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* e *Trichophyton verrucosum* e tal doença é, com frequência, também chamada de *Tinea unguium* (tina ungueal). Onicomomicose candidal inclui candidíase cutânea e candidíase mucocutânea que são causadas por uma ou mais espécies de *Candida*, incluindo por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Fungos não dermatófitos que podem causar onicomomicose podem incluir um ou mais dentre, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* e *Scytalidium hyalinum*. Há quatro tipos clássicos de onicomomicose incluindo os seguintes: onicomomicose subungueal distal e lateral (DLSO, *Distal and Lateral Subungal Onychomycosis*) que é a forma mais comum de onicomomicose e é habitualmente causada por *Trichophyton rubrum* e/ou *Trichophyton interdigitale*, que invade o leito da unha e a face inferior da placa da unha; onicomomicose superficial branca (WSO, *White Superficial Onychomycosis*) é causada por invasão fúngica (por exemplo, *T. mentagrophytes*) das camadas superficiais da placa da unha para formar “ilhas brancas” na placa, fungos não dermatófitos causam onicomomicose superficial branca intensa; onicomomicose subungueal proximal (PSO, *Proximal Subungal*

Onychomycosis) é penetração fúngica da placa da unha recentemente formada através da dobra proximal da unha e é a forma menos comum de onicomicose em pessoas saudáveis, mas é encontrada mais comumente quando o paciente está imunocomprometido; onicomicose endonix (EO, *Endonyx Onychomycosis*) e onicomicose candidal (CO, *Candidal Onychomycosis*) que é invasão de espécie *Candida* das unhas dos dedos da mão.

[0043] Como aqui usado, o termo “superficial infecção fúngica da pele” refere-se a uma infecção fúngica presente sobre a camada externa da pele *Tinea cruris* (prurido do jóquei), *Tinea corporis* (tinha do corpo), *Tinea pedis*, *Tinea pedis* interdigital, *Tinea pedis* tipo-mocassim, *Tinea manuum*, *Tinea versicolor* (pitiríase), *Tinea nigra*, candidíase cutânea, *Tinea faciei* (tinha facial) e piedra branca e piedra negra. *Tinea corporis* (tinha do corpo), *Tinea cruris* (prurido do jóquei) e *Tinea faciei* (tinha facial), podem ser causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, e/ou *T. violaceum*. *Tinea pedis* (pé-de-atleta) ou *Tinea manuum* (infecção fúngica da mão), são causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, e/ou *T. violaceum*. Candidíase cutânea pode ser causada por *C. albicans*.

3. Descrição das modalidades exemplificadoras:

[0044] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



I

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

X é -O-, -S- ou -NR-;

R¹ é hidrogênio, C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, -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 R², R⁶, R⁷ e R⁸ 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 dentre C₁₋₆ alifático, um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

L¹ é uma ligação covalente, uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada, ciclopropilenila, ciclobutilenila ou oxetanilenila;

L² é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada; em que L² está substituída com n ocorrências de R⁹;

R³ 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 de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um anel heteroaromático bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que Hy está substituído com p ocorrências de R^6 ;

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

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

ocorrências de R⁸;

cada ocorrência de R⁹ é independentemente oxo ou -OR⁵;

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] Conforme definido em geral acima, X é -O-, -S- ou -N(R)-.

[0046] Em algumas modalidades, X é -O-. Em algumas modalidades, X é -S-. Em algumas modalidades, X é -N(R)-.

[0047] Conforme definido em geral acima, R¹ é hidrogênio, C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, -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.

[0048] Em algumas modalidades, R¹ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R¹ é C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios. Em algumas modalidades, R¹ é -OR. Em algumas modalidades, R¹ é -SR. Em algumas modalidades, R¹ é -N(R)₂. Em algumas modalidades, R¹ é -N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R¹ é -C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R¹ é -N(R)C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R¹ é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R¹ é -OC(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R¹ é -N(R)S(O)₂R. Em algumas modalidades, R¹ é -S(O)₂N(R)₂. Em algumas modalidades, R¹ é -C(O)R. Em algumas modalidades, R¹ é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R¹ é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R¹ é -S(O)R. Em algumas modalidades, R¹ é -S(O)₂R.

[0049] Em algumas modalidades, R¹ é metila.

[0050] Conforme definido em geral acima, R² 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.

[0051] Em algumas modalidades, R² é oxo. Em algumas modalidades, R² é -CN. Em algumas modalidades, R² é -R^a. Em algumas modalidades, R² é halogênio. Em algumas modalidades, R² é -OR. Em algumas modalidades, R² é -SR. Em algumas modalidades, R² é -N(R)₂. Em algumas modalidades, R² é -N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R² é -C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R² é -N(R)C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R² é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R² é -OC(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R² é -N(R)S(O)₂R. Em algumas modalidades, R² é -S(O)₂N(R)₂. Em algumas modalidades, R² é -C(O)R. Em algumas modalidades, R² é -C(O)OR. Em algumas modalidades, R² é -OC(O)R. Em algumas modalidades, R² é -S(O)R. Em algumas modalidades, R² é -S(O)₂R.

[0052] Em algumas modalidades, R² é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0053] Conforme definido em geral acima, R⁶ é oxo; 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; -S(O)₂R; ou C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, -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.

[0054] Em algumas modalidades, R⁶ é oxo. Em algumas modalidades, R⁶ é halogênio. Em algumas modalidades, R⁶ é -OR. Em algumas modalidades, R⁶ é -CN. Em algumas modalidades, R⁶ é -R^a. Em algumas modalidades, R⁶ é -SR. Em algumas modalidades, R⁶ é -N(R)₂. Em algumas modalidades, R⁶ é -N(R)C(O)R. Em algumas modalidades, R⁶ é -C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R⁶ é -N(R)C(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R⁶ é -N(R)C(O)OR. Em algumas modalidades, R⁶ é -OC(O)N(R)₂. Em algumas modalidades, R⁶ é -N(R)S(O)₂R. Em algumas modalidades, R⁶ 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 $-S(O)_2R$.

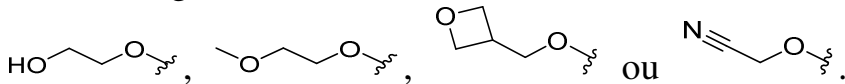
[0055] Em algumas modalidades, R^6 é hidroxila.

[0056] Em algumas modalidades, R^6 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0057] Conforme definido em geral acima, R^7 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 $-S(O)_2R$.

[0058] Em algumas modalidades, R^7 é oxo. Em algumas modalidades, R^7 é halogênio. 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 1 a 4 halogênios, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ ou $-S(O)_2R$.

[0059] Em algumas modalidades, R^7 é fluoro. Em algumas modalidades, R^7 é metoxila.

[0060] Em algumas modalidades, R^7 é selecionado dentre os seguintes: 

[0061] Em algumas modalidades, R^7 é selecionado dentre aqueles

apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0062] Conforme definido em 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 $-S(O)_2R$.

[0063] 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 1 a 4 halogênios, -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 $-S(O)_2R$.

[0064] Em algumas modalidades, R^8 é hidroxila. Em algumas modalidades, R^8 é oxo. Em algumas modalidades, R^8 é metoxila. Em algumas modalidades, R^8 é -CN. Em algumas modalidades, R^8 é $-N(CH_3)_2$. Em algumas modalidades, R^8 é $-C(O)NH_2$.

[0065] Em algumas modalidades, R^8 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0066] Conforme definido em geral acima, L^1 é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada; ou um grupo ciclopropilenila, ciclobutilenila ou oxetanila.

[0067] Em algumas modalidades, L^1 é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^1 é uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada. Em algumas modalidades, L^1 é um grupo ciclopropilenila. Em algumas modalidades, L^1 é um grupo ciclobutilenila. Em algumas modalidades, L^1 é um grupo oxetanila.

[0068] 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 uma configuração (*S*) no centro quiral. Em algumas modalidades, L^1 é $-CH(CH_3)-$ com uma configuração (*R*) no centro quiral.

[0069] Em algumas modalidades, L^1 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0070] Conforme definido em geral acima, L^2 é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada; em que L^2 está substituída com *n* ocorrências de $-OR^5$.

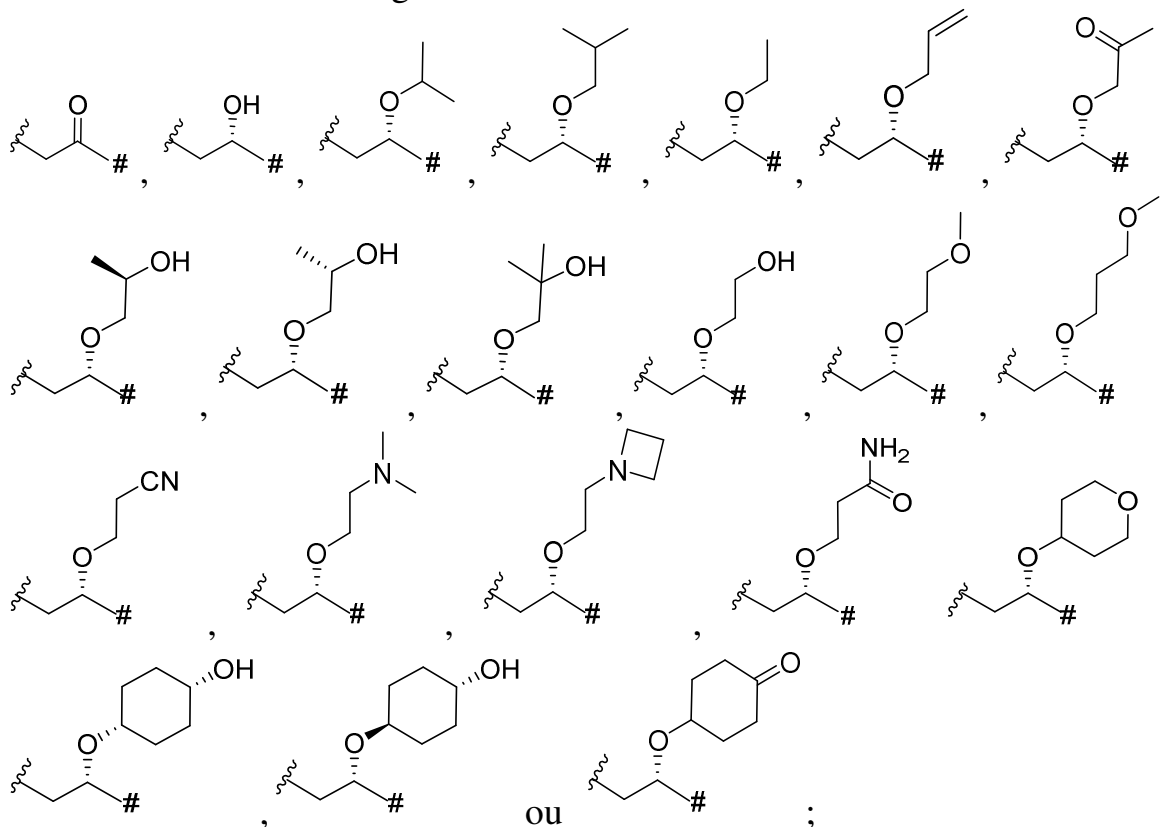
[0071] Em algumas modalidades, L^2 é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^2 é uma cadeia hidrocarbônica de 1 a 6 membros bivalente linear ou ramificada; em que L^2 está substituída com *n* ocorrências de $-OR^5$.

[0072] Em algumas modalidades, L^2 é uma cadeia hidrocarbônica bivalente linear de 2 membros; em que L^2 está substituída com *n* ocorrências de $-OR^5$. Em algumas modalidades, L^2 é etileno, substituído com 1 a 2 ocorrências de $-OR^5$.

[0073] Conforme definido em 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, R^9 é R^{10} . Em algumas modalidades, R^{10} é C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, pelo menos um R^9 é oxo. Em algumas modalidades, pelo menos um R^9 é $-OR^5$.

[0074] Em algumas modalidades, $L^2(R^9)_n$, considerado como um todo, é $-\text{CH}_2\text{C(O)}-$. Em algumas modalidades, L^2 é $-\text{CH}_2\text{CH(OR}^5\text{)}-$.

[0075] Em algumas modalidades, $L^2(R^9)_n$, considerado como um todo, é selecionado dentre os seguintes:



sendo que # é o ponto de ligação ao R^4 .

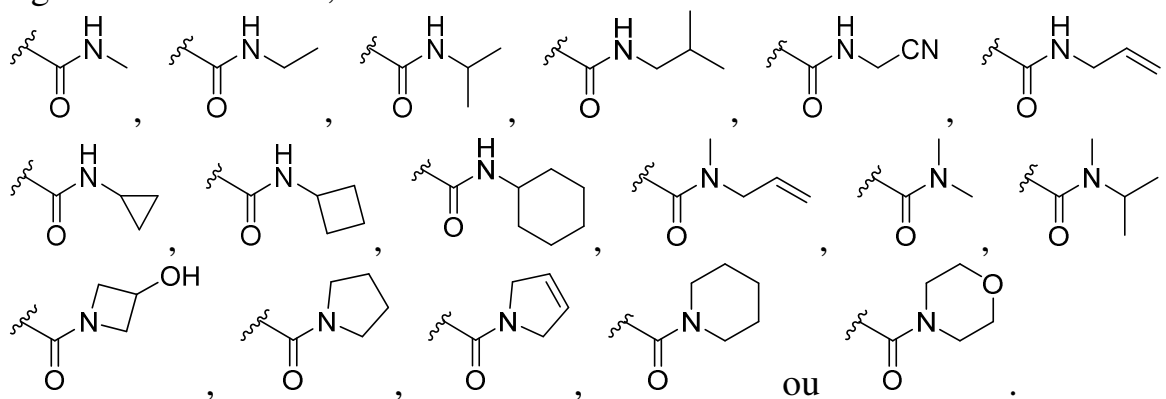
[0076] Em algumas modalidades, L^2 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0077] Conforme definido em geral acima, R^3 é $-\text{OR}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{N(R)C(O)OR}$, $-\text{OC(O)N(R)}_2$, $-\text{C(O)N(R)OR}$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NHR}^a$, $-\text{C(O)N(R}^a\text{)}_2$ ou $-\text{C(O)Hy}$.

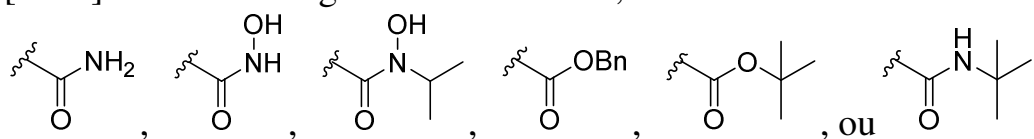
[0078] Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{OR}$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)OR}$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{N(R)C(O)OR}$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{OC(O)N(R)}_2$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)N(R)OR}$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)NH}_2$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)N(R}^a\text{)}_2$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)NHR}^a$. Em algumas modalidades, R^3 é $-\text{C(O)Hy}$. Em algumas modalidades, R^3 é -

OR, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$ ou $-C(O)Hy$. Em algumas modalidades, R^3 é $-C(O)NHR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$ ou $-C(O)Hy$.

[0079] Em algumas modalidades, R^3 é $-C(O)OH$. Em algumas modalidades, R^3 é $-C(O)OEt$. Em algumas modalidades, R^3 é $-C(O)NH_2$. Em algumas modalidades, R^3 é:

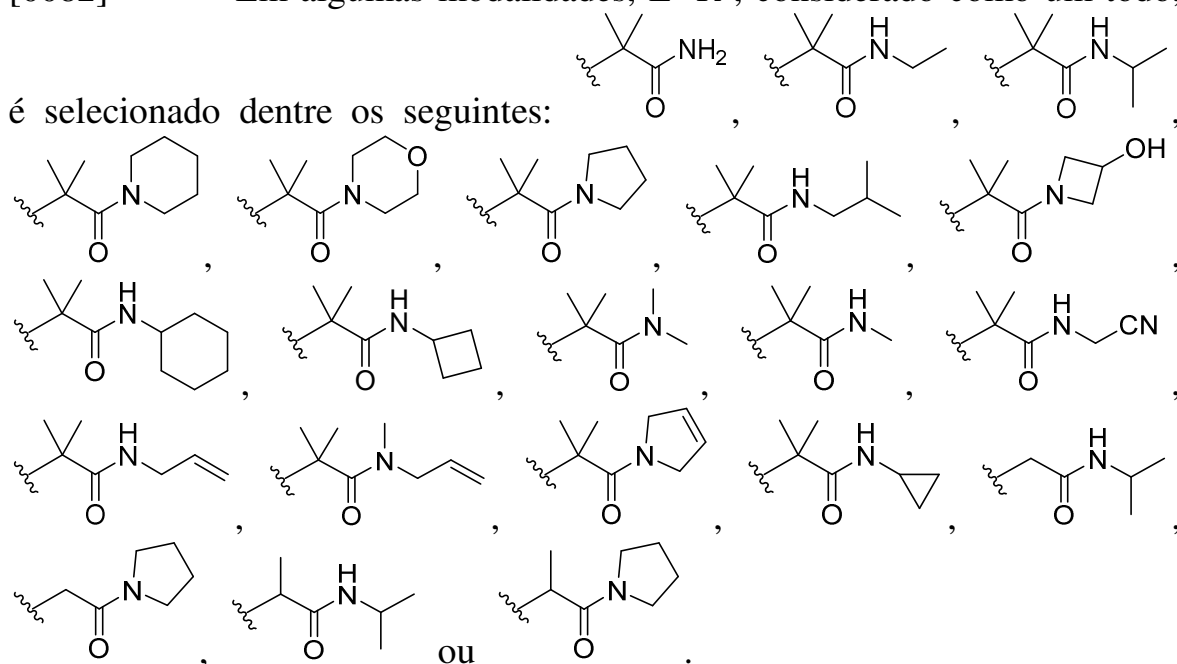


[0080] Em algumas modalidades, R^3 é:

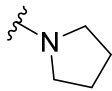
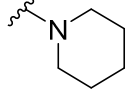
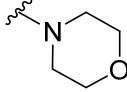
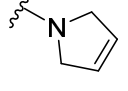


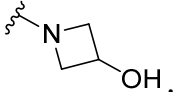
[0081] Em algumas modalidades, R^3 é selecionado dentre os grupos R^3 apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0082] Em algumas modalidades, L^1-R^3 , considerado como um todo,



[0083] Em algumas modalidades, L^1-R^3 , considerado como um todo,

[0088] 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 .

[0089] Em algumas modalidades, $\text{Hy(R}^6\text{)}_p$, considerado como um todo, é .

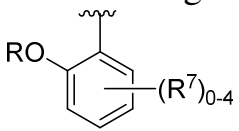
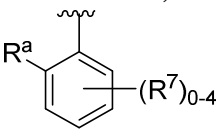
[0090] Em algumas modalidades, Hy é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

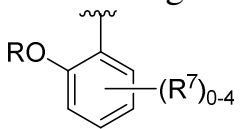
[0091] Conforme definido em geral acima, R^4 é um anel selecionado dentre um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado, um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados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

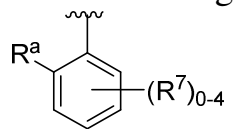
[0092] Em algumas modalidades, R^4 é um anel selecionado dentre um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 . Em algumas modalidades, R^4 é um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 . Em algumas modalidades,

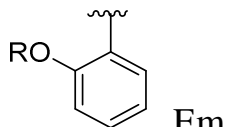
R^4 é fenila; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 . Em algumas modalidades, R^4 é um anel arila bicíclico de 8 a 10 membros; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 . Em algumas modalidades, R^4 é um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 . Em algumas modalidades, R^4 é um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R^4 está substituído com q ocorrências de R^7 .

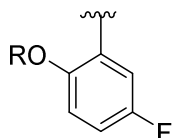
[0093] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um

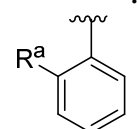
todo, é  ou . Em algumas modalidades,

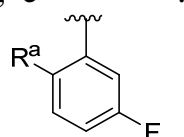
$R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em algumas

modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em

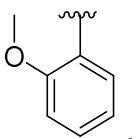
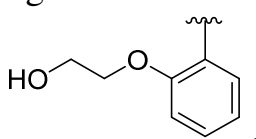
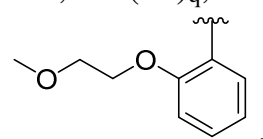
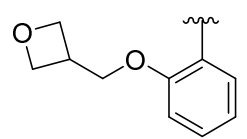
algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em

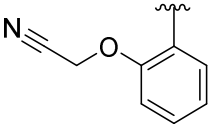
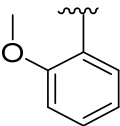
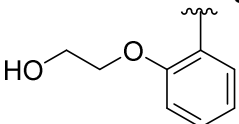
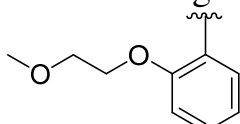
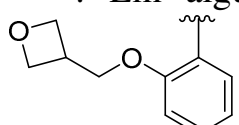
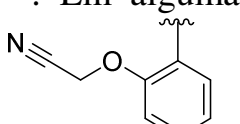
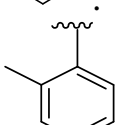
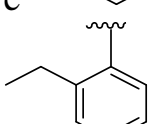
algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em

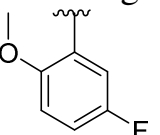
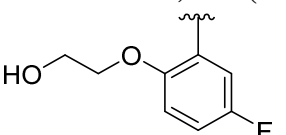
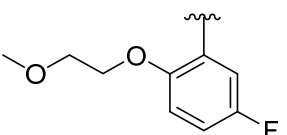
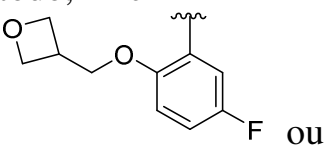
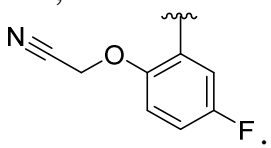
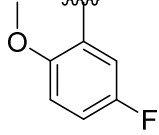
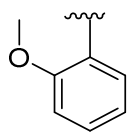
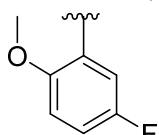
algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em

algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é . Em

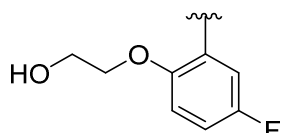
[0094] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um

todo, é , , ,  ou

 . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  .

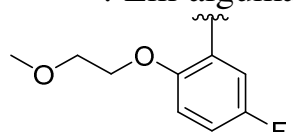
[0095] Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  ,  ,  ,  ou  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  . Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é  .

considerado como um todo, é



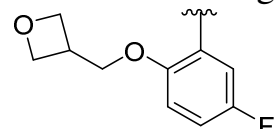
. Em algumas modalidades,

$R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é



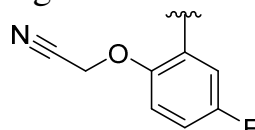
. Em algumas

modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é



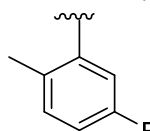
. Em

algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um todo, é



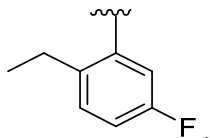
. Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um

todo, é



. Em algumas modalidades, $R^4(R^7)_q$, considerado como um

todo, é

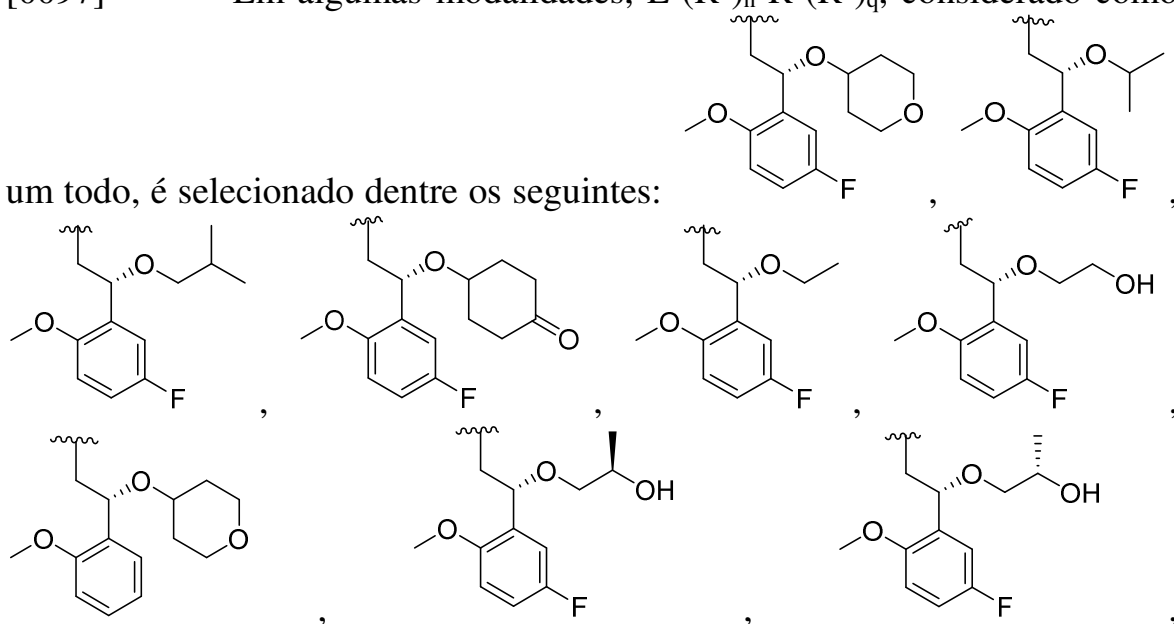


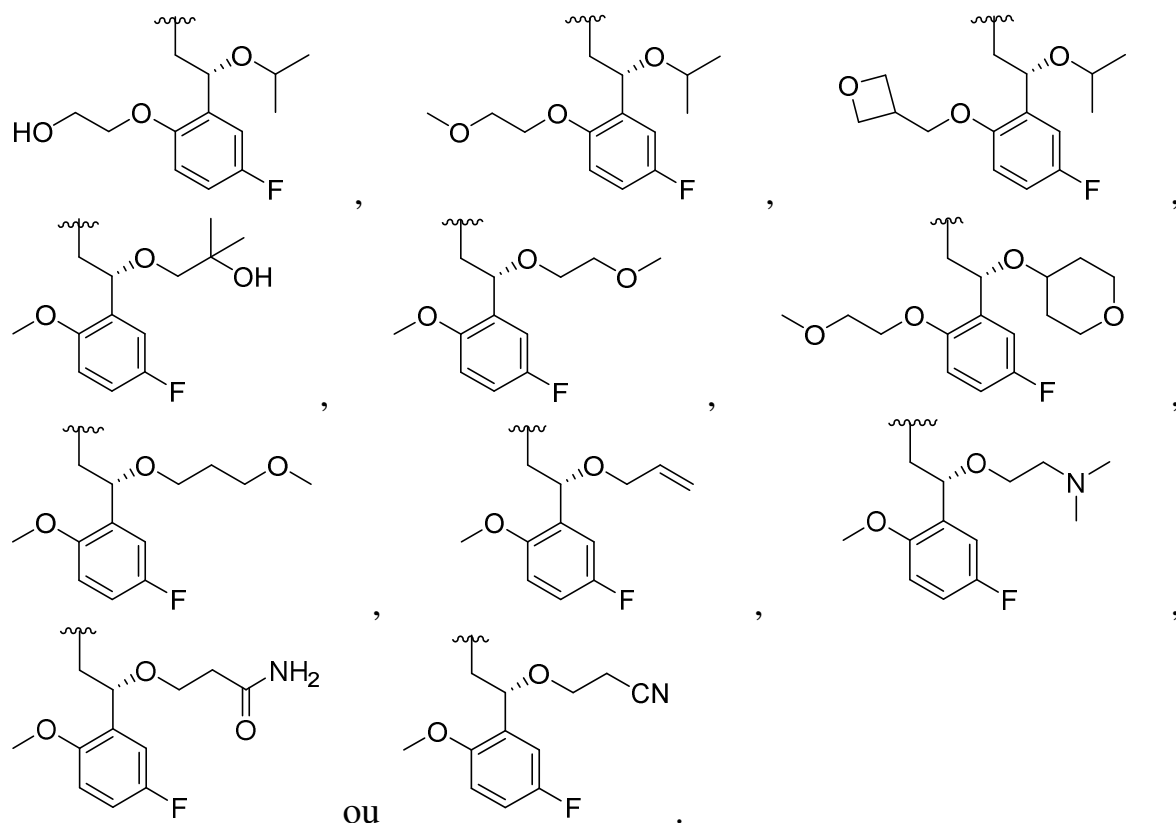
.

[0096] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[0097] Em algumas modalidades, $L^2(R^9)_n-R^4(R^7)_q$, considerado como

um todo, é selecionado dentre os seguintes:





[0098] Em algumas modalidades, L^2-R^4 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

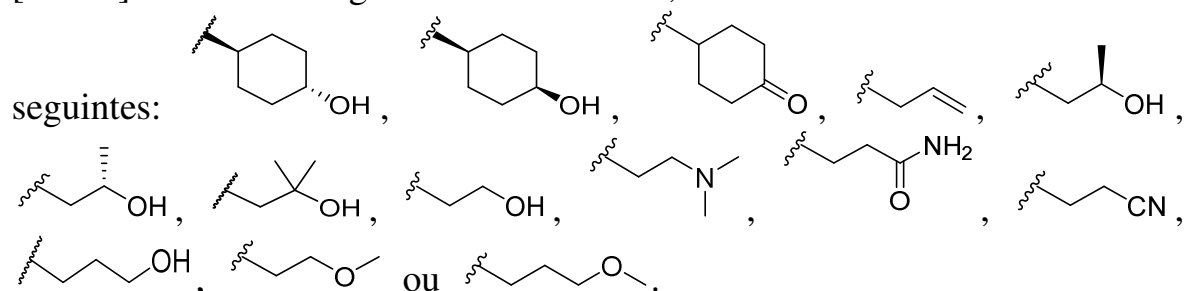
[0099] Conforme definido em geral acima, cada R^5 é independentemente C_{1-4} alifático, um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado, um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente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

[00100] Em algumas modalidades, R^5 é um C_{1-4} alifático; em que cada R^5 está substituído com r ocorrências de R^8 . Em algumas modalidades, R^5 é um anel carbocíclico monocíclico de 3 a 8 membros saturado ou parcialmente

insaturado; em que cada R^5 está substituído com r ocorrências de R^8 . Em algumas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que cada R^5 está substituído com r ocorrências de R^8 . Em algumas modalidades, R^5 é fenila; em que cada R^5 está 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 está substituído com r ocorrências de R^8 . Em algumas modalidades, R^5 é um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que cada R^5 está substituído com r ocorrências de R^8 . Em algumas modalidades, R^5 é um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que cada R^5 está substituído com r ocorrências de R^8 .

[00101] 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 etila.

[00102] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado dentre os



[00103] Em algumas modalidades, R^5 é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[00104] Conforme definido em geral acima, m é 0 a 2. Em algumas modalidades, m é 0. Em algumas modalidades, m é 1 a 2. Em algumas modalidades, m é 1. Em algumas modalidades, m é 2.

[00105] Em algumas modalidades, m é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[00106] Conforme definido em 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.

[00107] Em algumas modalidades, n é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[00108] Conforme definido em 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.

[00109] Em algumas modalidades, p é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

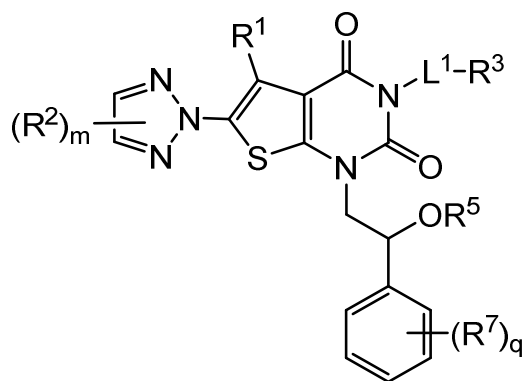
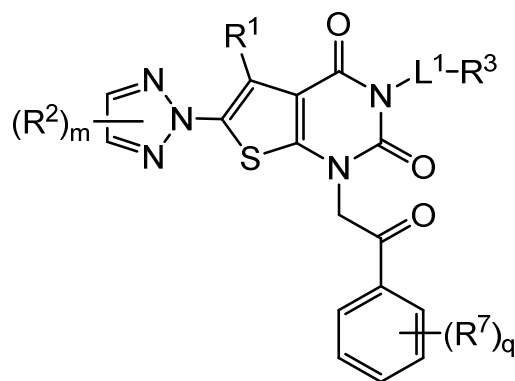
[00110] Conforme definido em geral acima, q é 0 a 5. Em algumas modalidades, q é 0. Em algumas modalidades, q é 1. Em algumas modalidades, q é 2. Em algumas modalidades, q é 3. Em algumas modalidades, q é 4. Em algumas modalidades, q é 5.

[00111] Em algumas modalidades, q é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[00112] Conforme definido em 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.

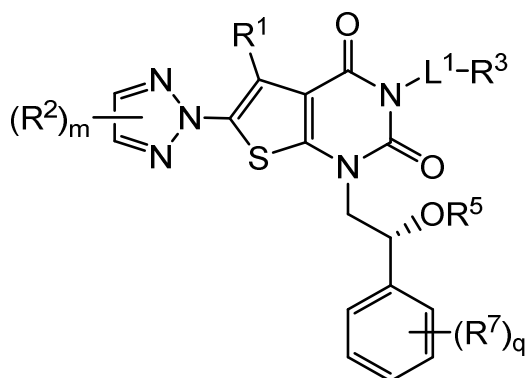
[00113] Em algumas modalidades, r é selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, abaixo.

[00114] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **II-a** ou **II-b**:

**II-a****II-b**

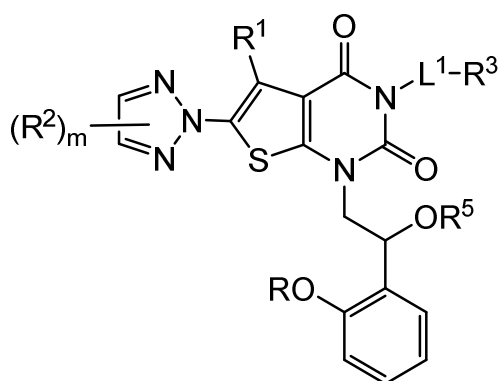
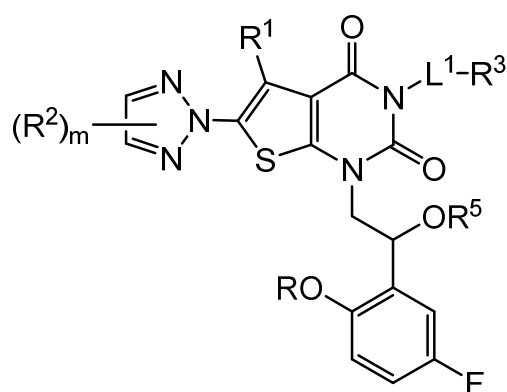
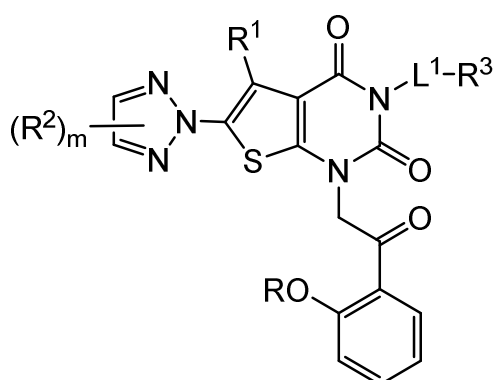
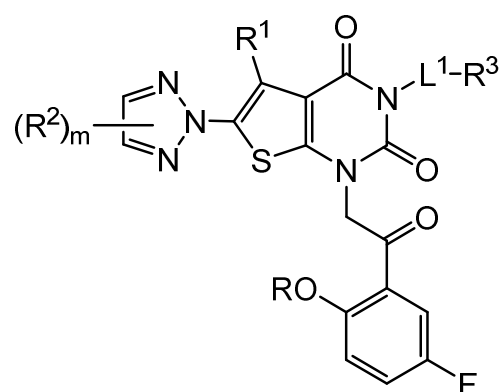
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m , p , q , r , L^1 , Hy e R é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00115] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **II-a-i**:

**II-a-i**

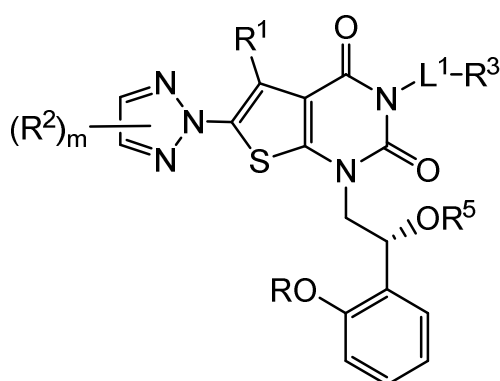
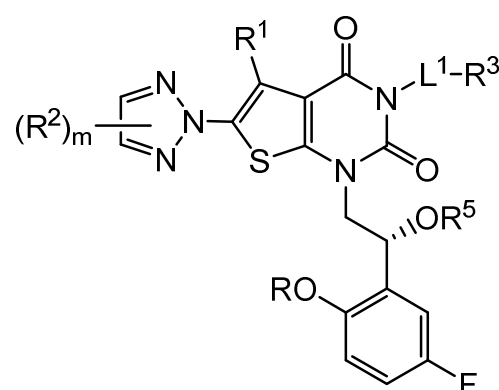
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , m , q e L^1 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação

[00116] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece 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 agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^8 , m , p , r , L^1 , Hy e R é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

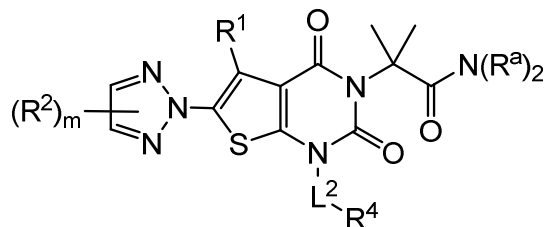
[00117] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **III-a-i** ou **III-b-i**:

**III-a-i****III-b-i**

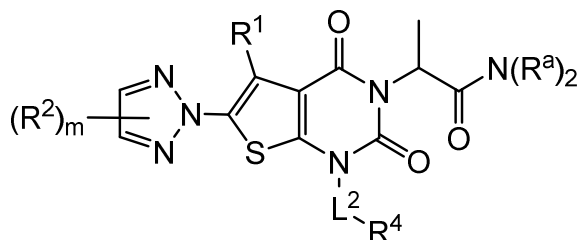
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , m e L^1 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente

quanto em combinação.

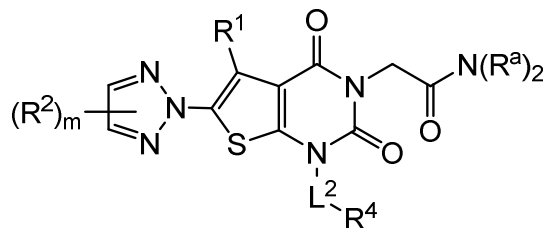
[00118] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e** ou **IV-f**:



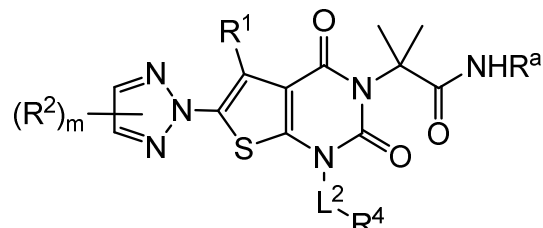
IV-a



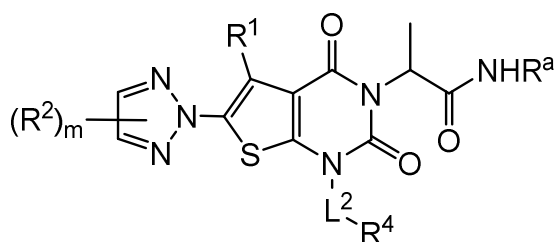
IV-b



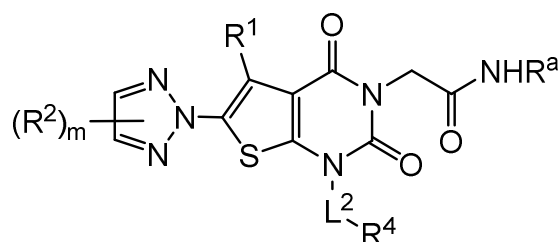
IV-c



IV-d



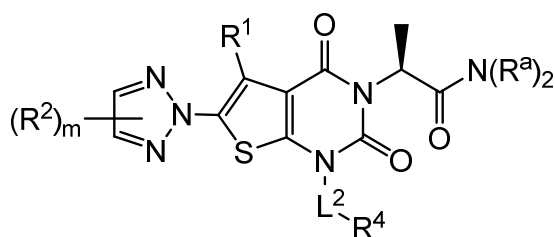
IV-e



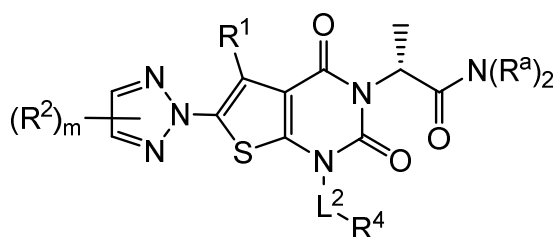
IV-f

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m e L^2 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

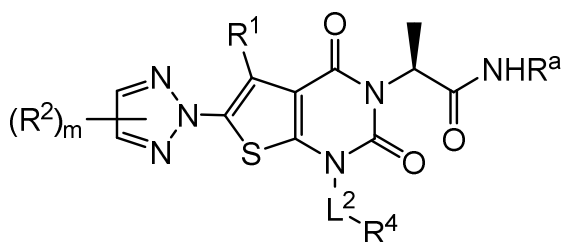
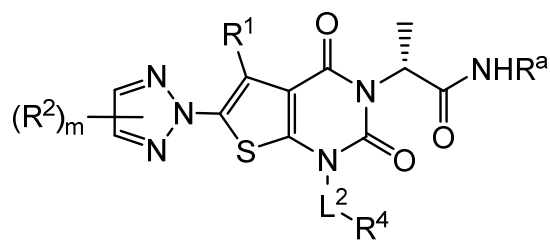
[00119] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **IV-b-i**, **IV-b-ii**, **IV-e-i** ou **IV-e-ii**:



IV-b-i

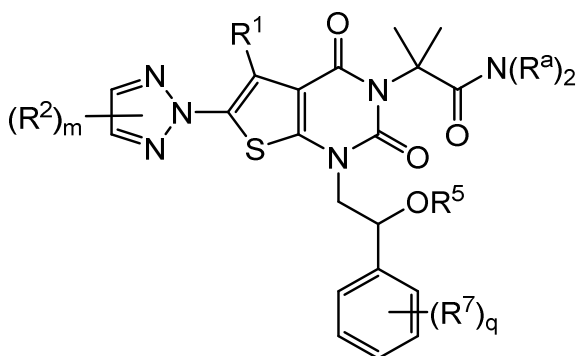
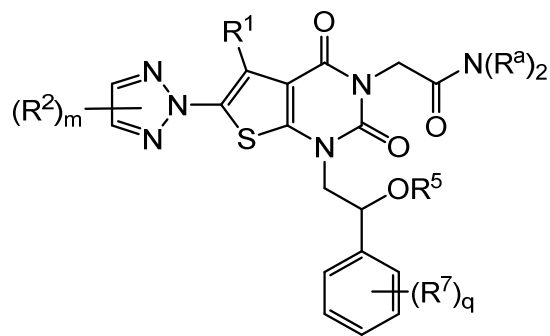
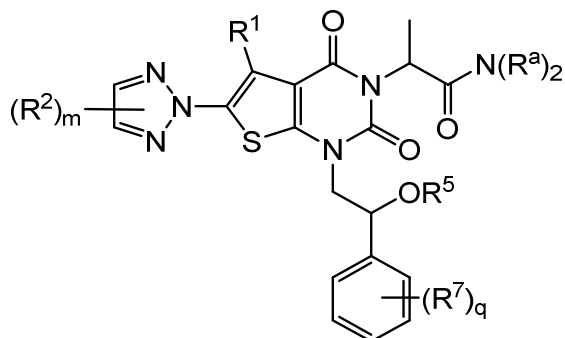
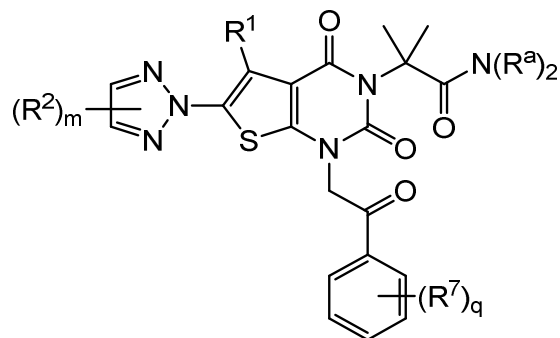


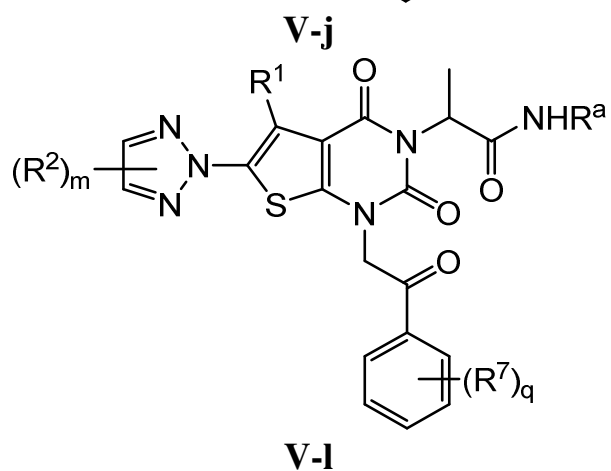
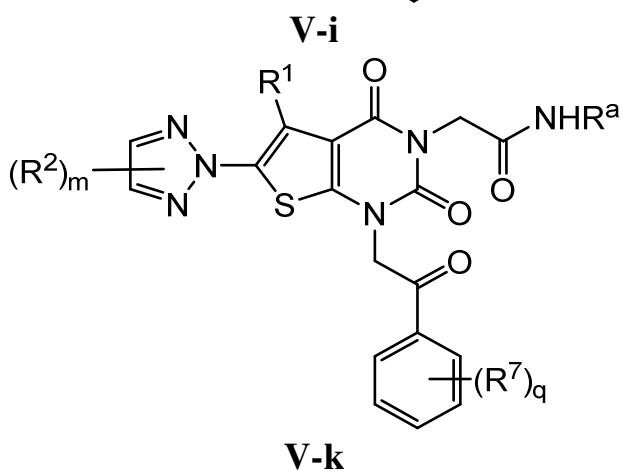
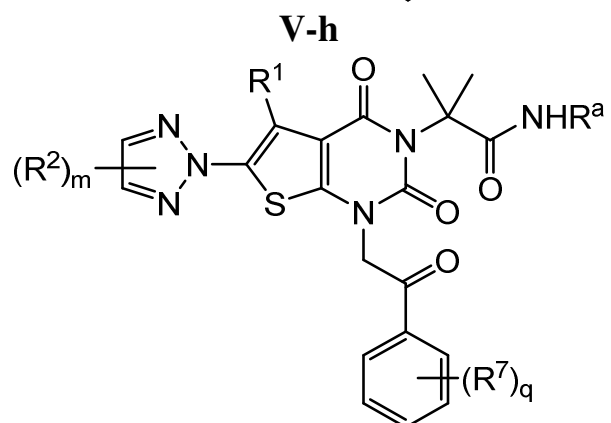
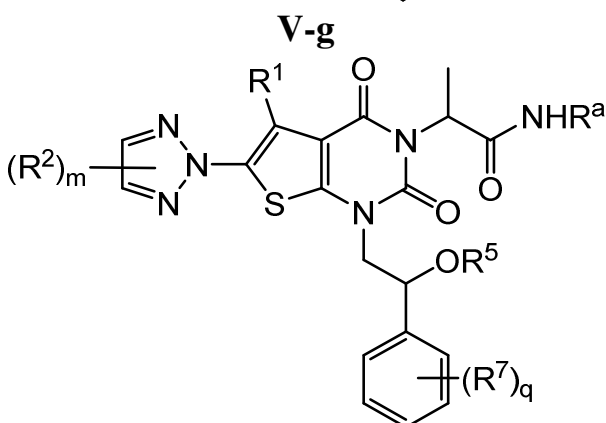
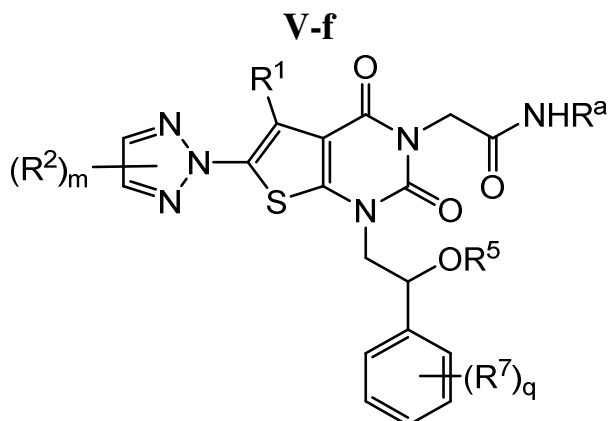
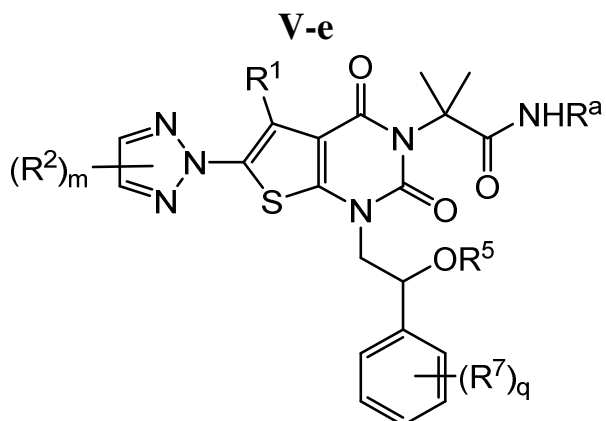
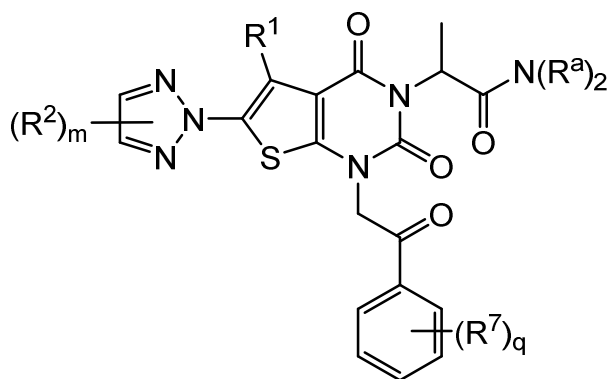
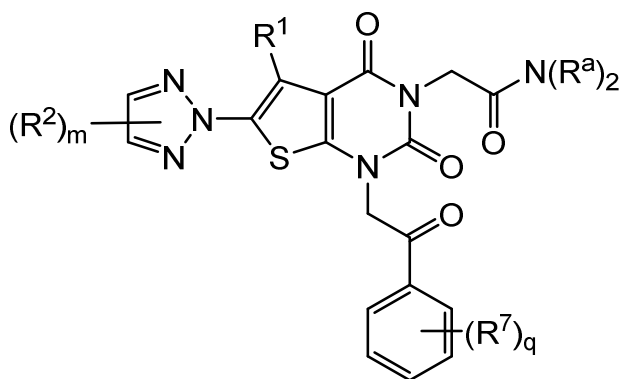
IV-b-ii

**IV-e-i****IV-e-ii**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m e L^2 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00120] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece 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**:

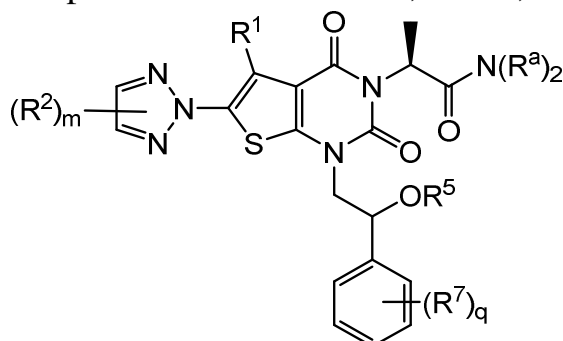
**V-a****V-b****V-c****V-d**



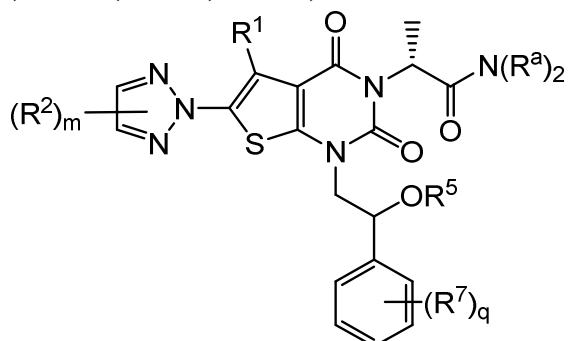
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em

combinação.

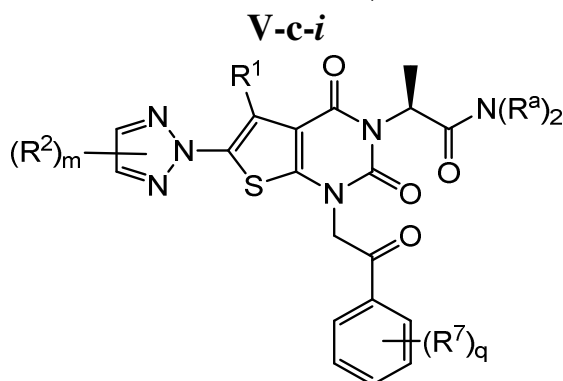
[00121] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **V-c-i**, **V-c-ii**, **V-f-i**, **V-f-ii**, **V-i-i**, **V-i-ii**, **V-l-i** ou **V-l-ii**:



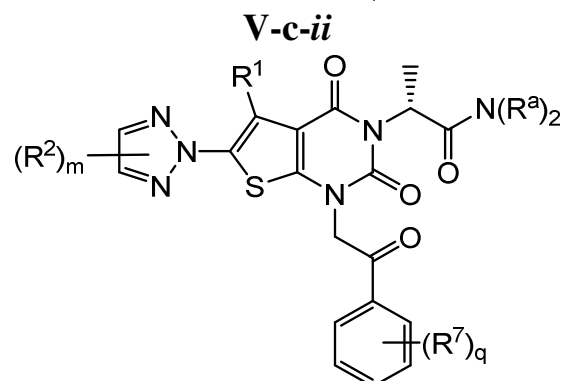
V-c-i



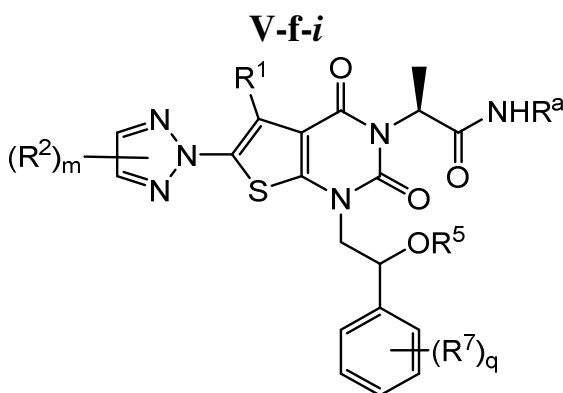
V-c-ii



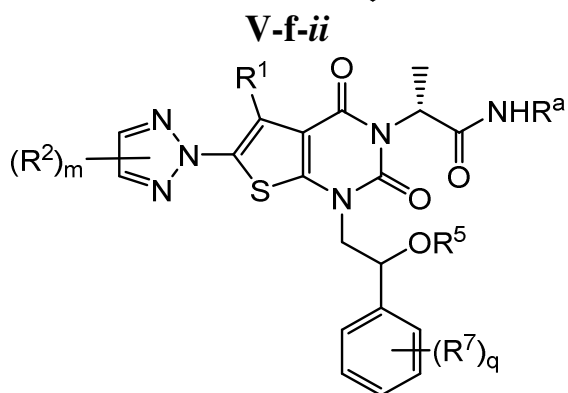
V-f-i



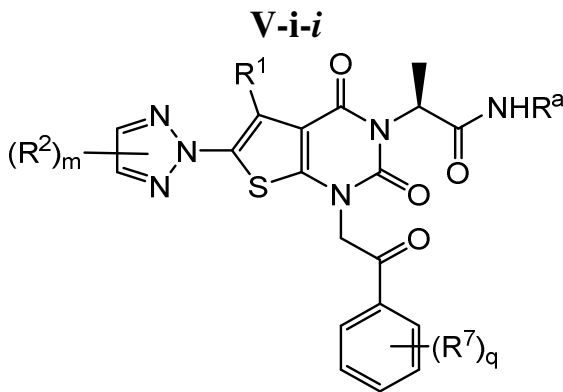
V-f-ii



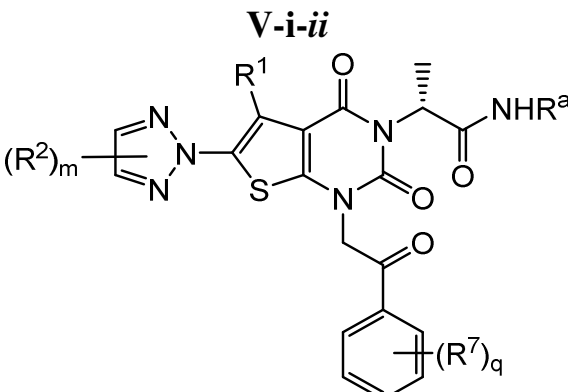
V-i-i



V-i-ii



V-l-i

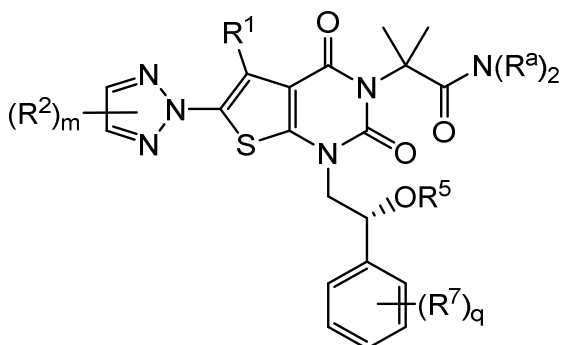
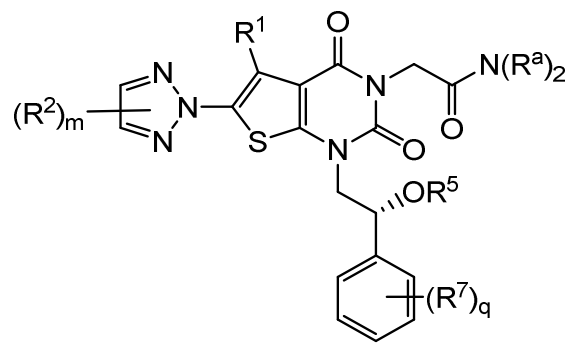
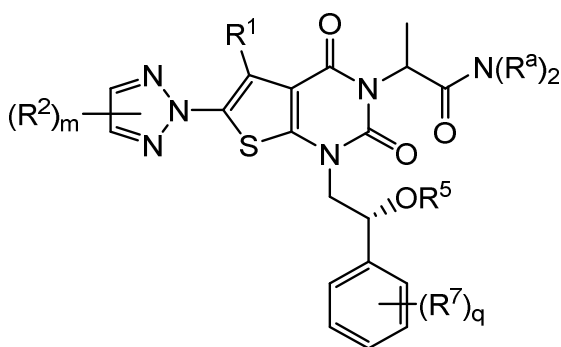
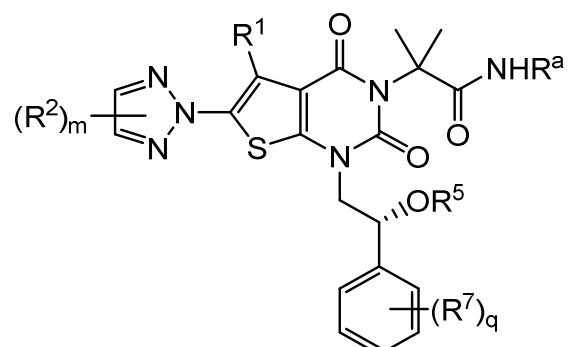
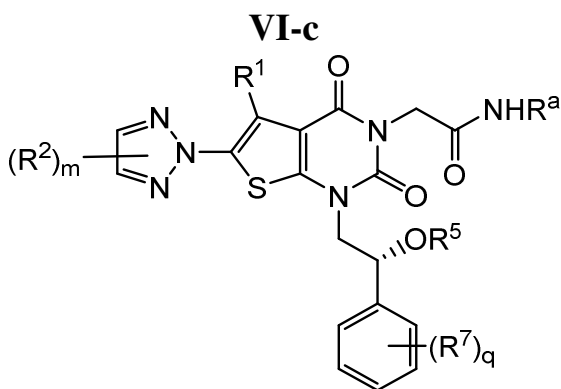
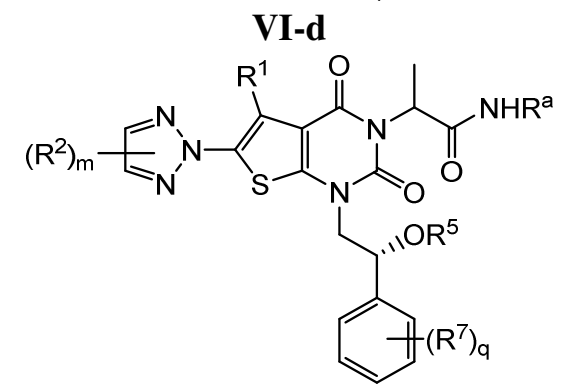


V-l-ii

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , m e q é conforme definido acima e

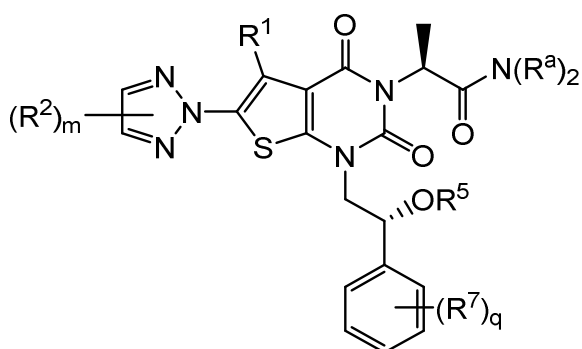
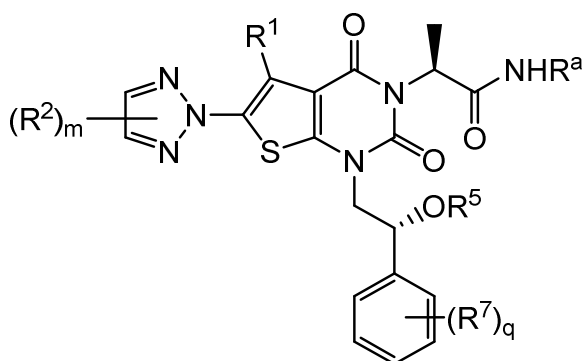
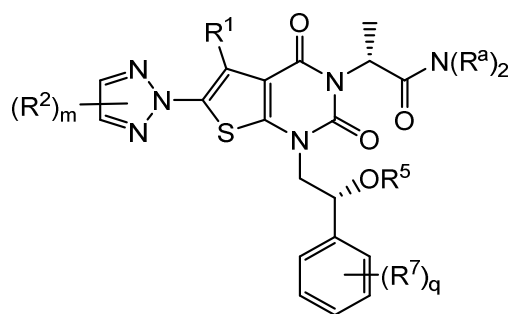
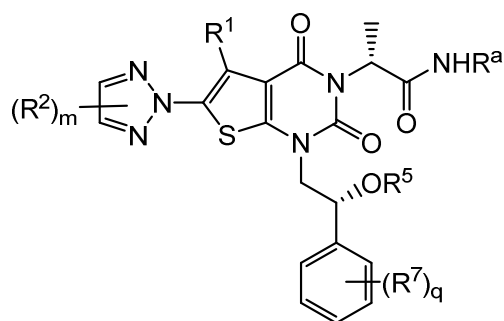
descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00122] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece 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**

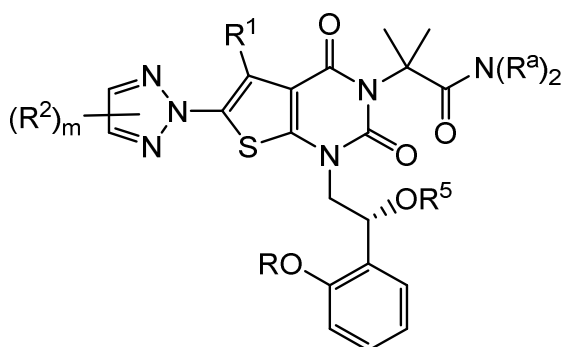
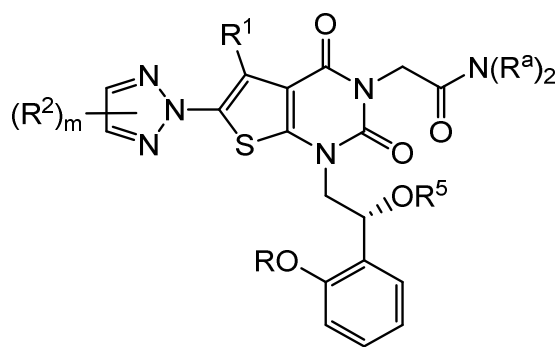
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a, R¹, R², R⁵, R⁷, m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

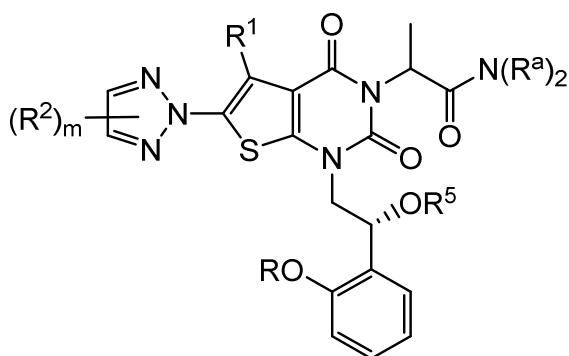
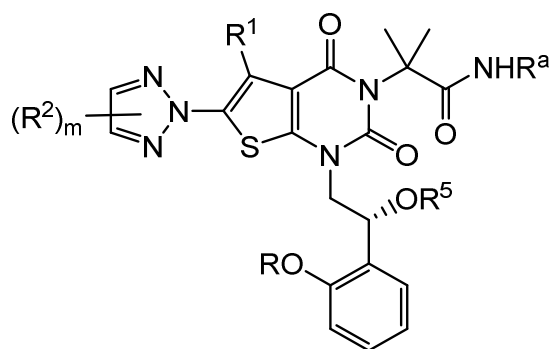
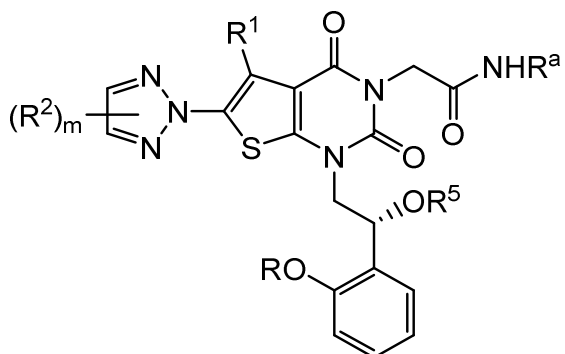
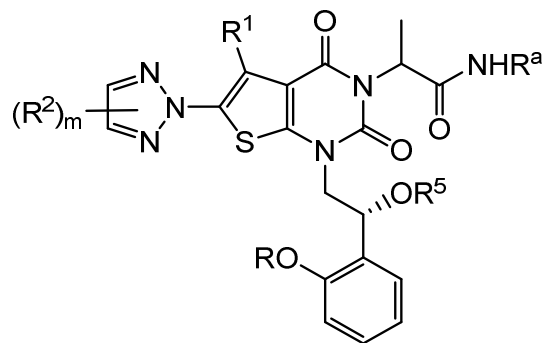
[00123] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **VI-c-i**, **VI-c-ii**, **VI-f-i** ou **VI-f-ii**:

**VI-c-i****VI-f-i****VI-c-ii****VI-f-ii**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

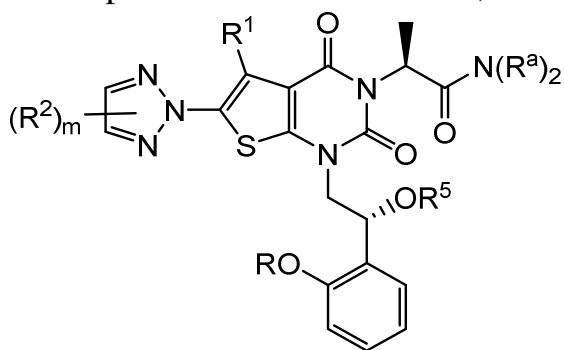
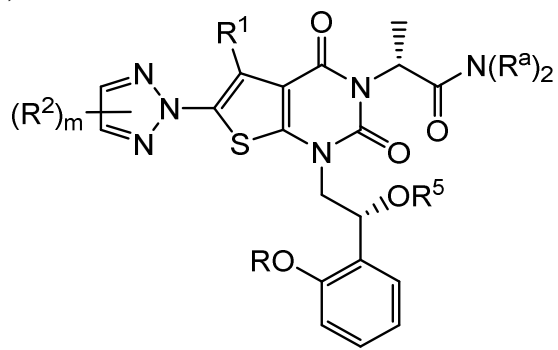
[00124] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, **VII-e** ou **VII-f**:

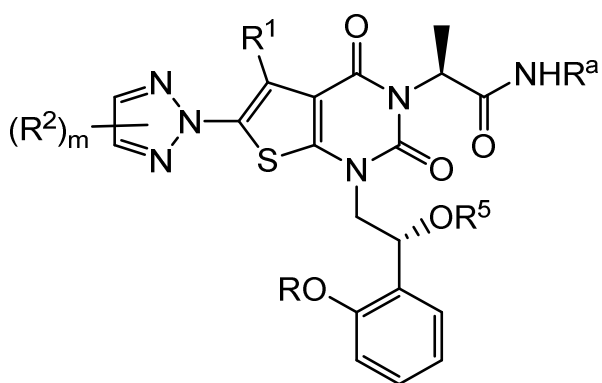
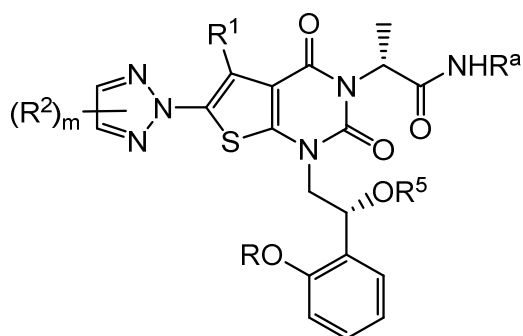
**VII-a****VII-b**

**VII-c****VII-d****VII-e****VII-f**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R, R^a, R¹, R², R⁵, m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

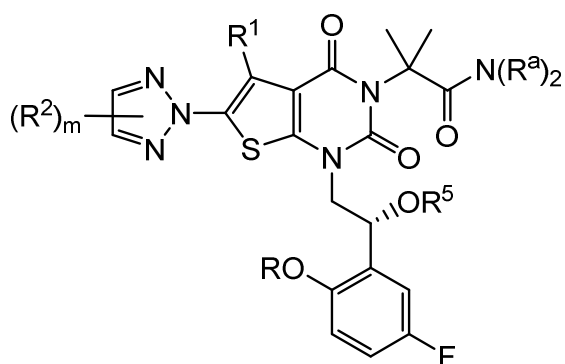
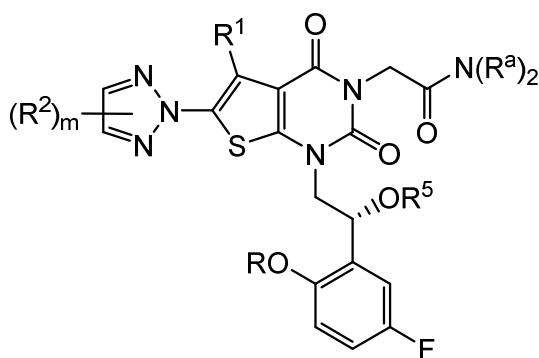
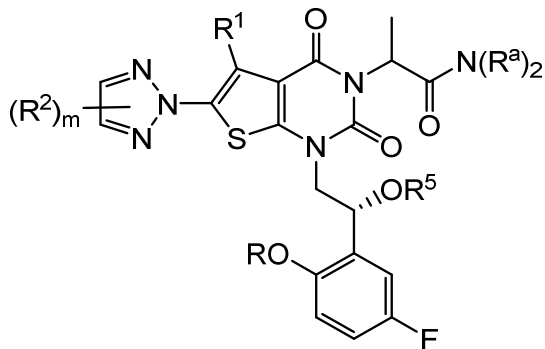
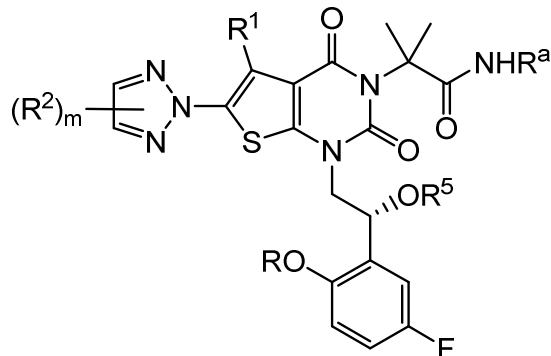
[00125] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **VII-c-i**, **VII-c-ii**, **VII-f-i** ou **VII-f-ii**:

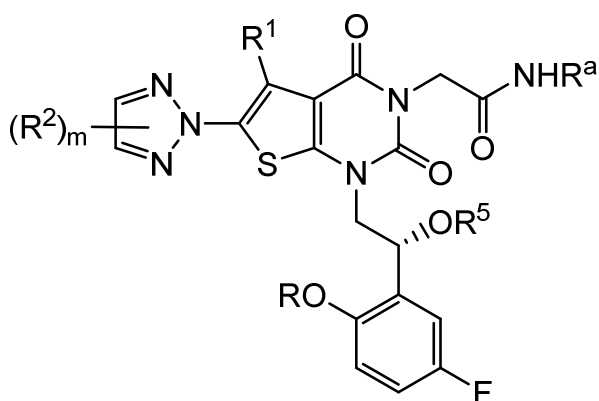
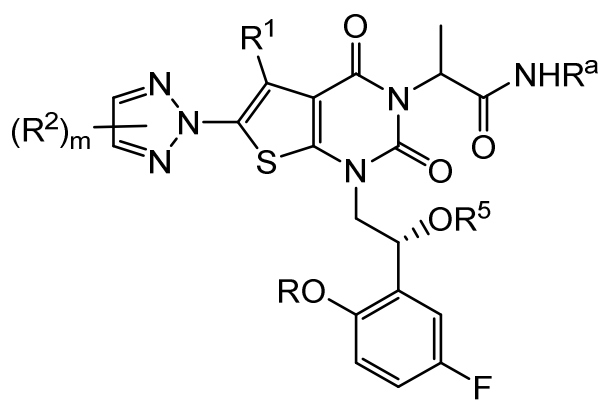
**VII-c-i****VII-c-ii**

**VII-f-i****VII-f-ii**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 , m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

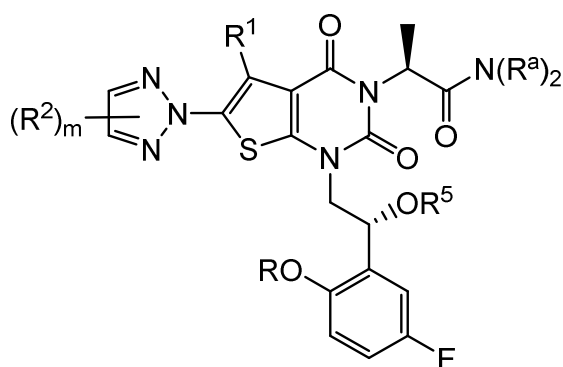
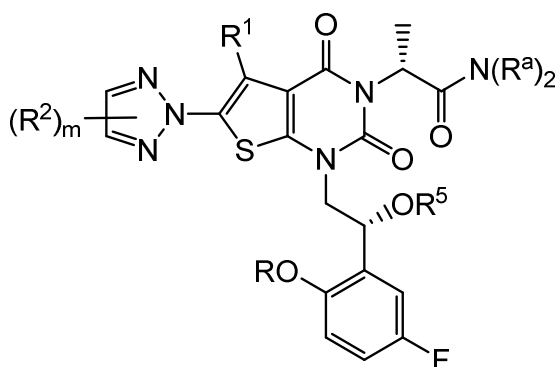
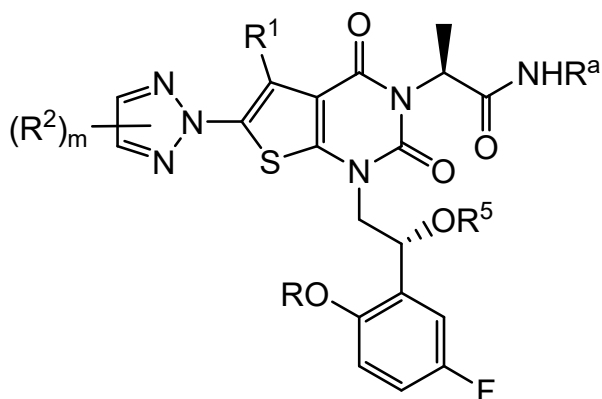
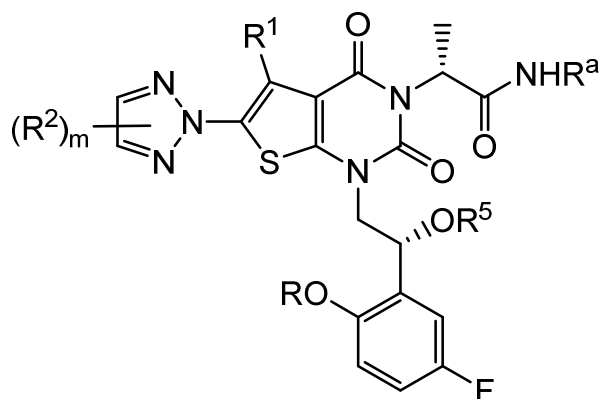
[00126] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e** ou **VIII-f**:

**VIII-a****VIII-b****VIII-c****VIII-d**

**VIII-e****VIII-f**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 e m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

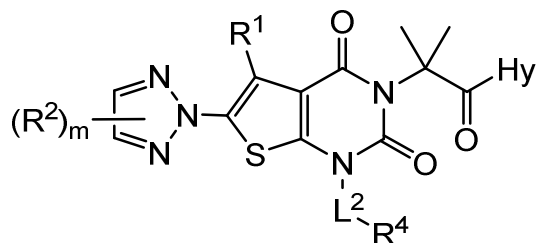
[00127] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **VIII-c-i**, **VIII-c-ii**, **VIII-f-i** ou **VIII-f-ii**:

**VIII-c-i****VIII-c-ii****VIII-f-i****VIII-f-ii**

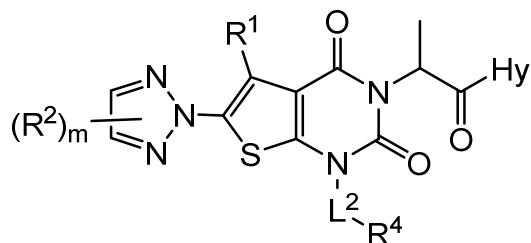
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^a , R^1 , R^2 , R^5 e m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em

combinação.

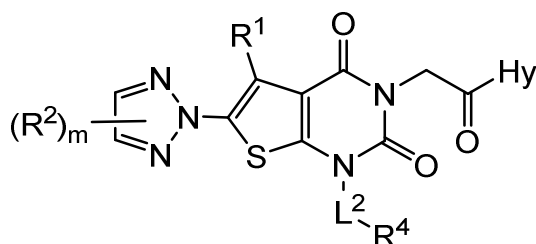
[00128] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **IX-a**, **IX-b** ou **IX-c**:



IX-a



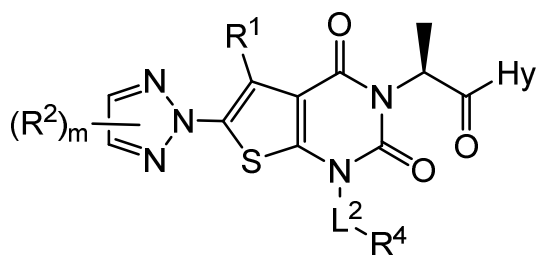
IX-b



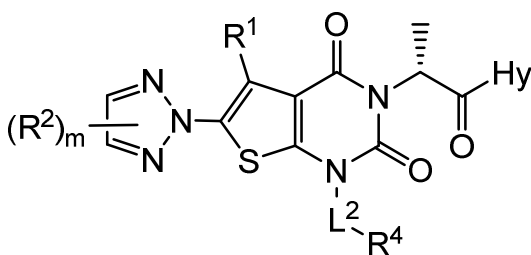
IX-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^4 , Hy, m e L^2 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00129] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **IX-b-i** ou **IX-b-ii**:



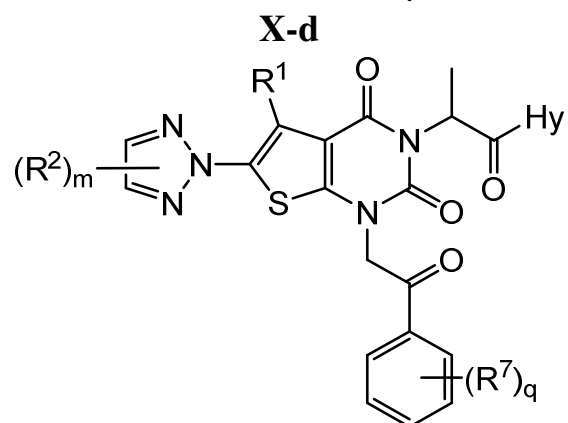
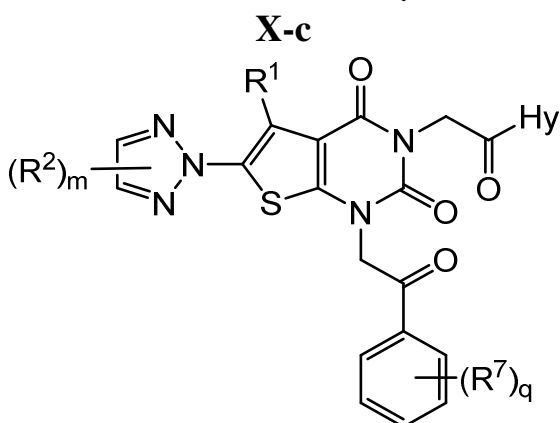
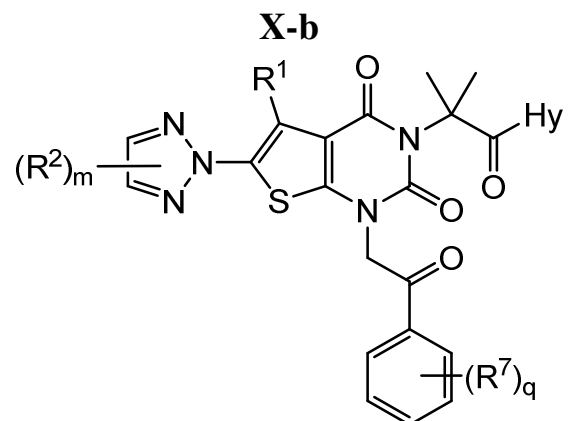
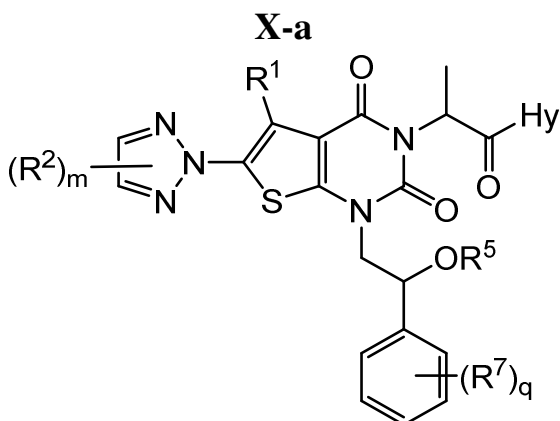
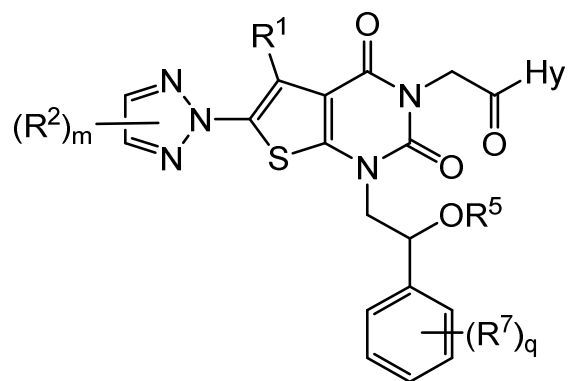
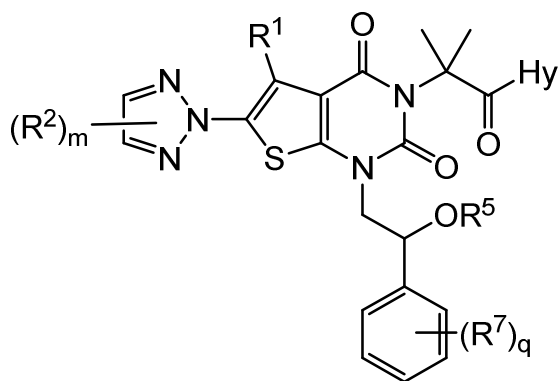
IX-b-i



IX-b-ii

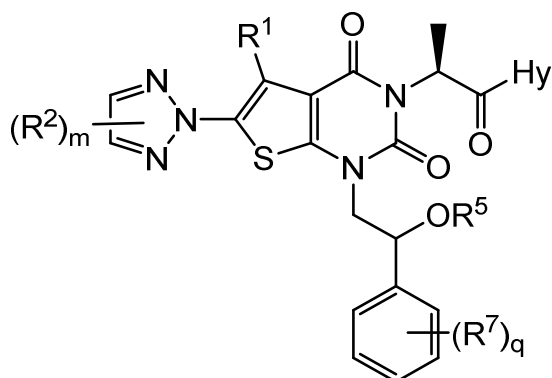
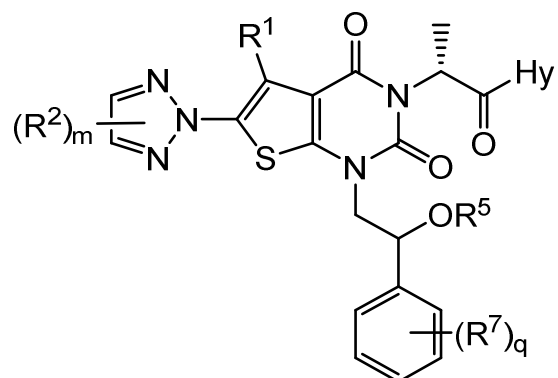
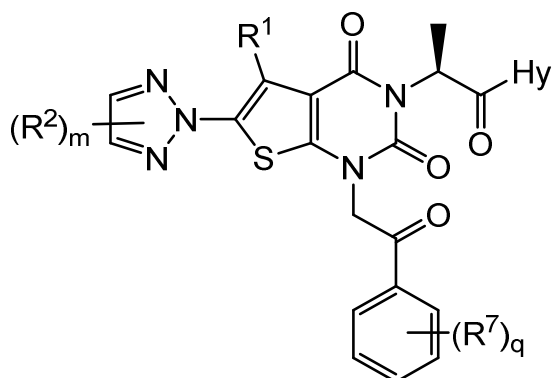
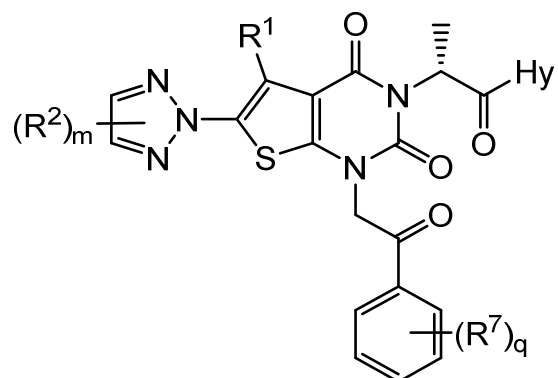
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^4 , m e L^2 é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00130] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e** ou **X-f**:



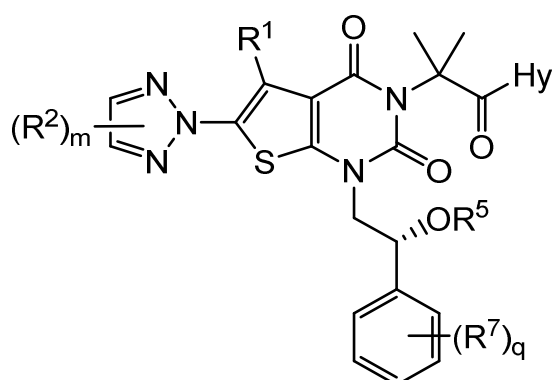
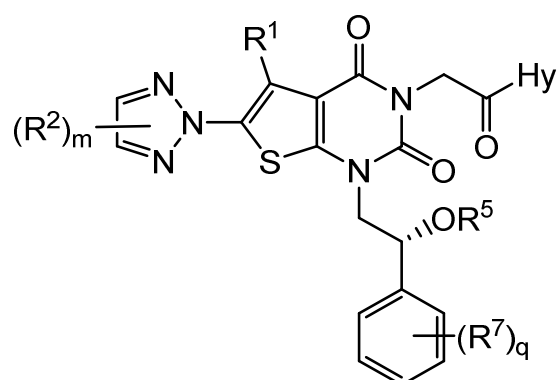
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , Hy, m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

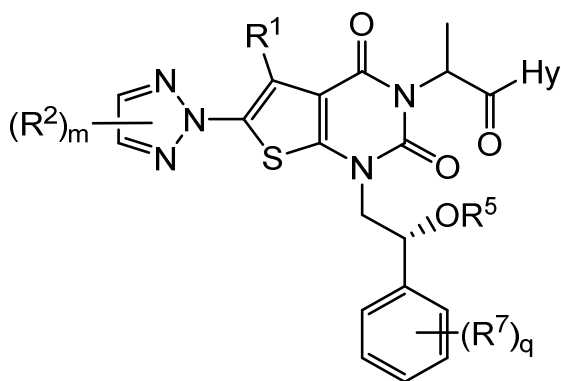
[00131] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **X-c-i**, **X-c-ii**, **X-f-i** ou **X-f-ii**:

**X-c-i****X-c-ii****X-f-i****X-f-ii**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , Hy, m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

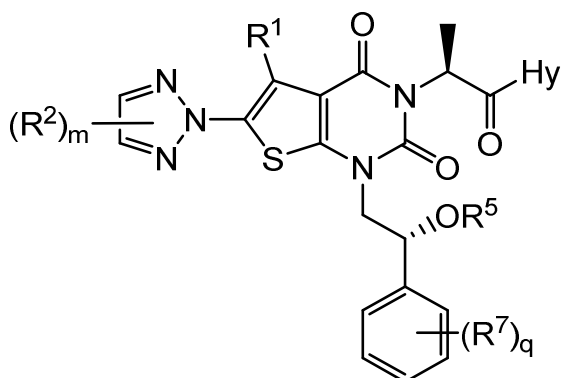
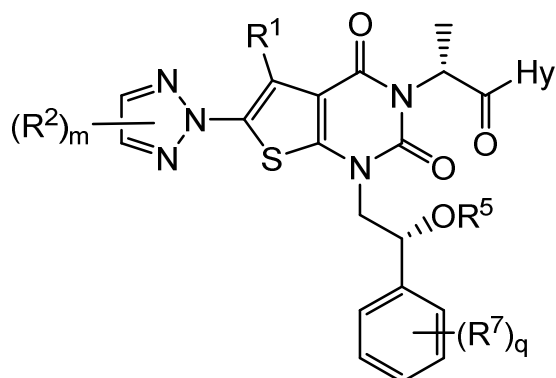
[00132] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XI-a**, **XI-b** ou **XI-c**:

**XI-a****XI-b**

**XI-c**

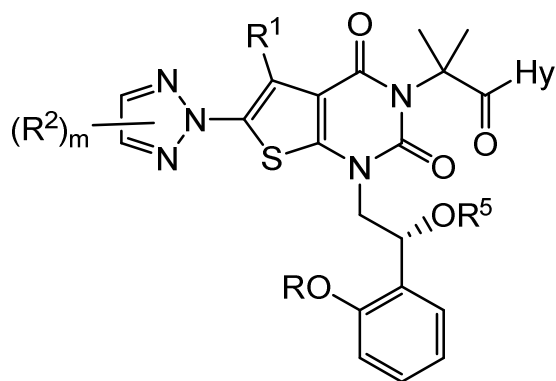
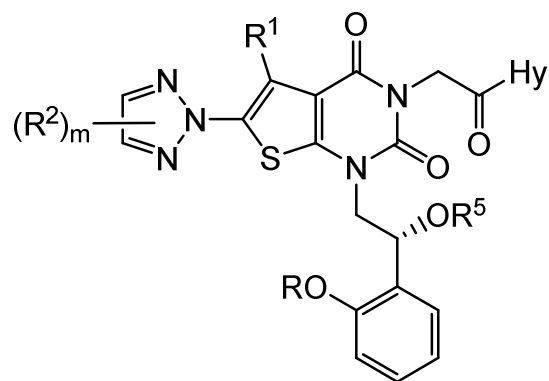
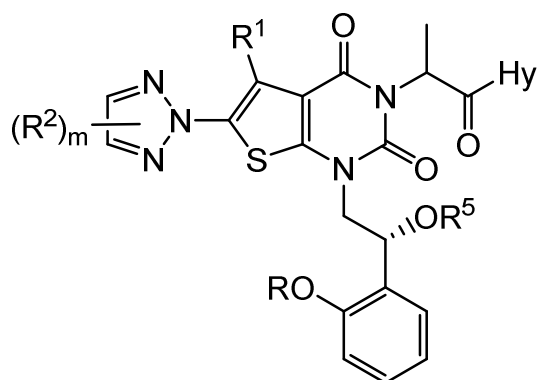
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , Hy, m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00133] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XI-c-i** ou **XI-c-ii**:

**XI-c-i****XI-c-ii**

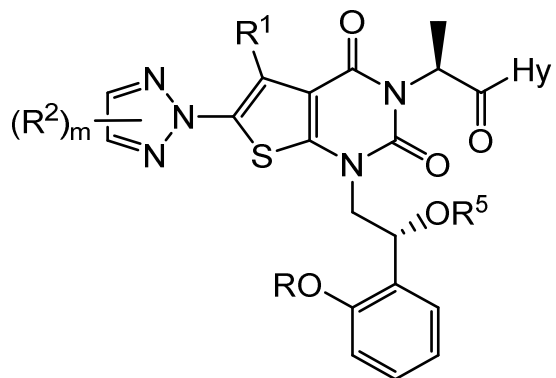
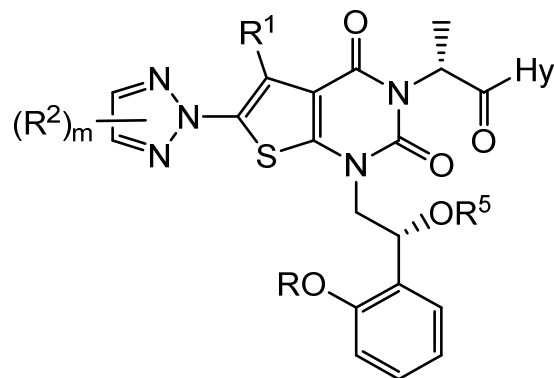
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , Hy, m e q é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

[00134] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XII-a**, **XII-b** ou **XII-c**:

**XII-a****XII-b****XII-c**

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^8 , m e R é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

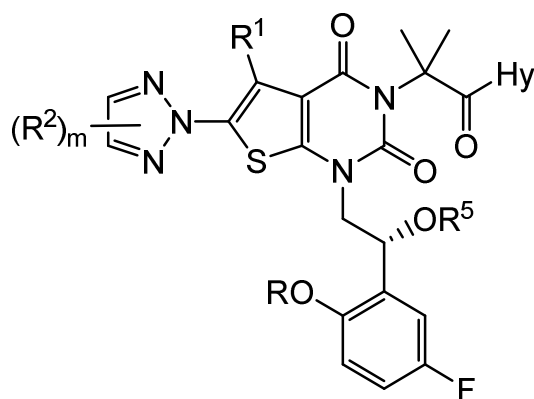
[00135] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XII-c-i** ou **XII-c-ii**:

**XII-c-i****XII-c-ii**

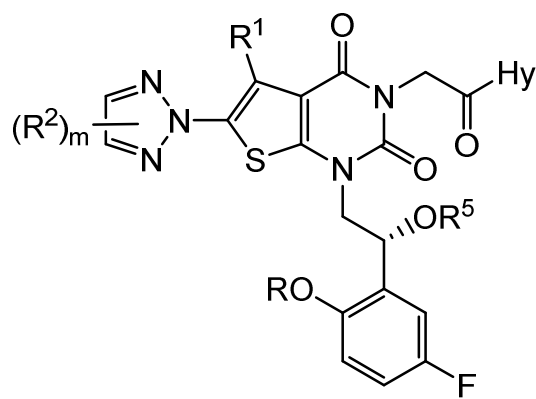
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R , R^1 , R^2 , R^5 , Hy e m é conforme definido acima e

descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

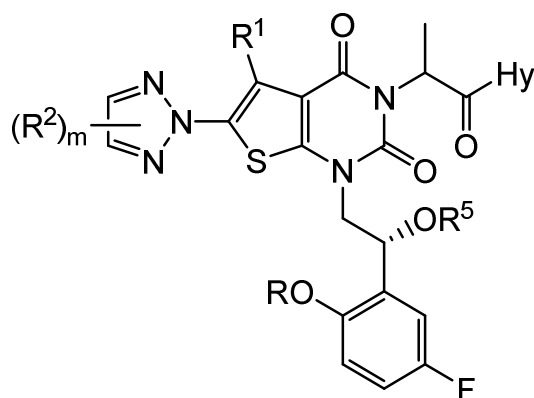
[00136] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XIII-a**, **XIII-b** e **XIII-c**:



XIII-a



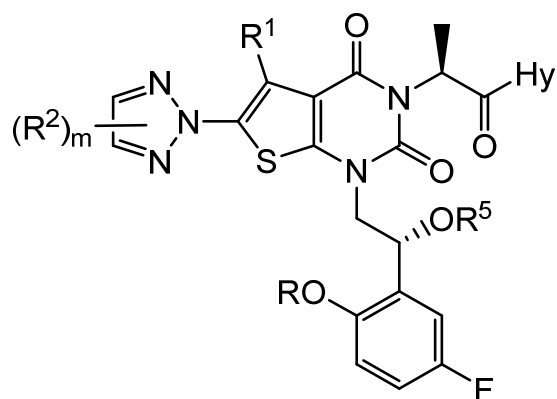
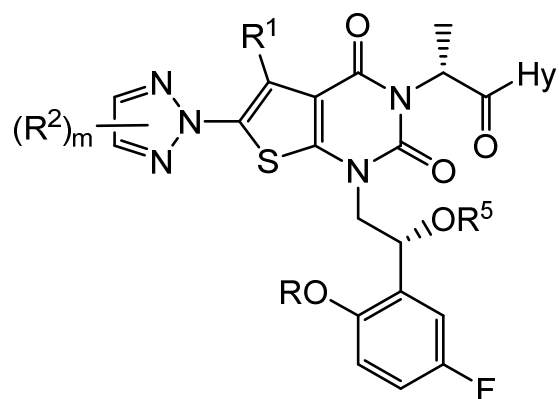
XIII-b



XIII-c

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁸, Hy e m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

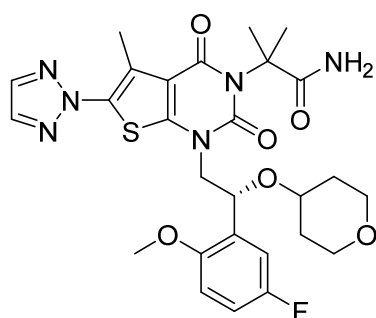
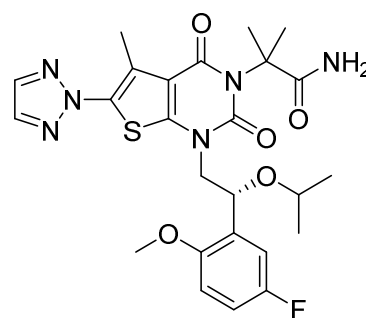
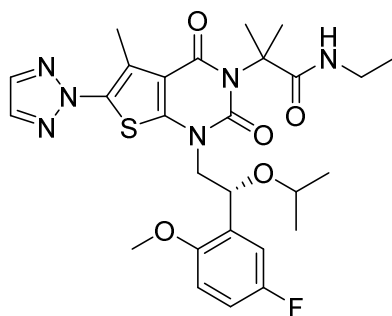
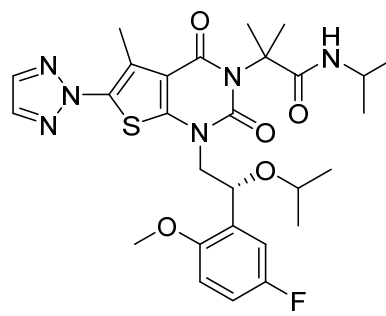
[00137] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula **XIII-c-i** ou **XIII-c-ii**:

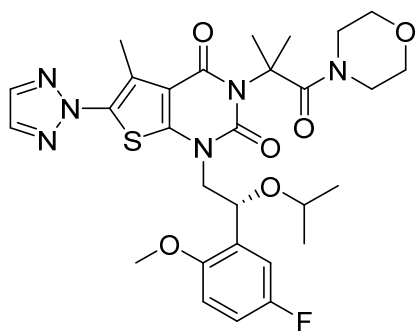
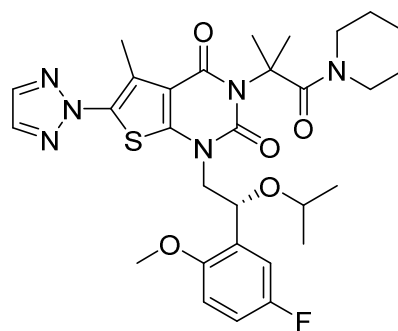
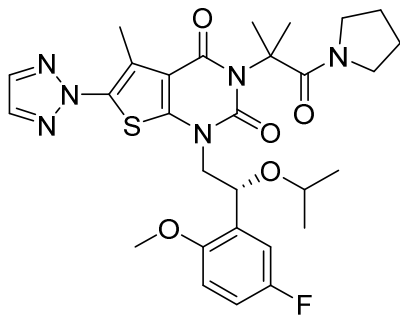
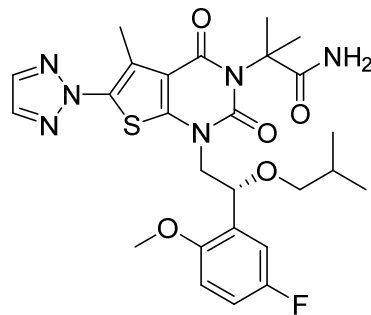
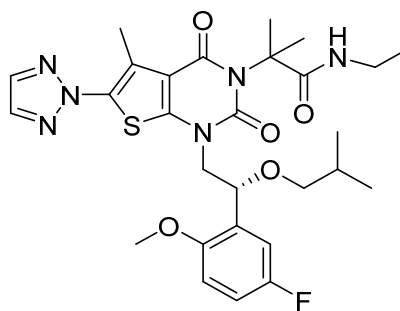
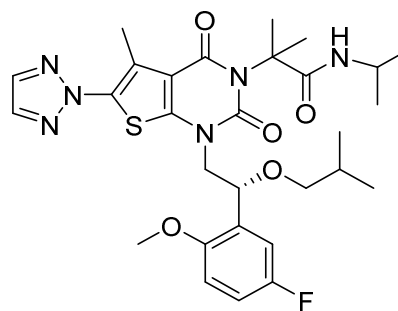
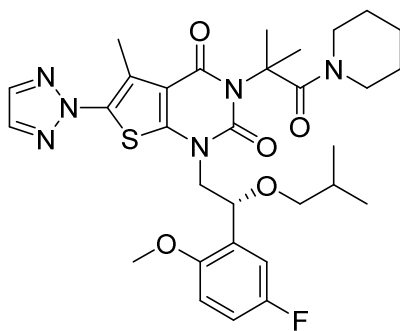
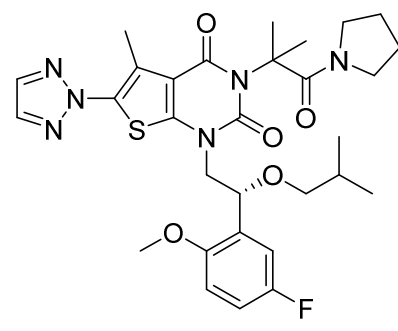
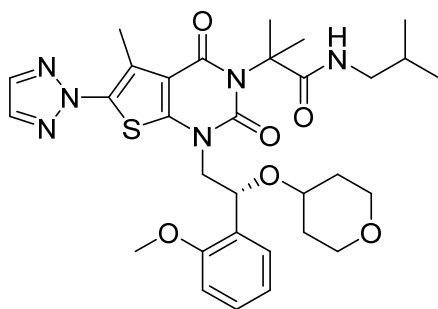
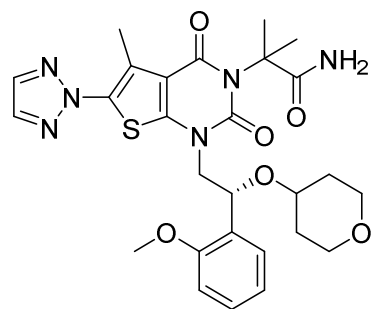
**XIII-c-i****XIII-c-ii**

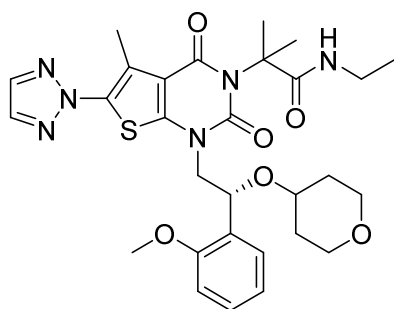
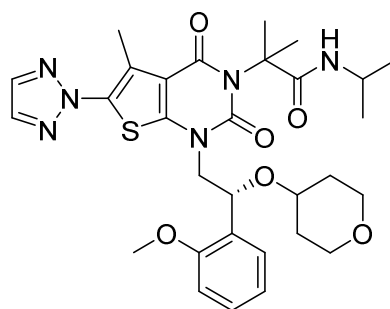
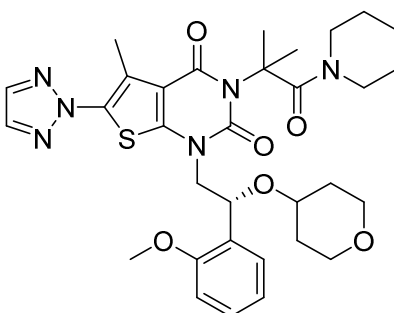
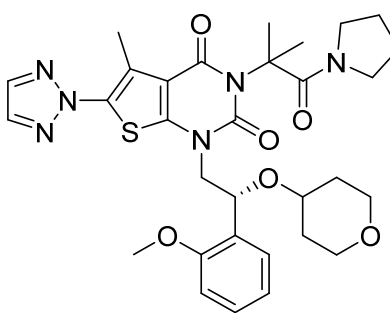
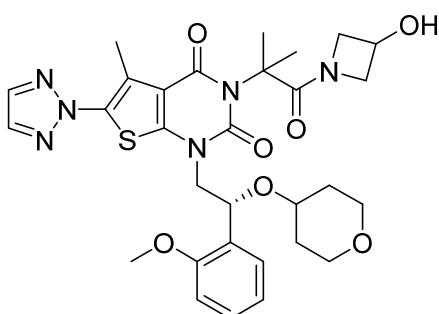
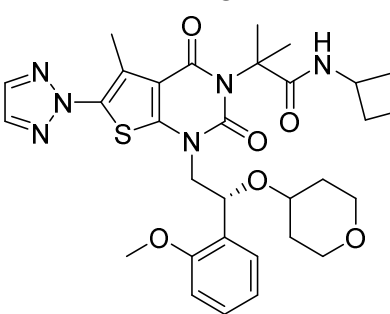
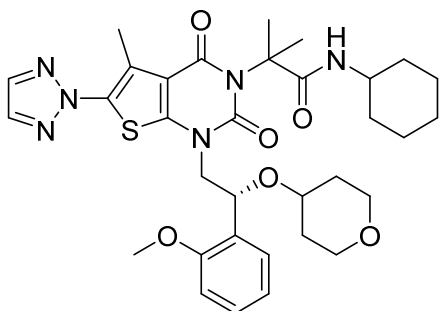
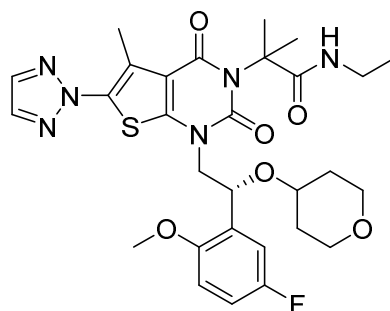
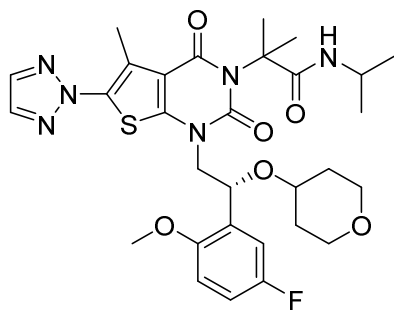
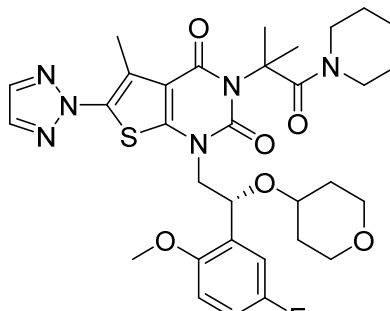
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável do mesmo, na qual cada um dentre R, R¹, R², R⁵, Hy e m é conforme definido acima e descrito nas modalidades neste documento, tanto individualmente quanto em combinação.

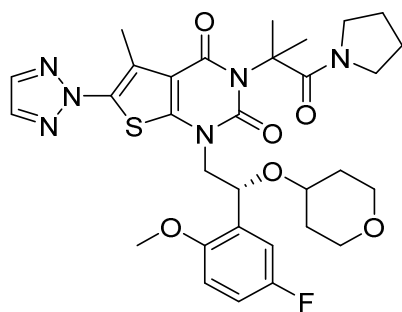
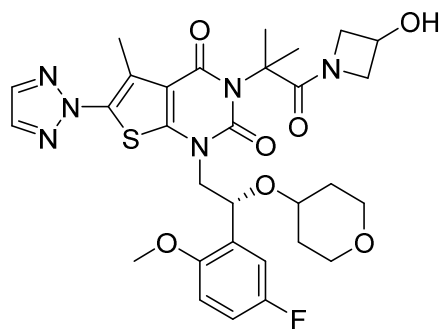
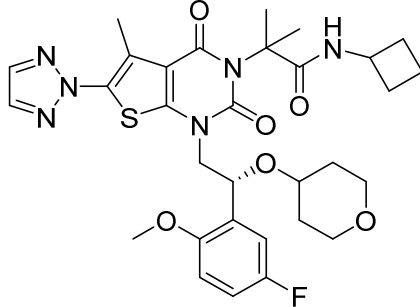
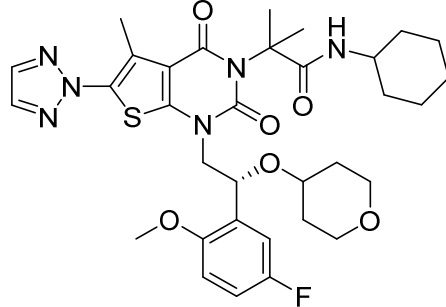
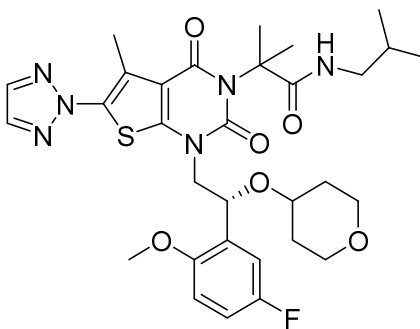
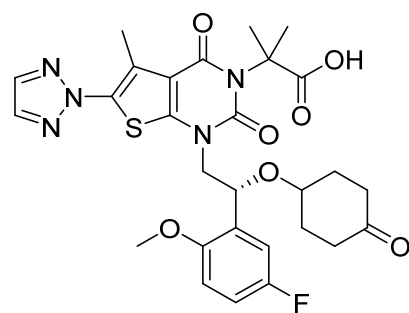
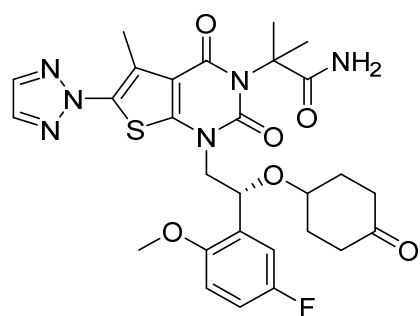
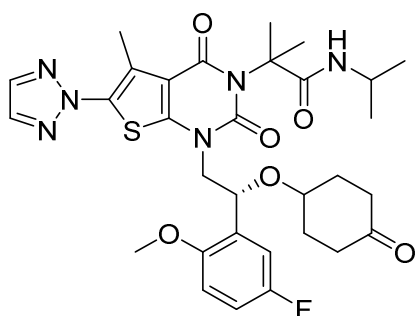
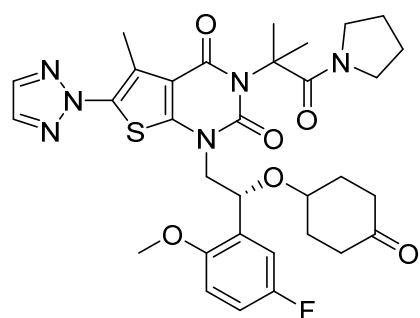
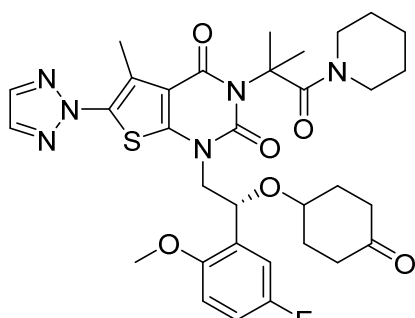
[00138] Compostos exemplificadores de fórmula **I** são apresentados na Tabela 1, abaixo:

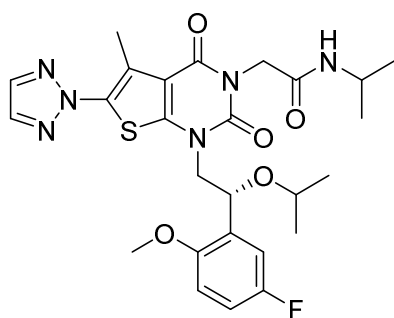
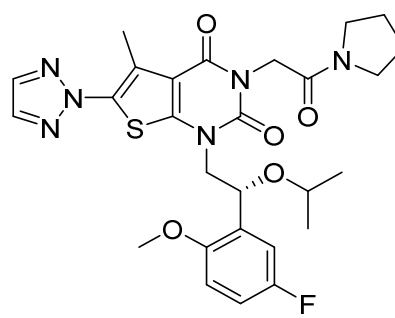
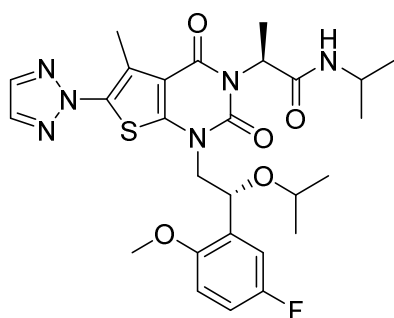
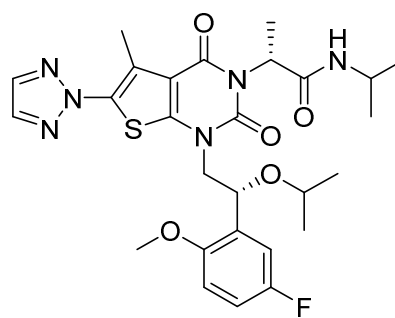
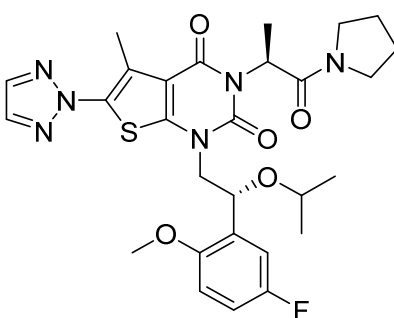
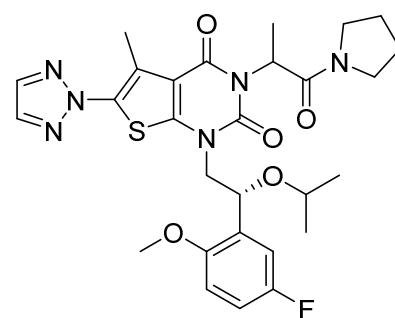
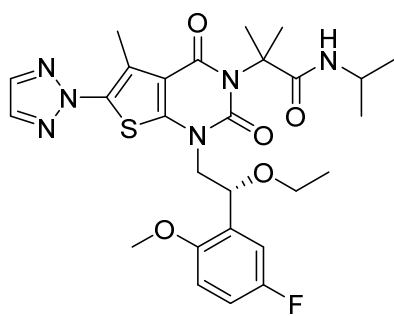
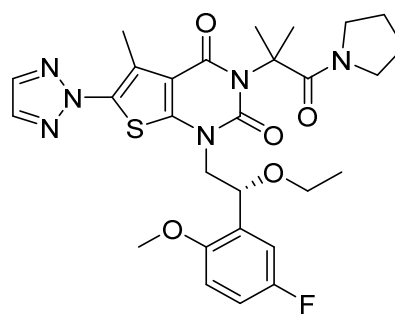
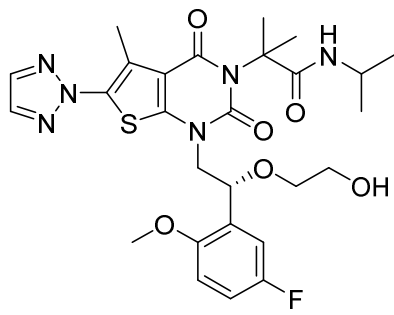
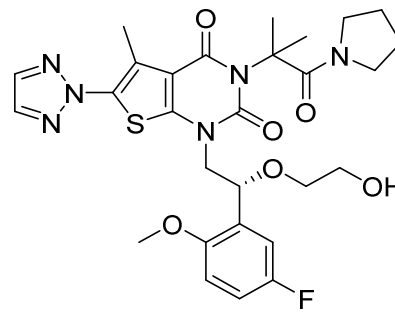
Tabela 1. Compostos exemplificadores de Fórmula I

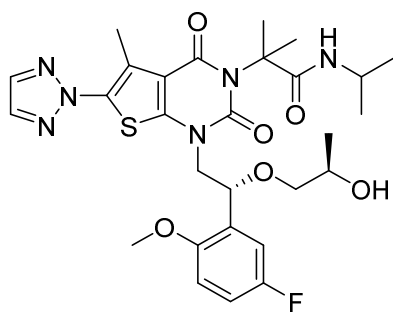
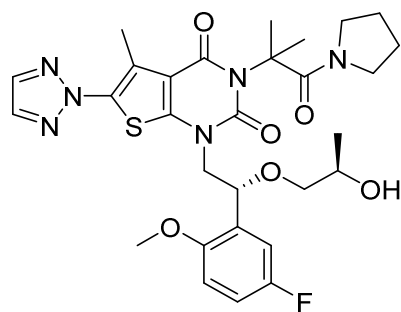
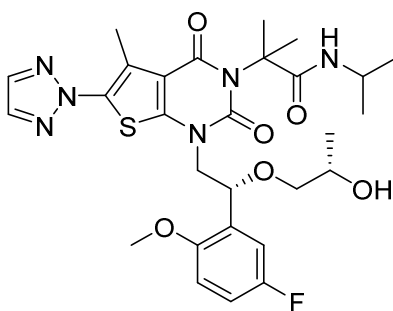
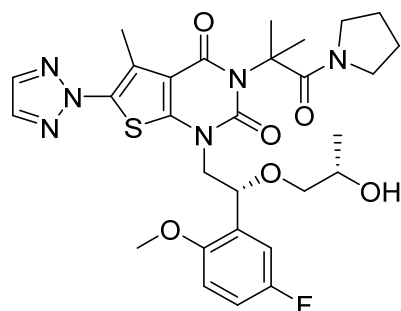
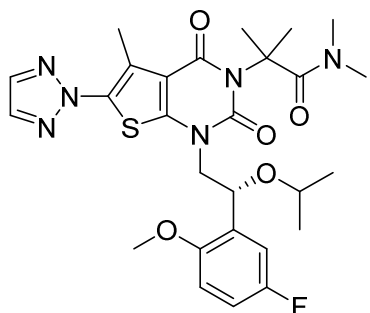
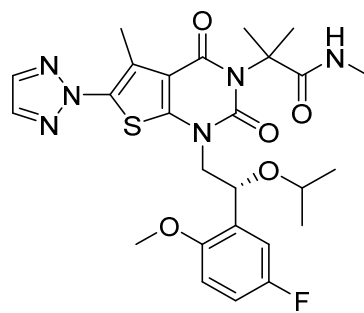
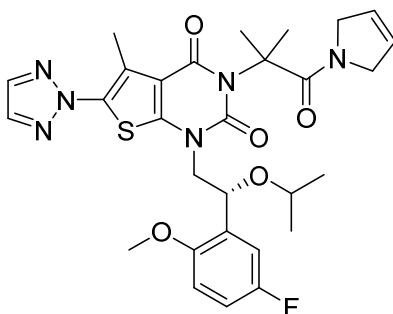
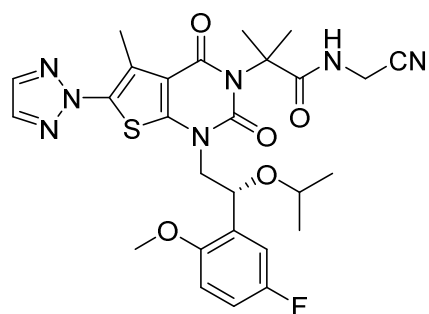
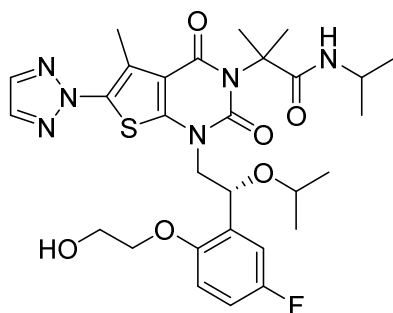
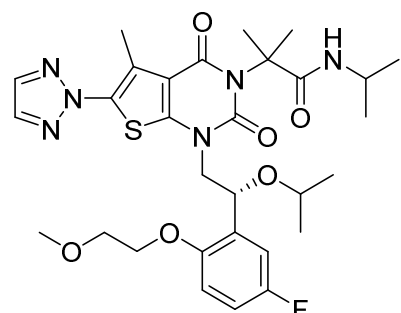
**I-1****I-2****I-3****I-4**

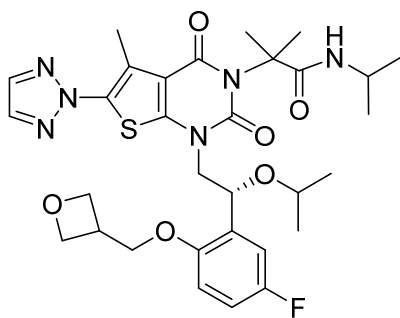
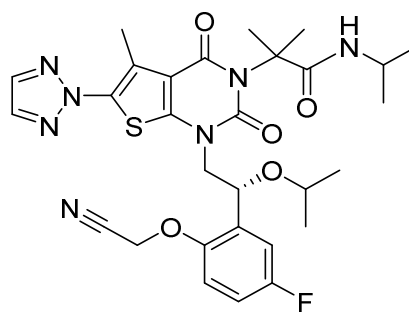
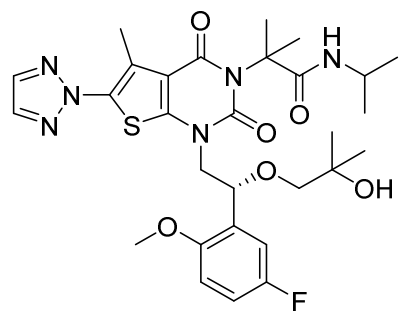
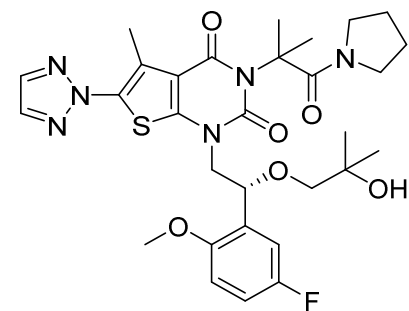
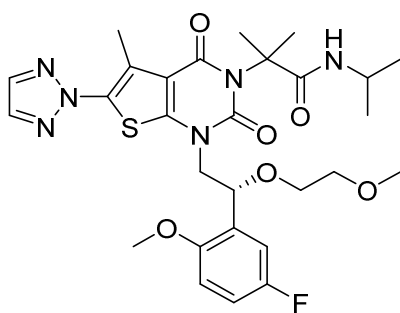
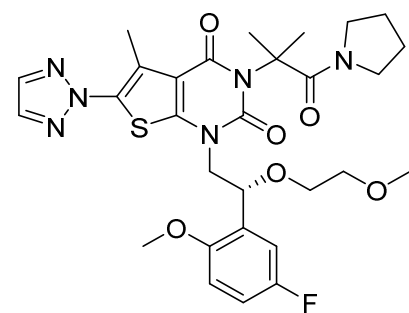
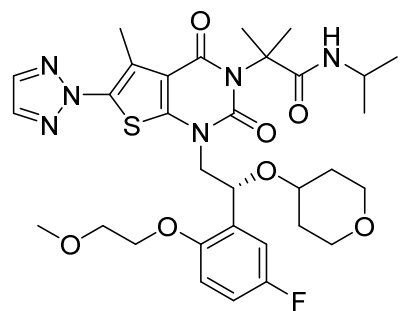
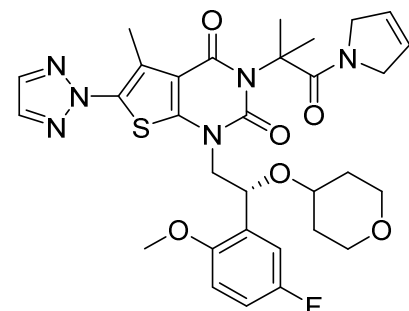
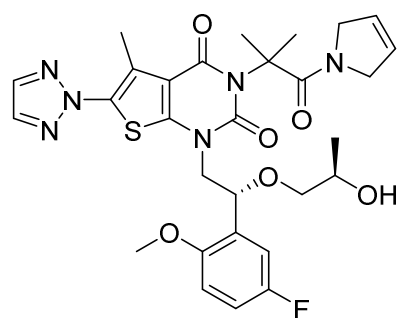
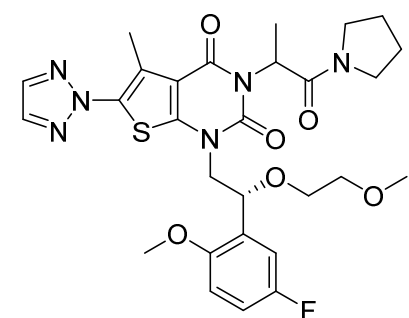
**I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14**

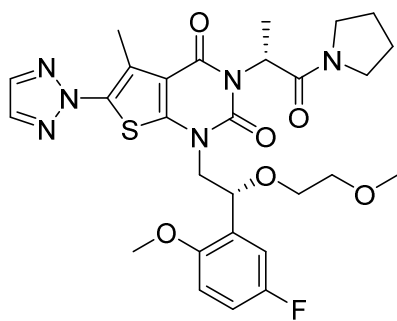
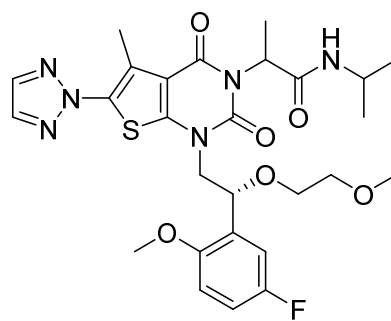
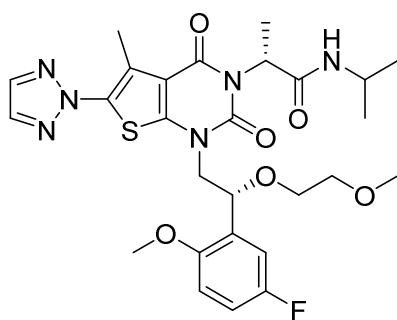
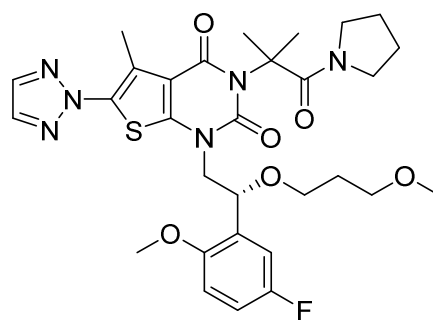
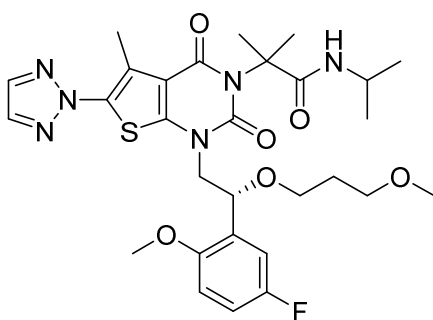
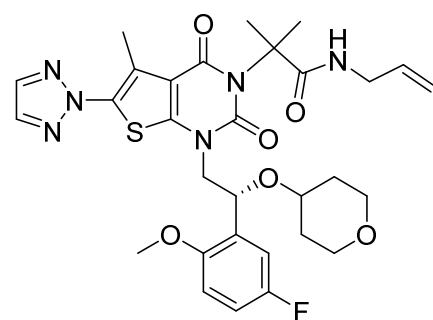
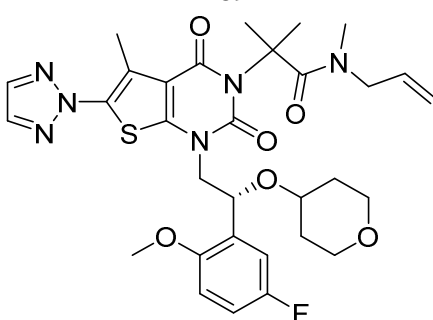
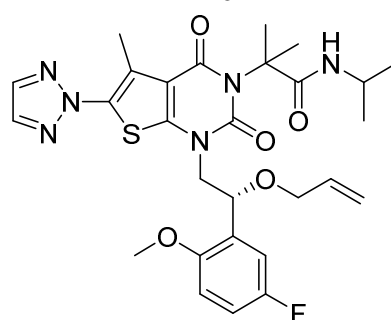
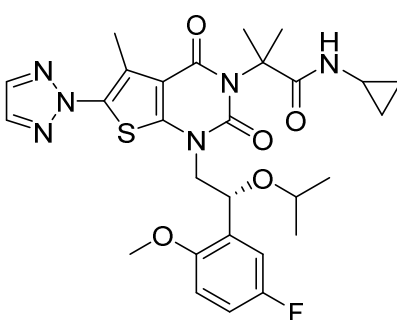
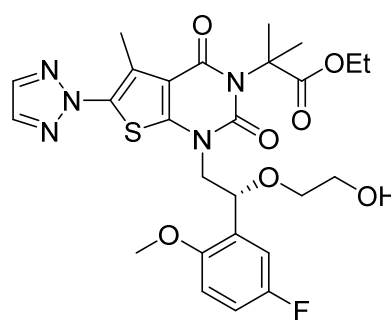
**I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24**

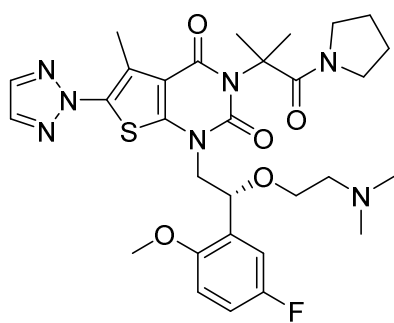
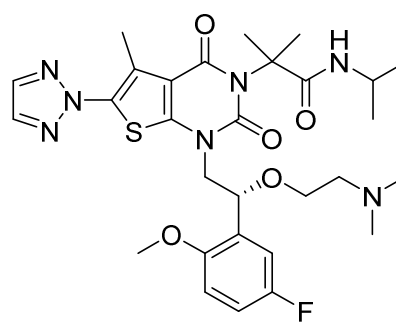
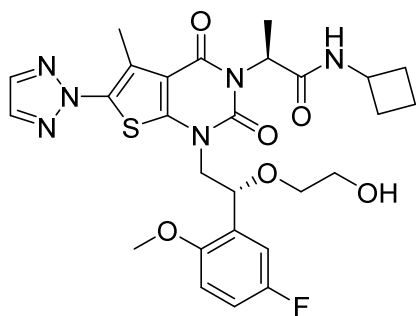
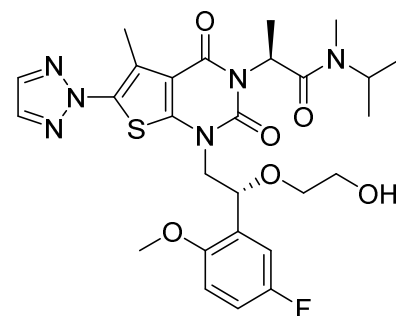
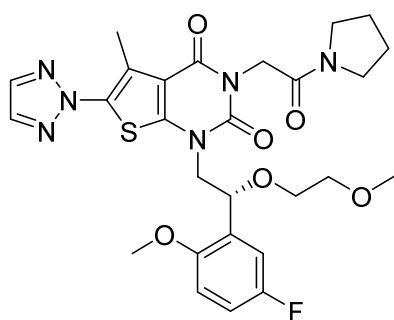
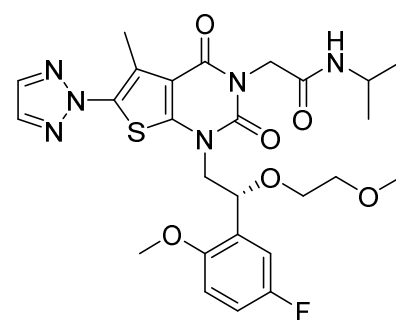
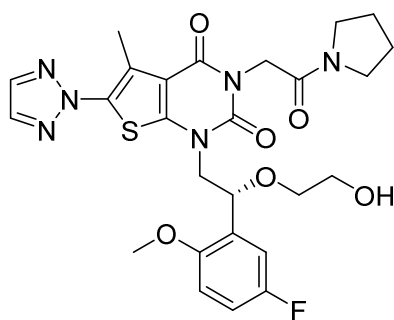
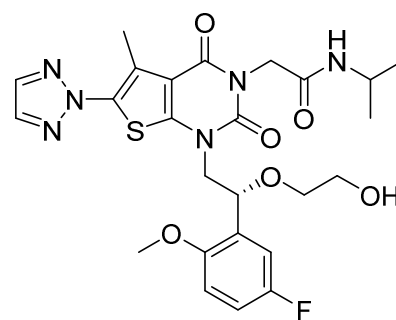
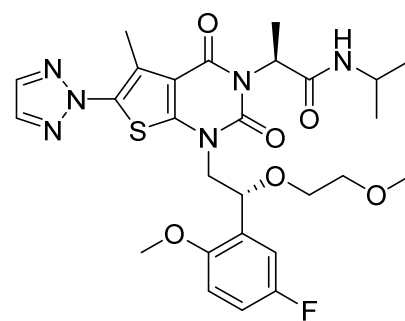
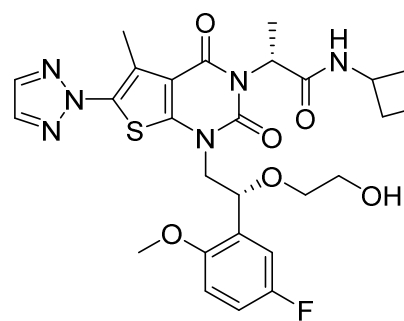
**I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34**

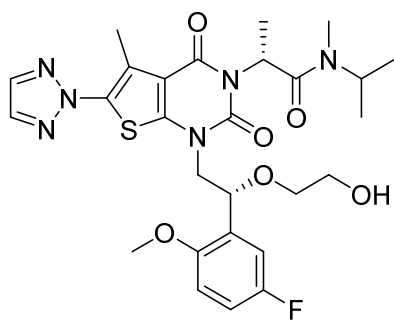
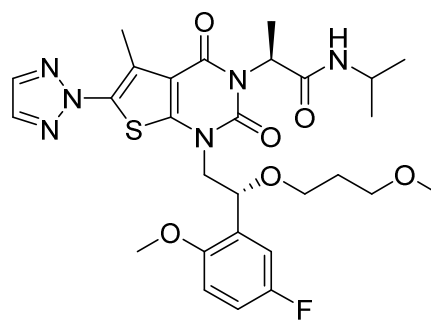
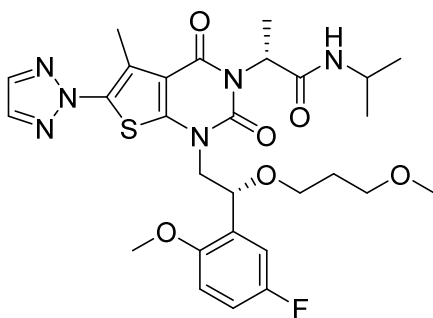
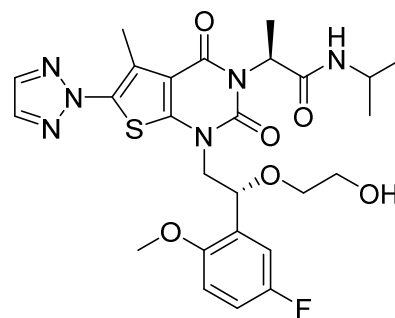
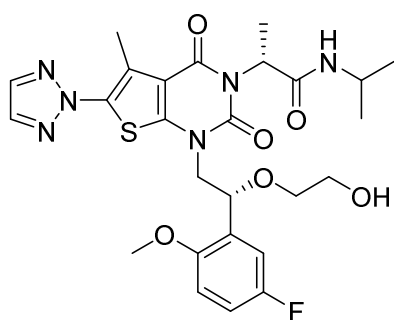
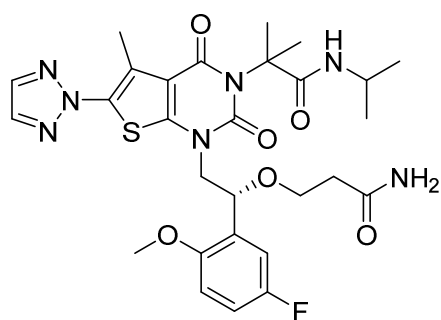
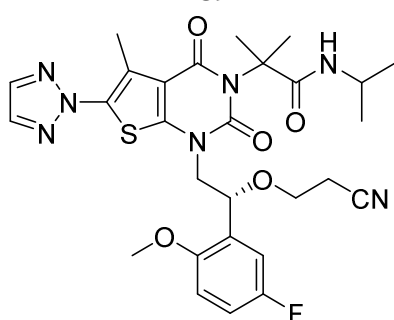
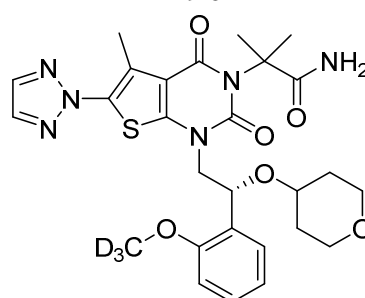
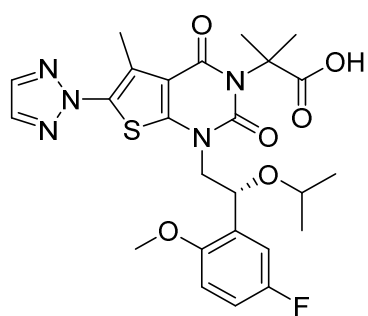
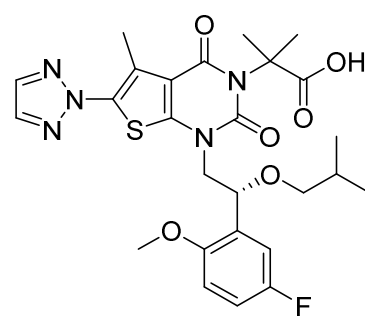
**I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44**

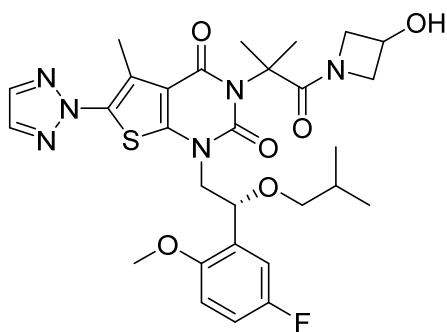
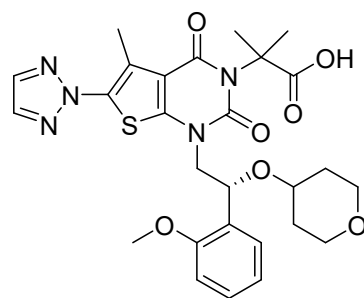
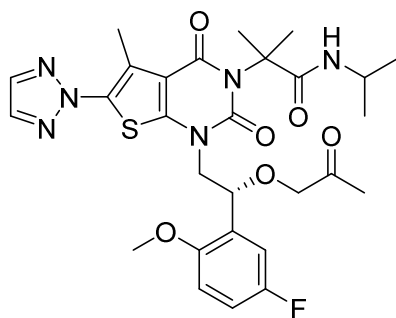
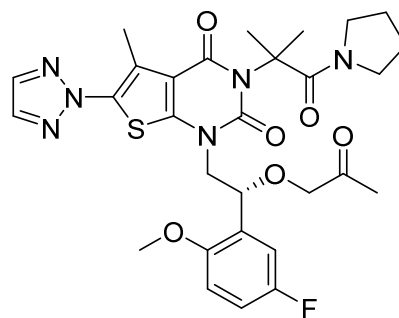
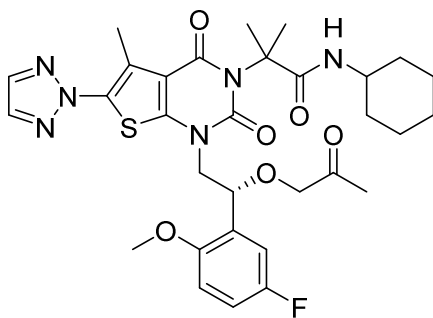
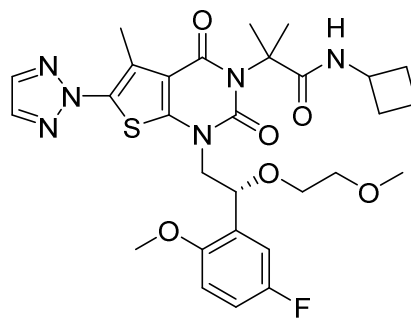
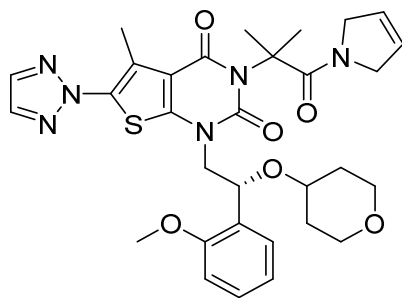
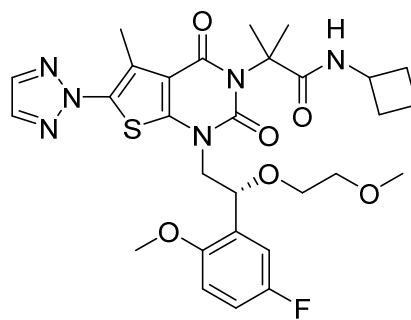
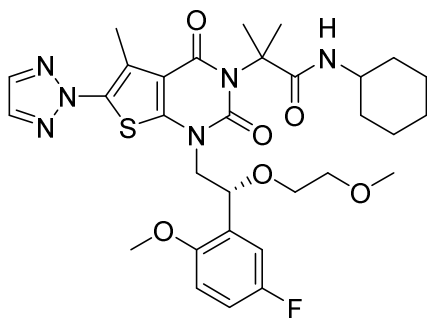
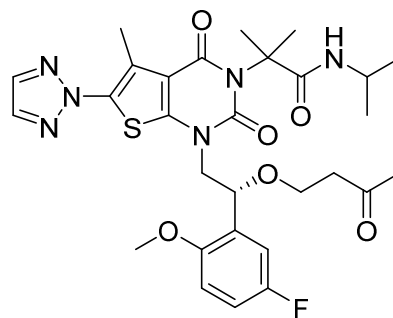
**I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54**

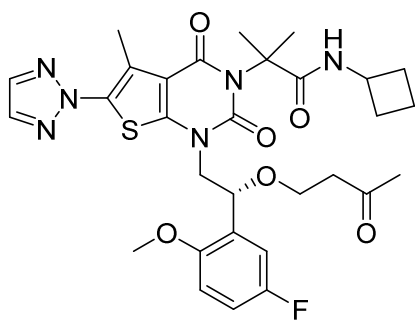
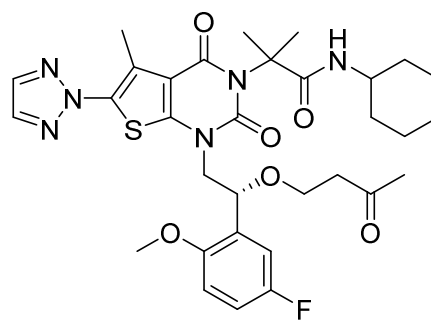
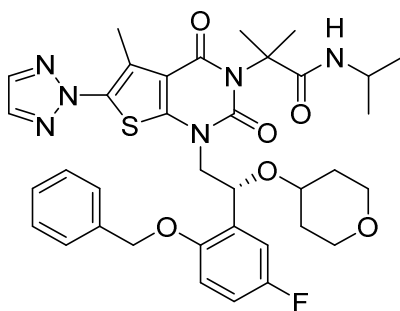
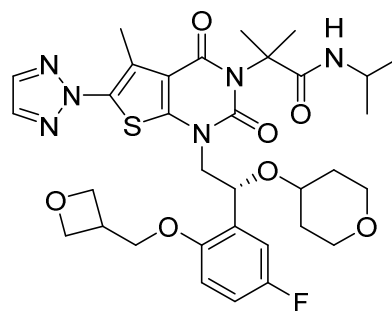
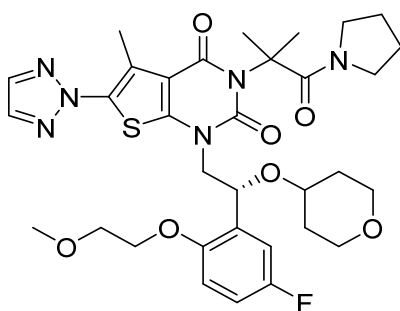
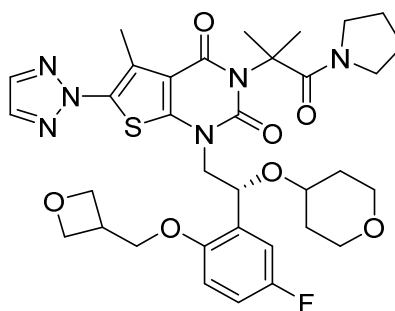
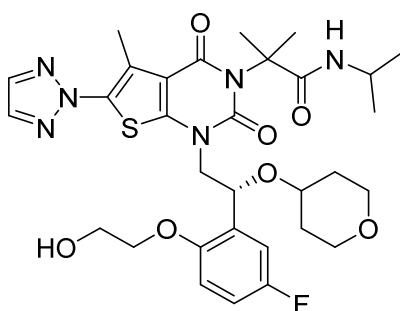
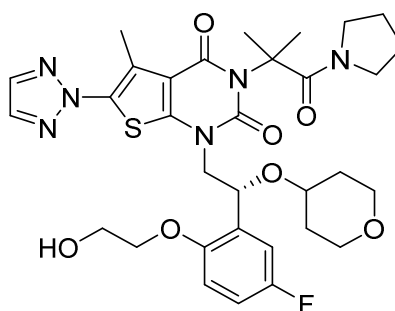
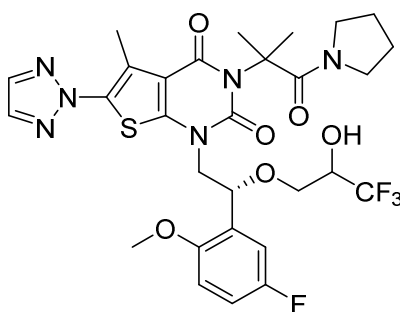
**I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64**

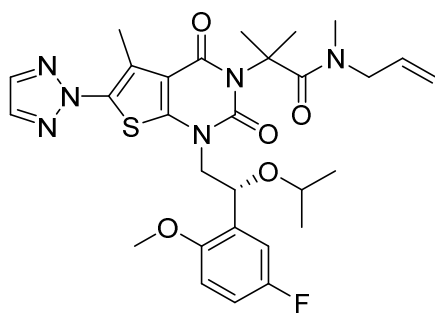
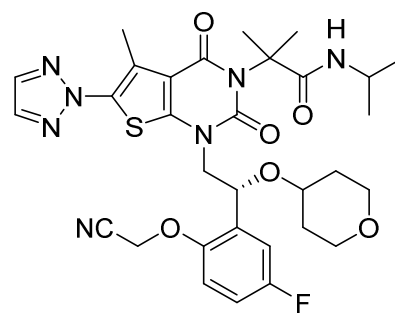
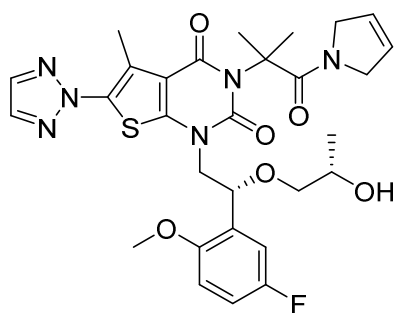
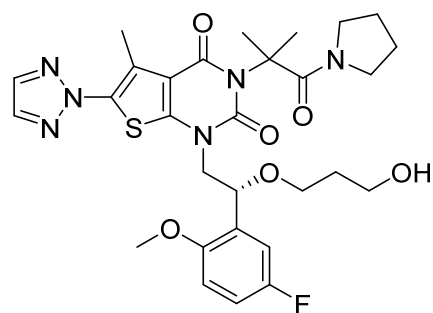
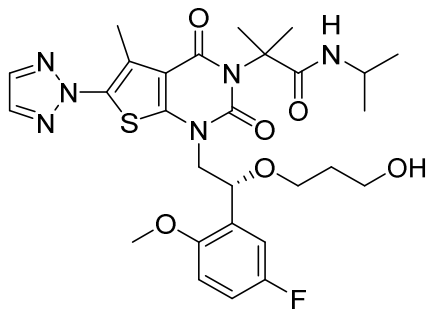
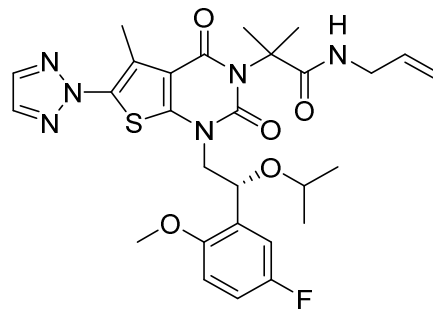
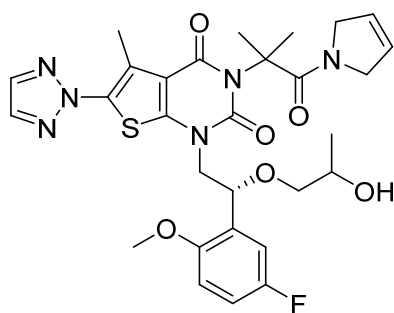
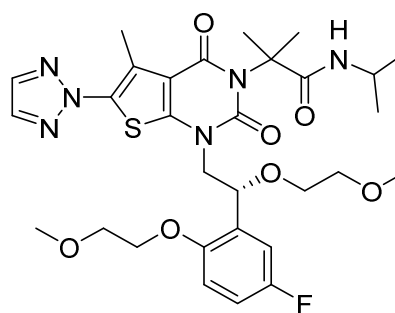
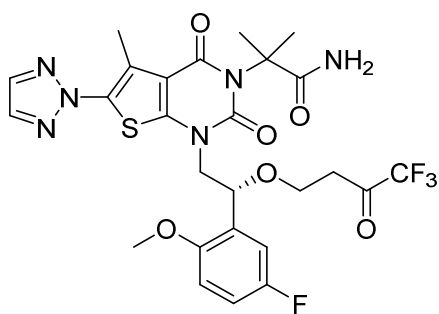
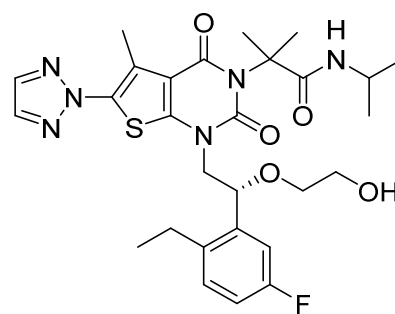
**I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-70****I-71****I-72****I-73****I-74**

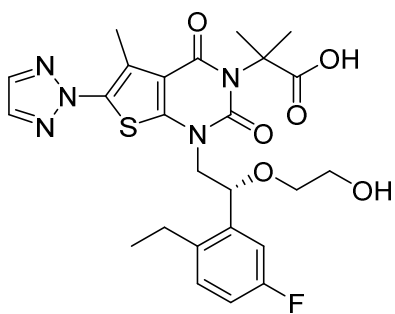
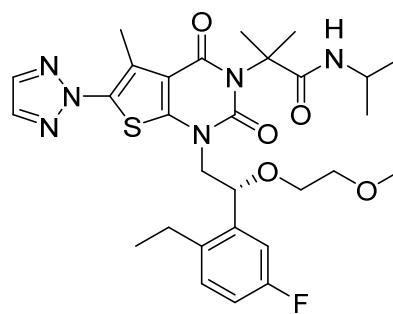
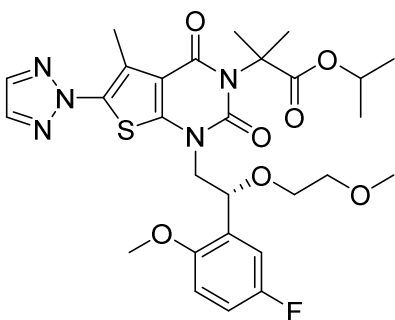
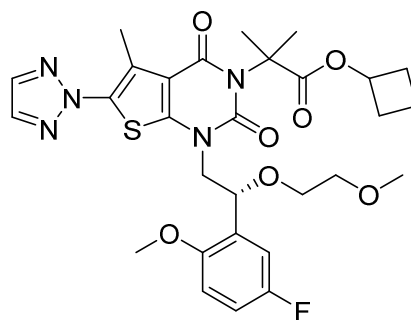
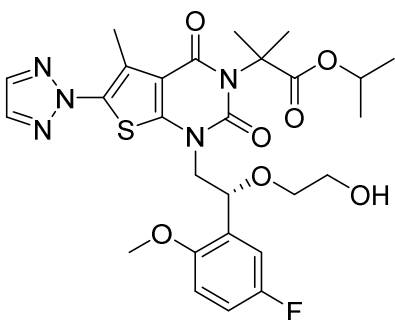
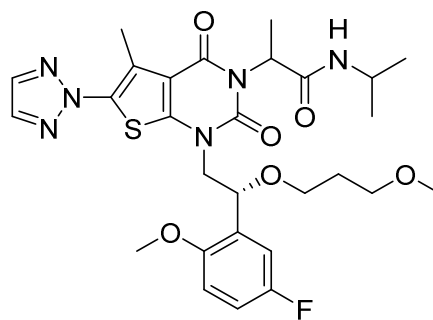
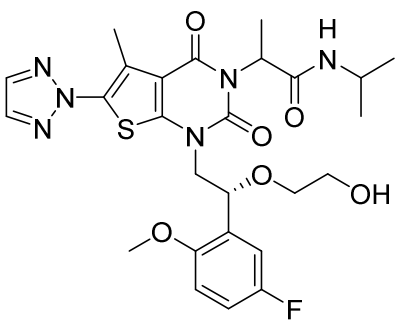
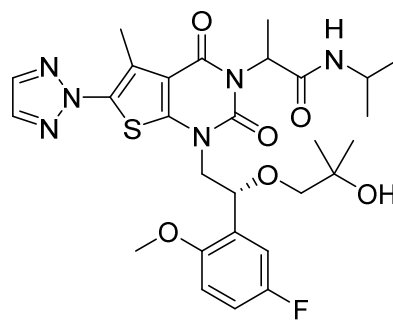
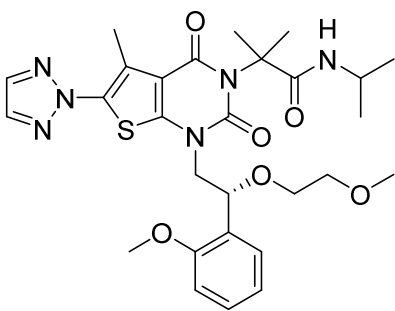
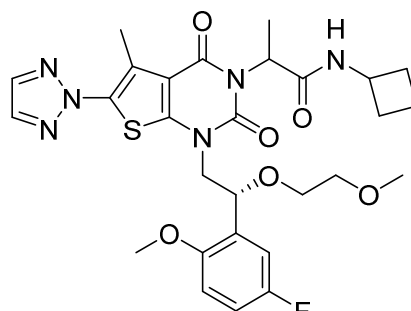
**I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80****I-81****I-82****I-83****I-84**

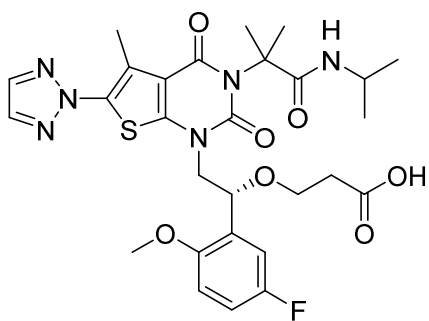
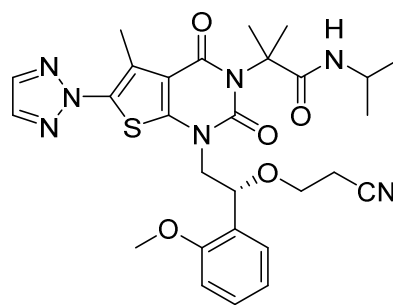
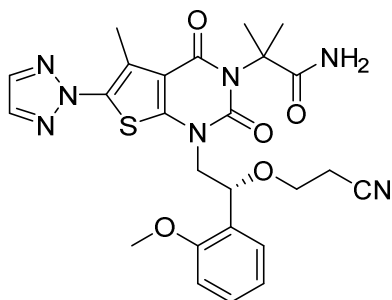
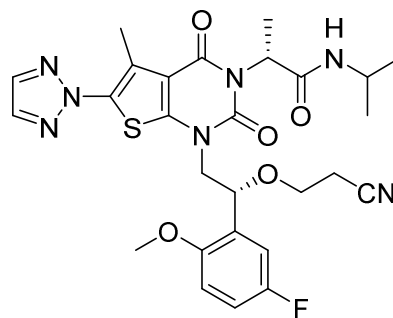
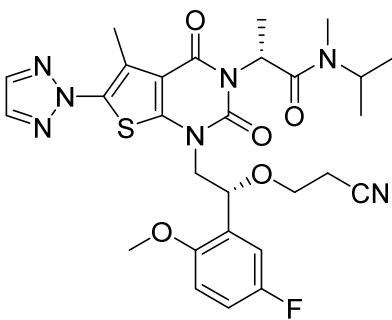
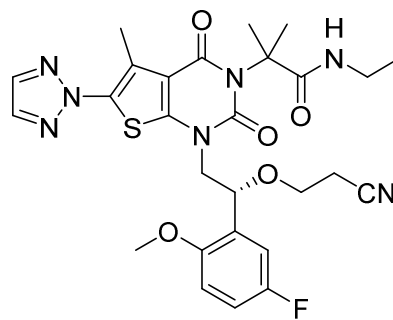
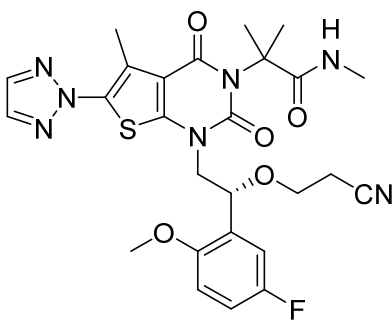
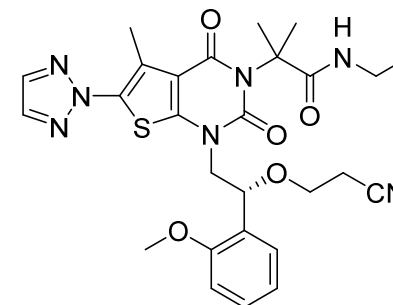
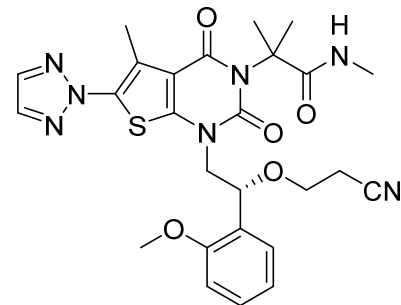
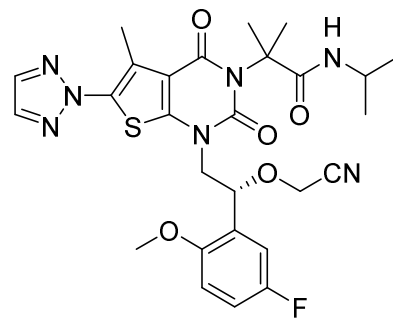
**I-85****I-86****I-87****I-88****I-89****I-90****I-91****I-92****I-93****I-94**

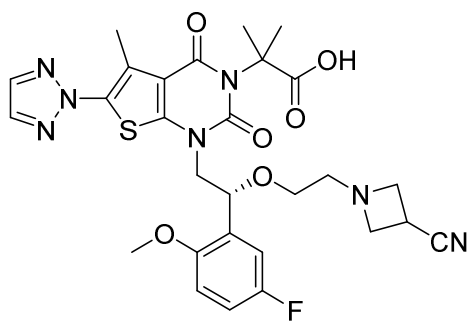
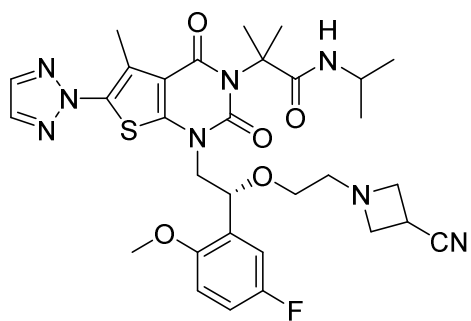
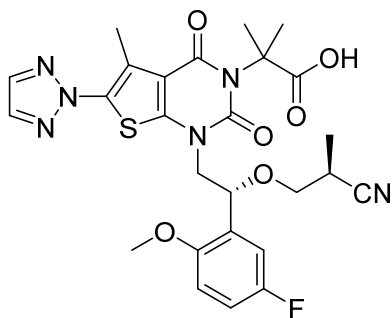
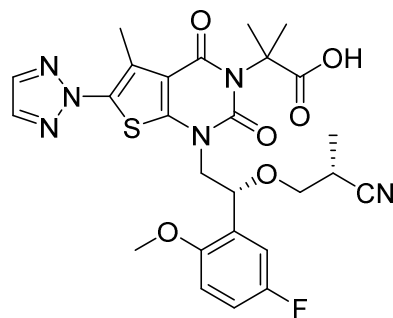
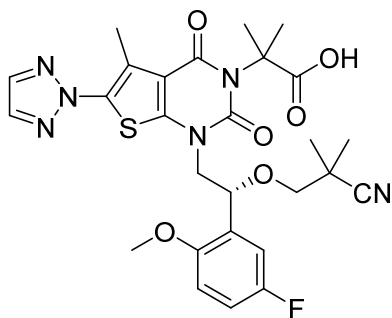
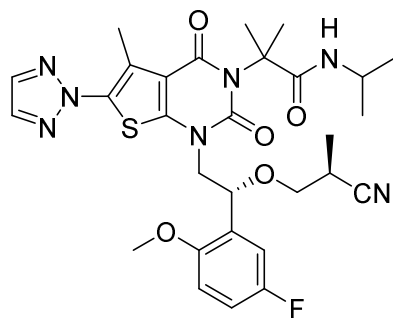
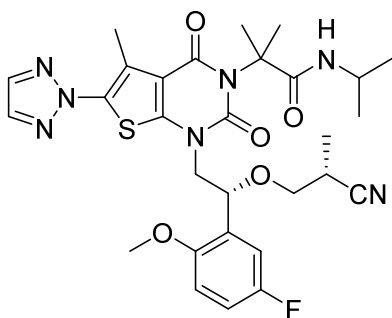
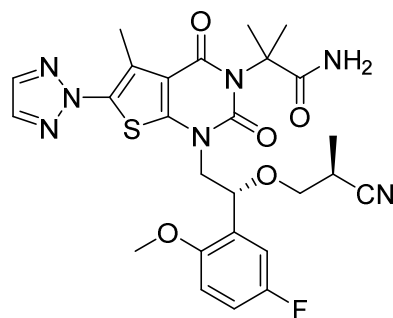
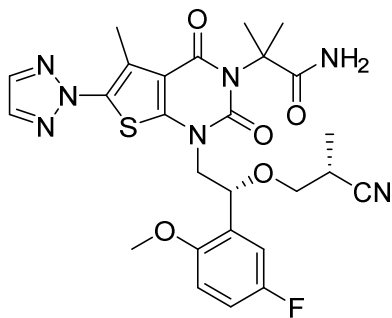
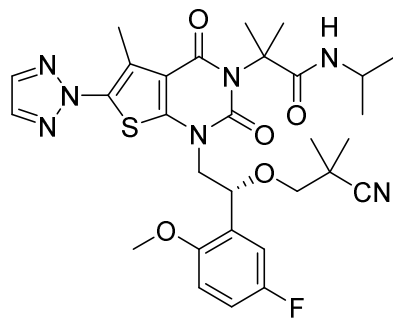
**I-95****I-96****I-97****I-98****I-99****I-100****I-101****I-102****I-103****I-104**

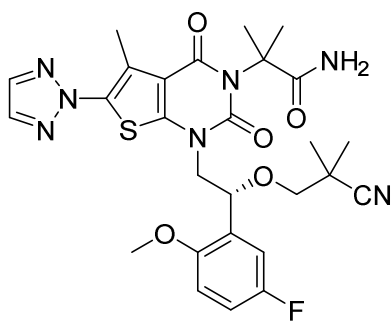
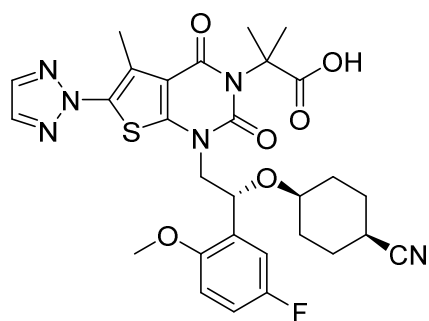
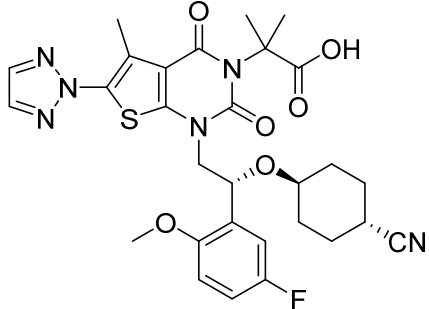
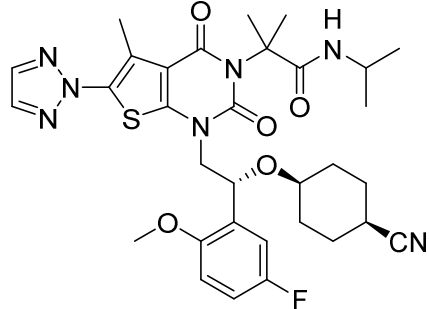
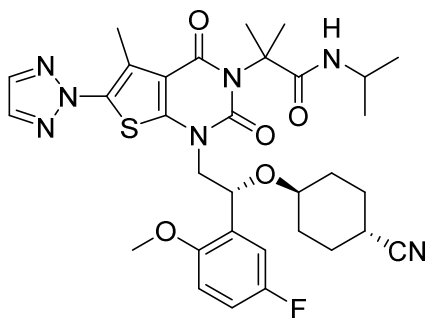
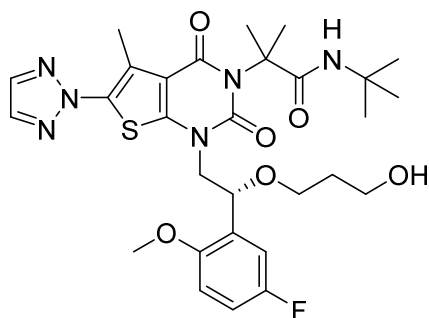
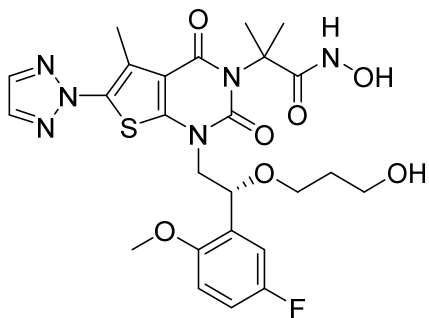
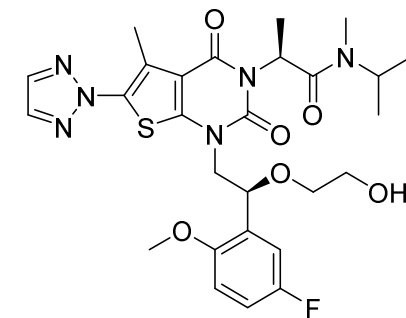
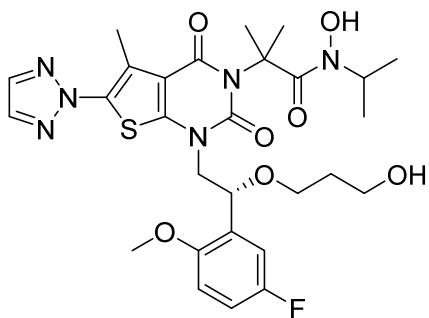
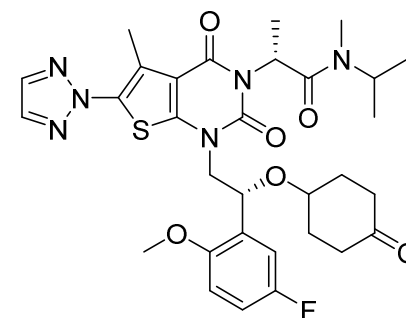
**I-105****I-106****I-107****I-108****I-109****I-110****I-111****I-112****I-113**

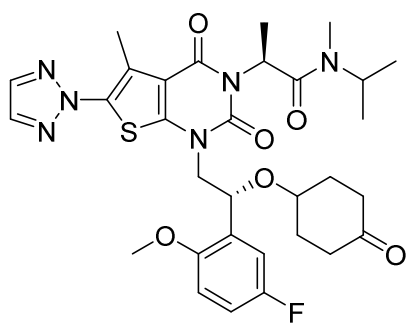
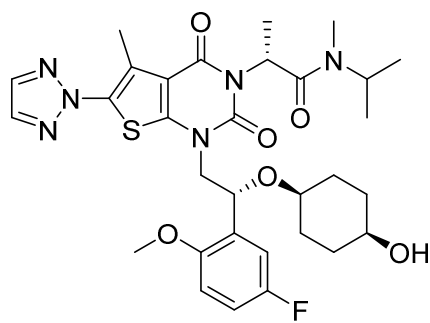
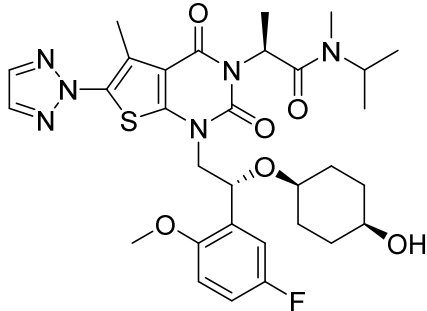
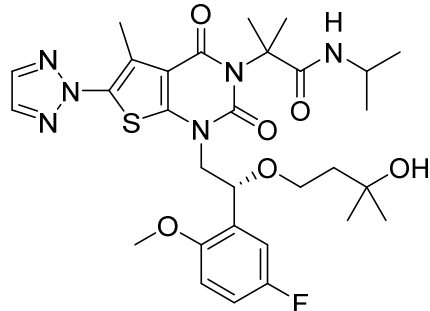
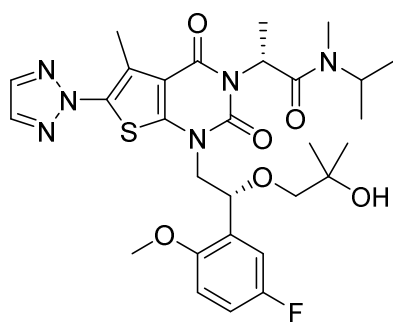
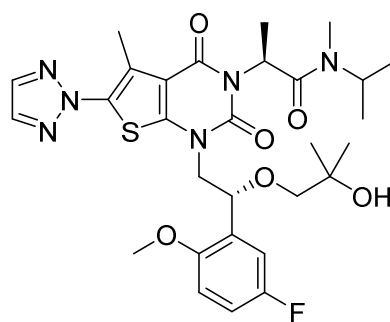
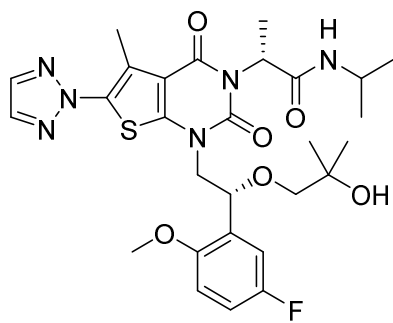
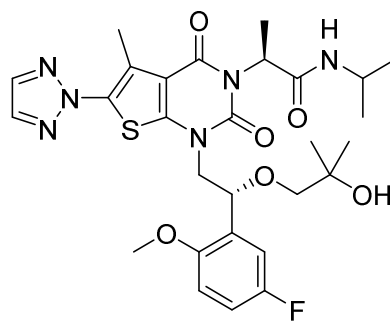
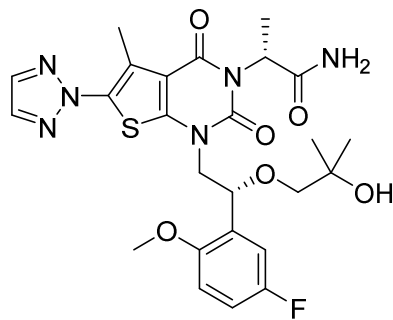
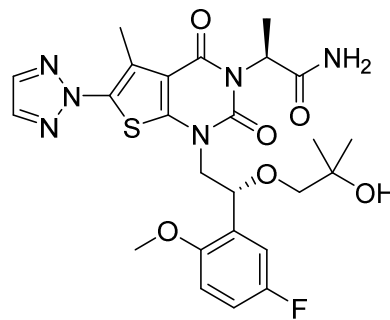
**I-115****I-116****I-117****I-118****I-119****I-120****I-121****I-122****I-123****I-124**

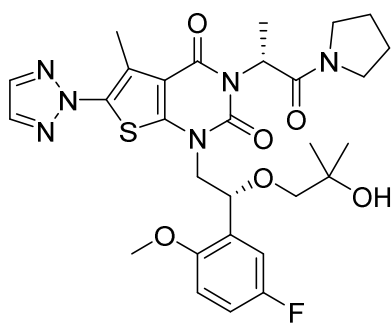
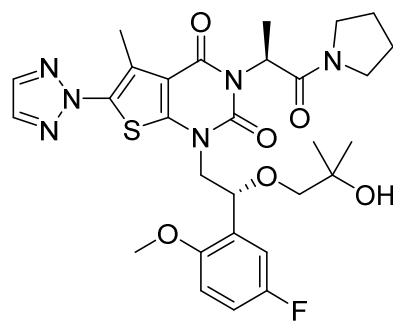
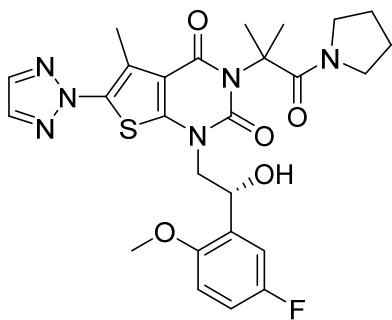
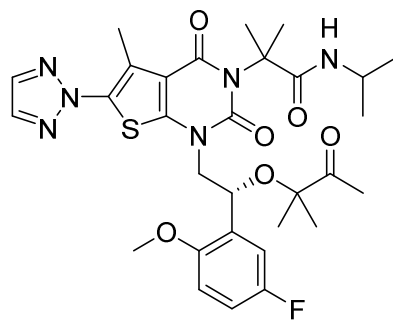
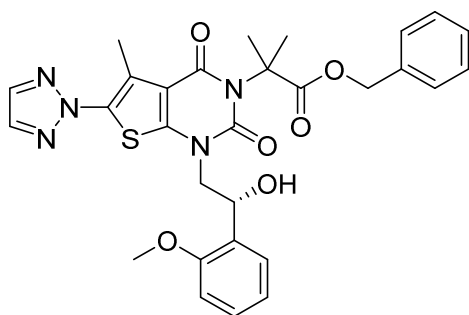
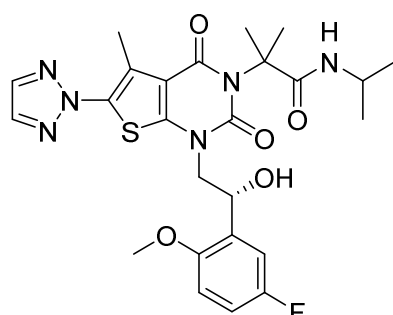
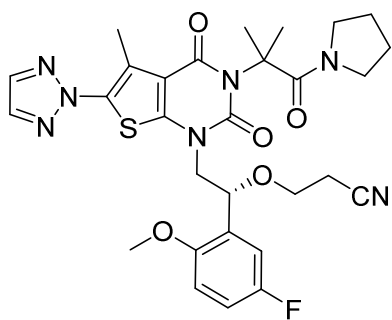
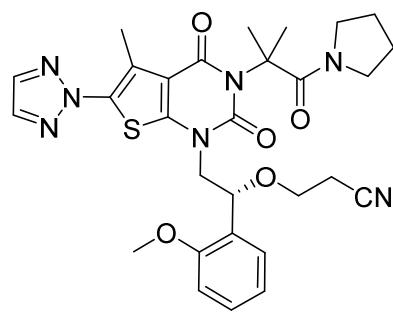
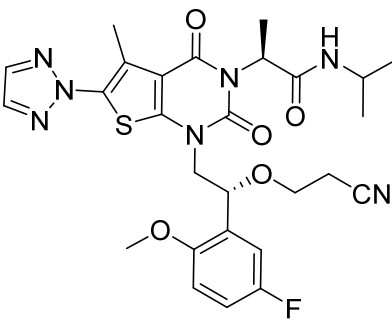
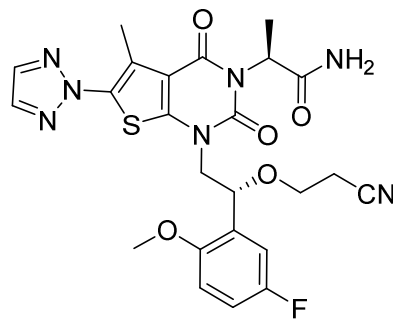
**I-125****I-126****I-127****I-128****I-129****I-130****I-131****I-132****I-133****I-134**

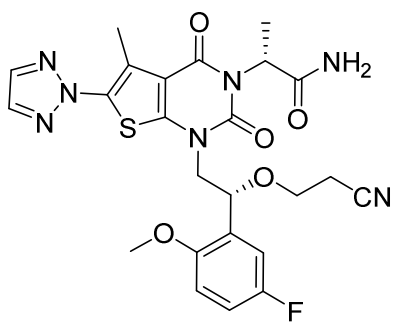
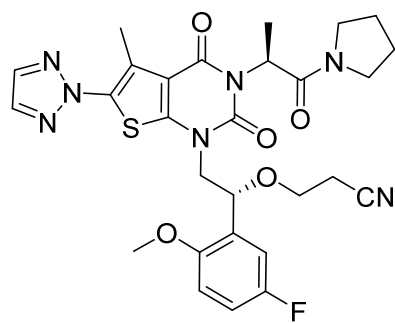
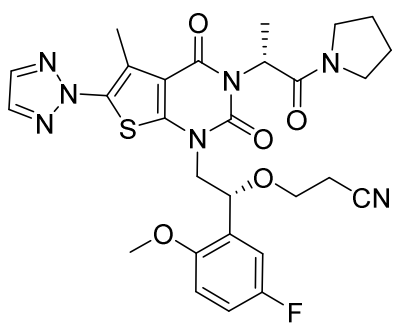
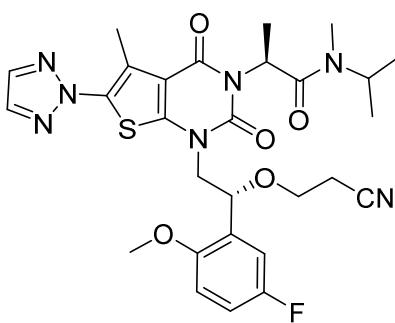
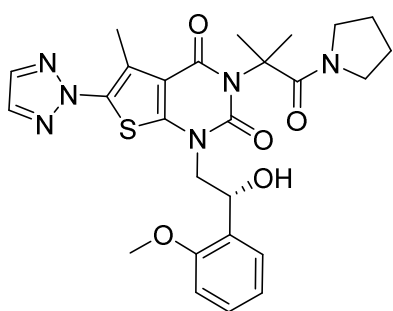
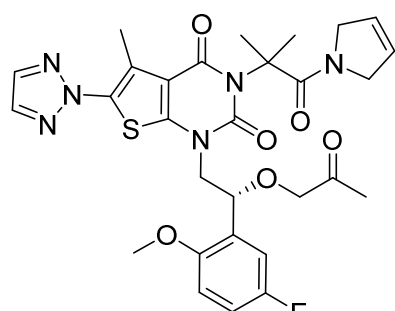
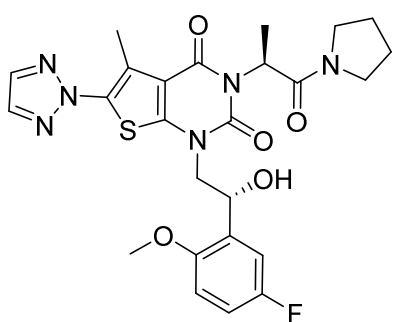
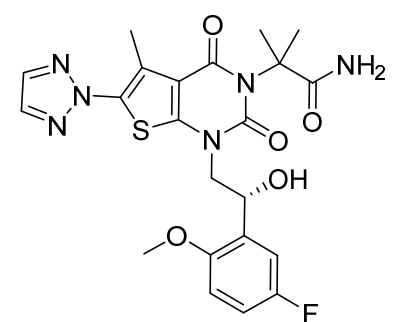
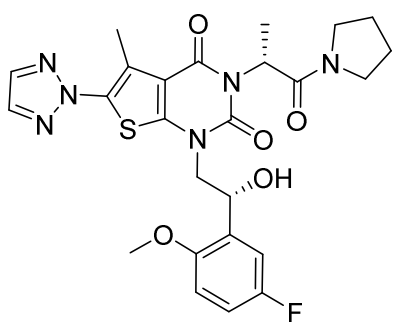
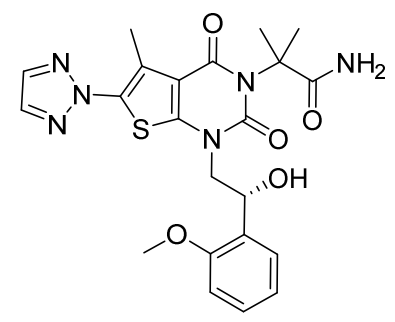
**I-135****I-136****I-137****I-138****I-139****I-140****I-141****I-142****I-143****I-144**

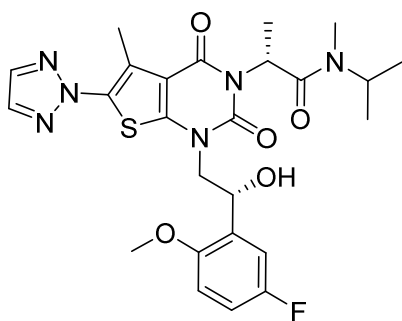
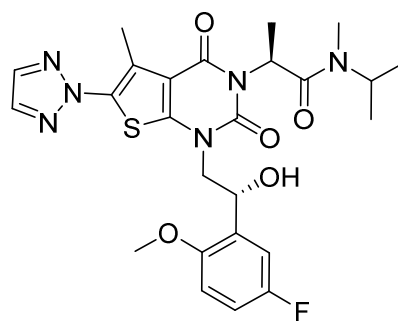
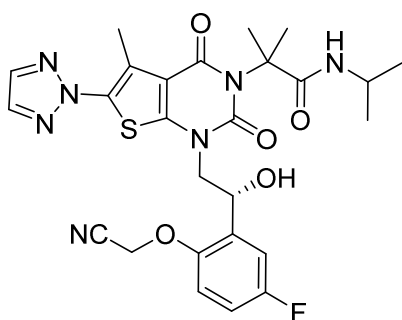
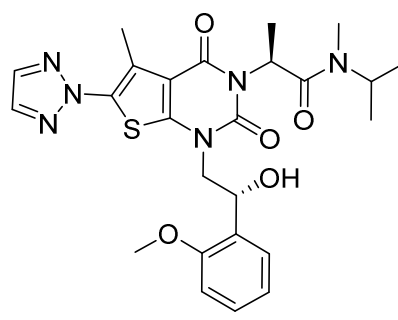
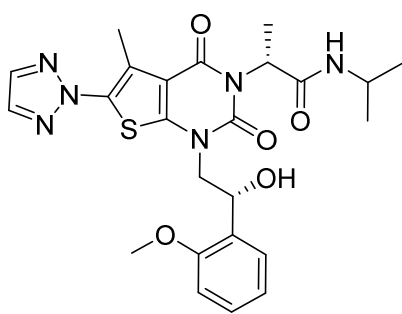
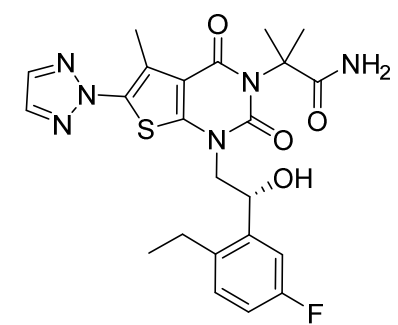
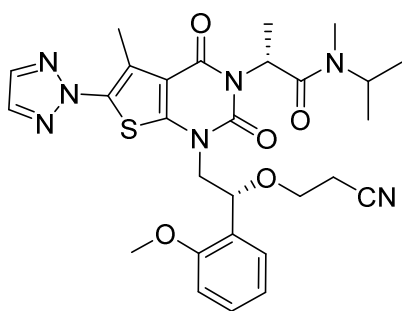
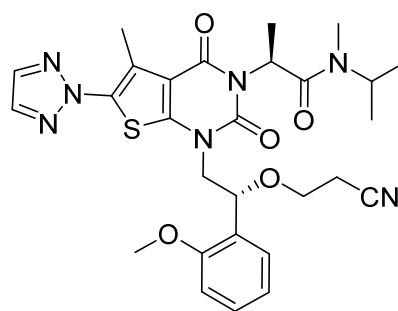
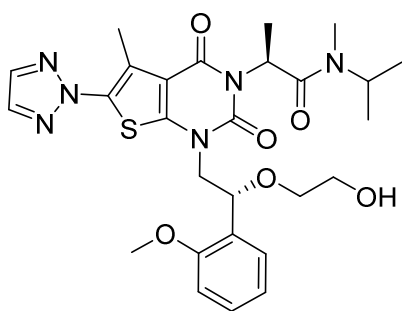
**I-145****I-146****I-147****I-148****I-149****I-150****I-151****I-152****I-153****I-154**

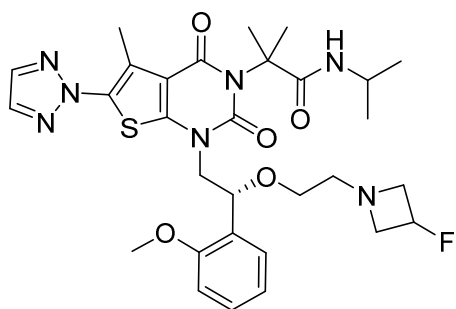
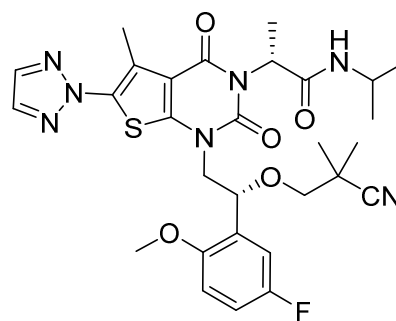
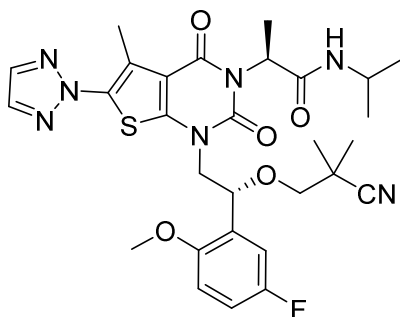
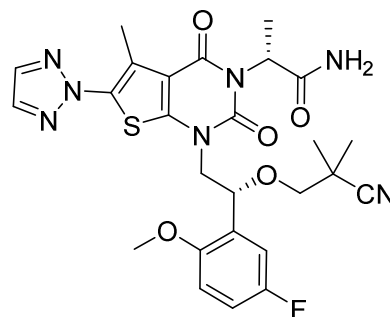
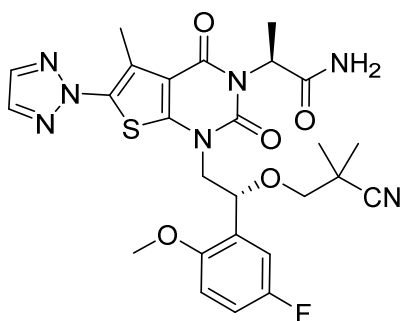
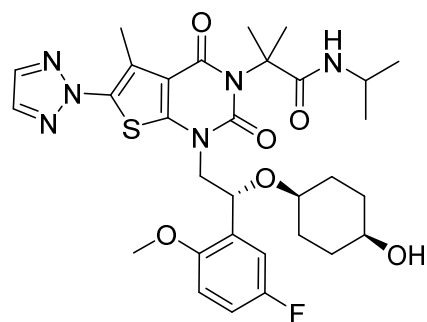
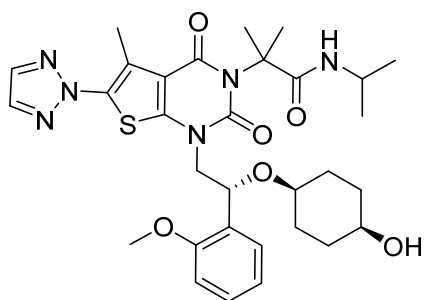
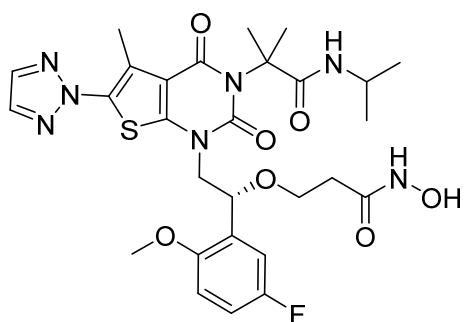
**I-155****I-156****I-157****I-158****I-159****I-160****I-161****I-162****I-163****I-164**

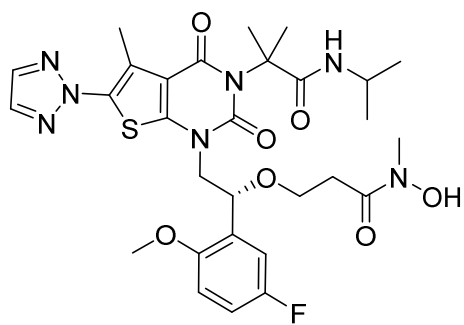
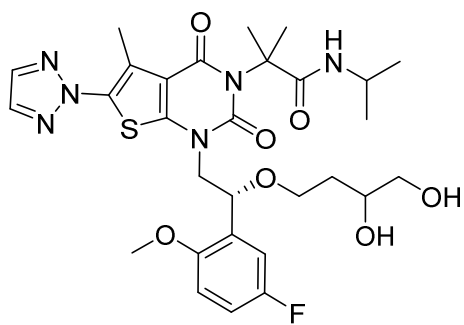
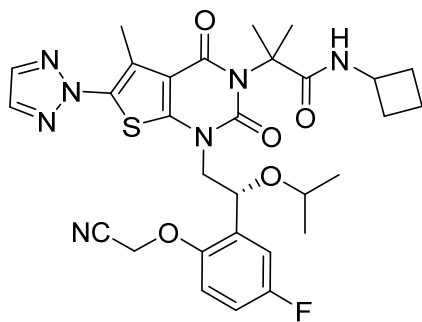
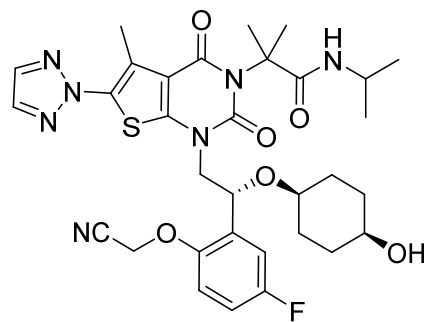
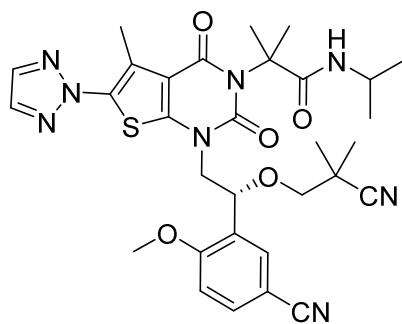
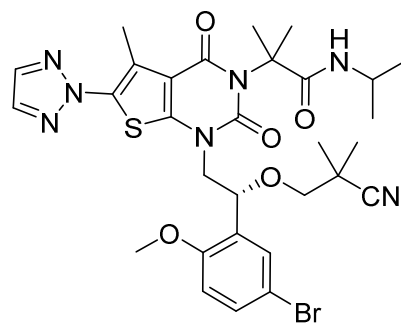
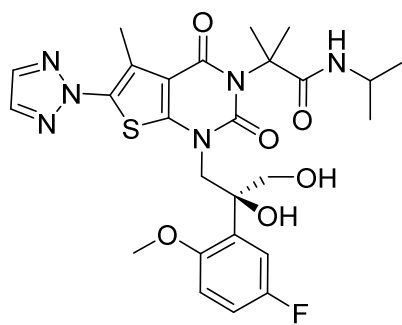
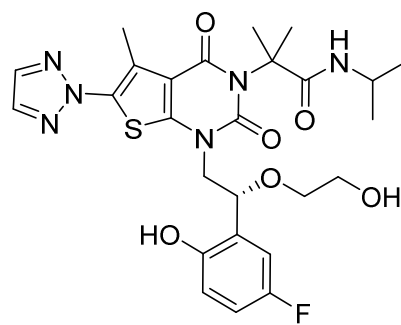
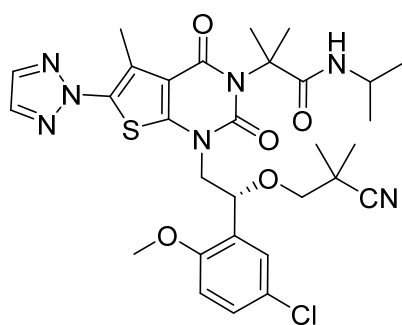
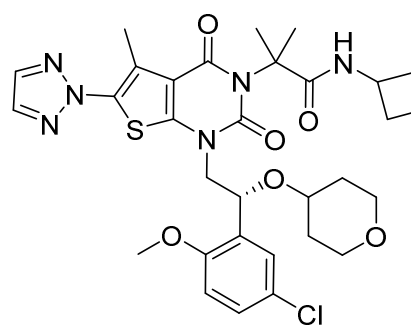
**I-165****I-166****I-167****I-168****I-169****I-170****I-171****I-172****I-173****I-174**

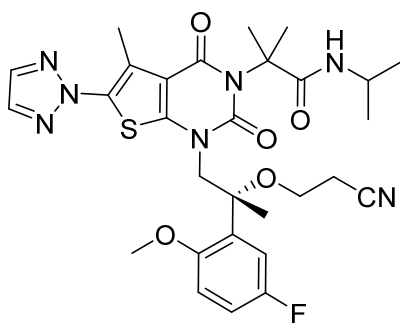
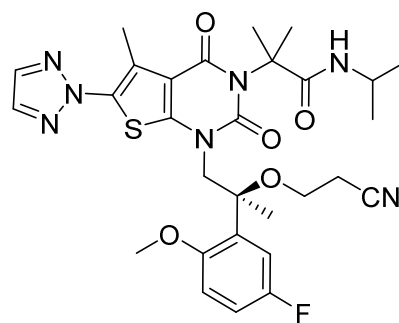
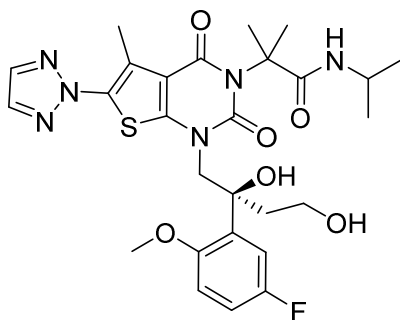
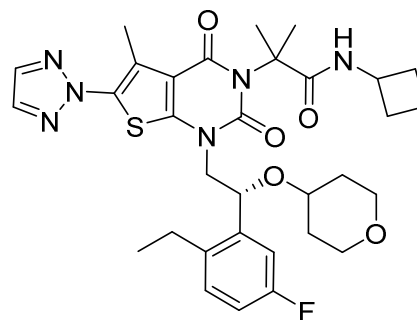
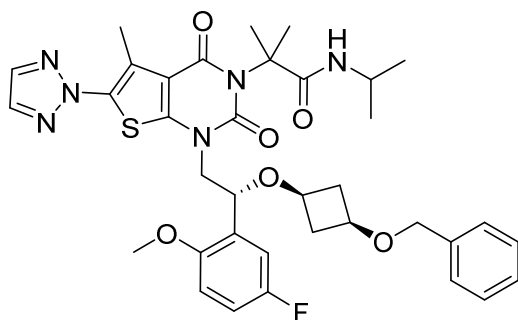
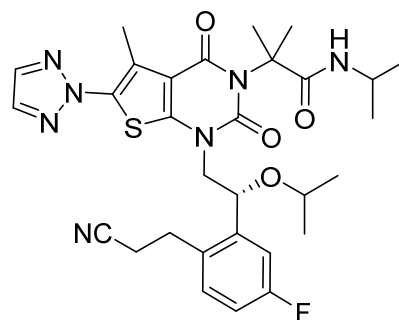
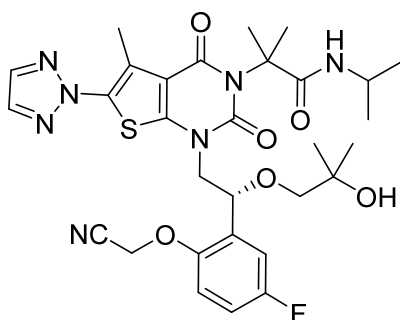
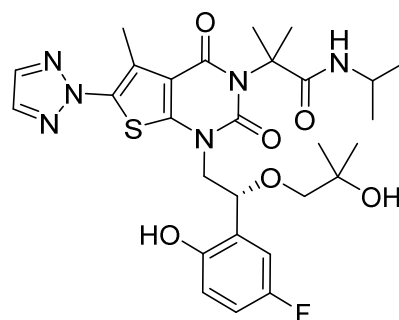
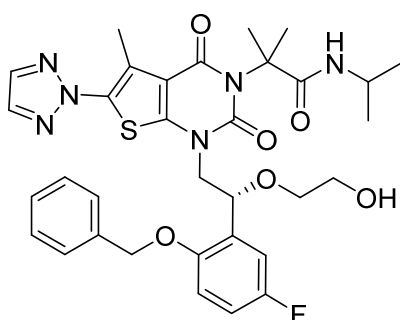
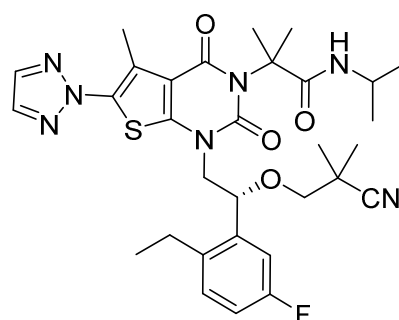
**I-175****I-176****I-177****I-178****I-179****I-180****I-181****I-182****I-183****I-184**

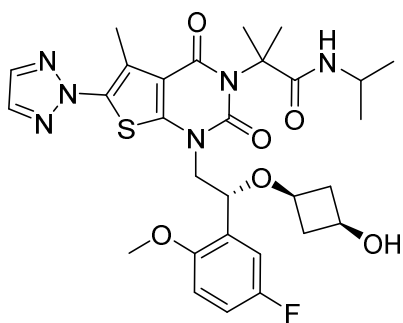
**I-185****I-186****I-187****I-188****I-189****I-190****I-193****I-194****I-195****I-196**

**I-197****I-198****I-199****I-200****I-201****I-202****I-205****I-206****I-207**

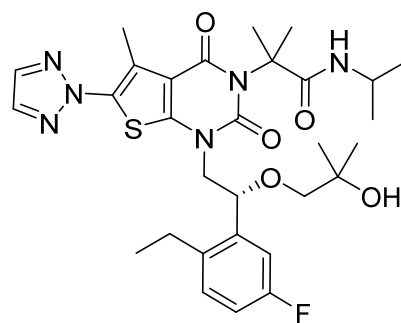
**I-209****I-210****I-211****I-212****I-213****I-216****I-217****I-218**

**I-219****I-220****I-221****I-222****I-223****I-224****I-225****I-226****I-227****I-228**

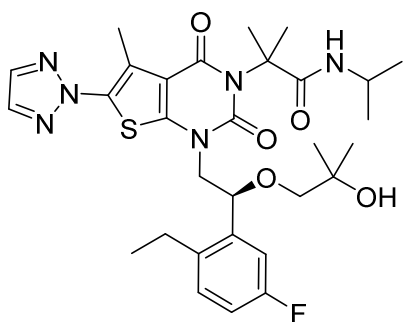
**I-229****I-230****I-231****I-232****I-233****I-234****I-235****I-236****I-237****I-238**



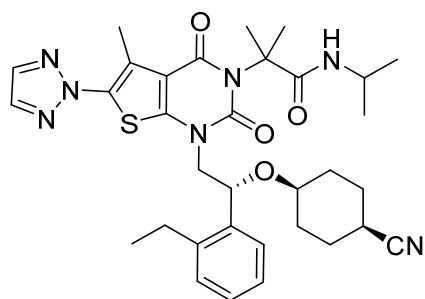
I-239



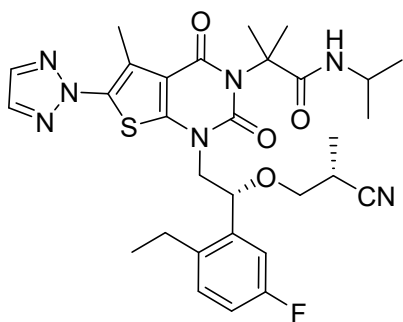
I-240



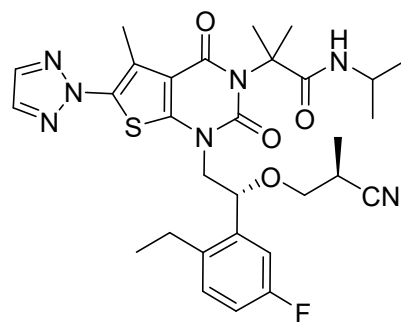
I-241



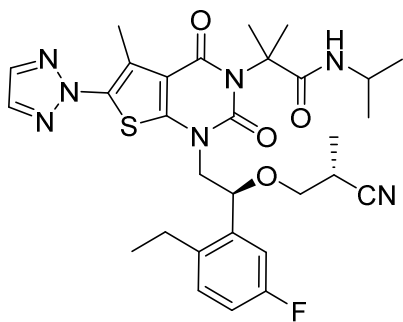
I-242



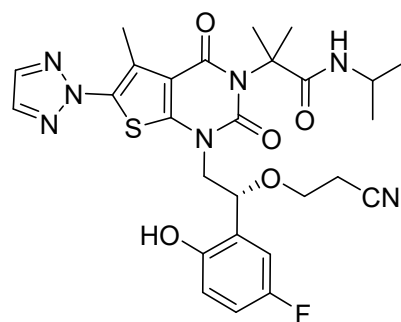
I-243



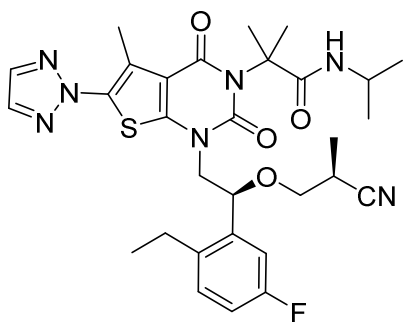
I-244



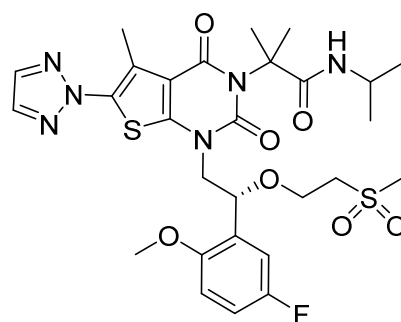
I-245



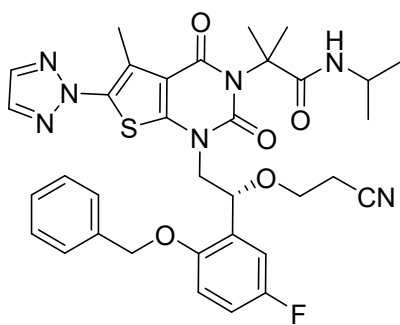
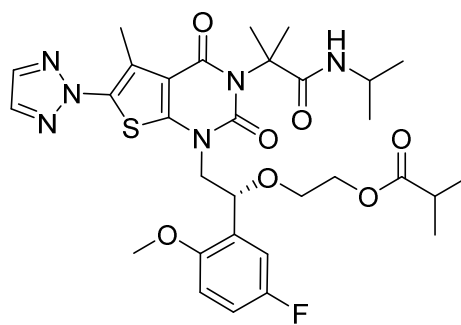
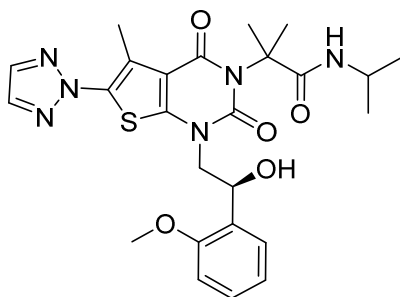
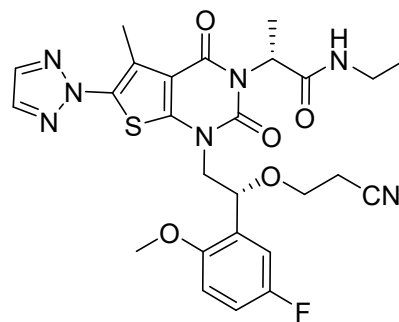
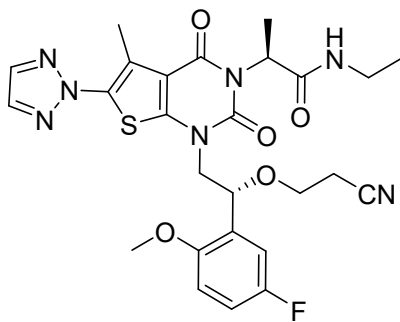
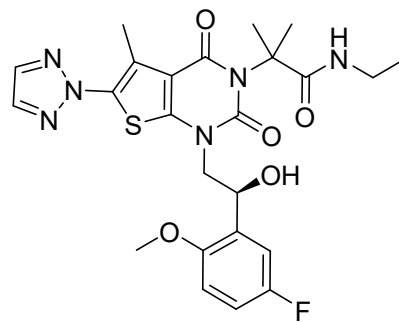
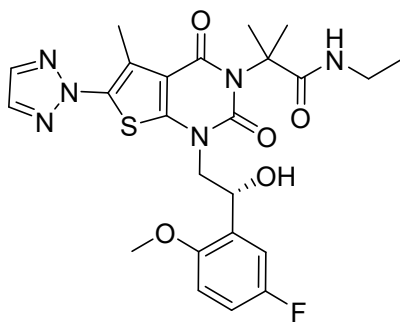
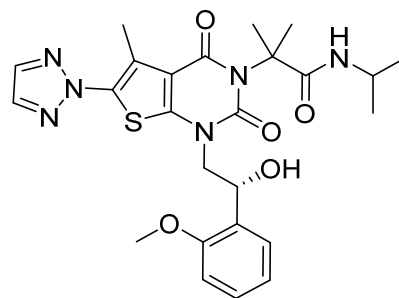
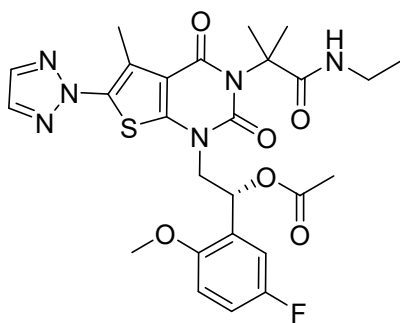
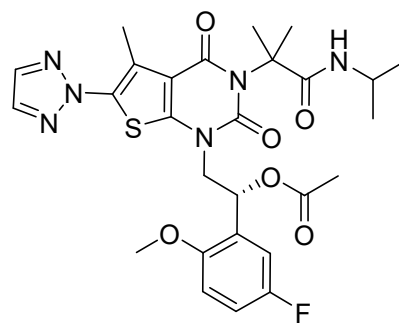
I-246

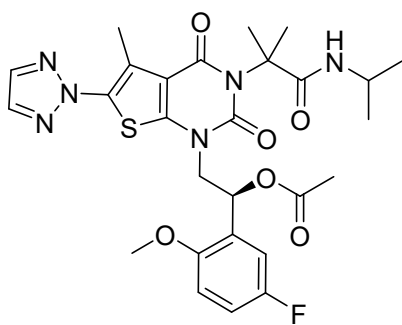
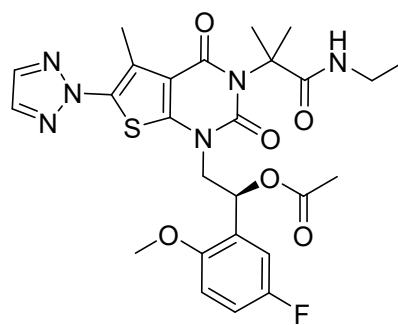
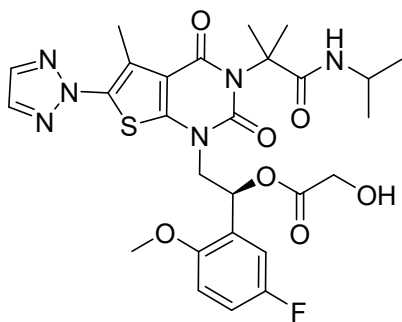
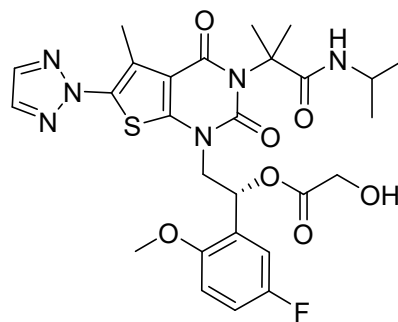
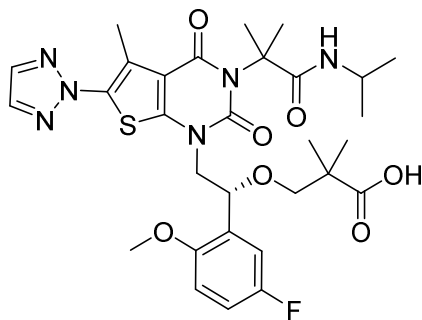
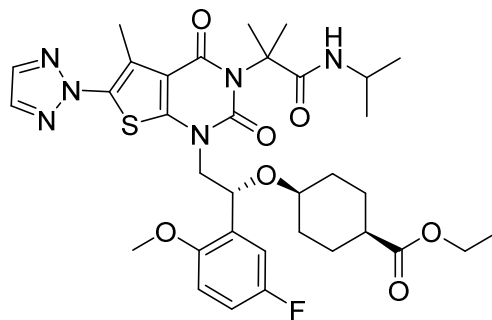
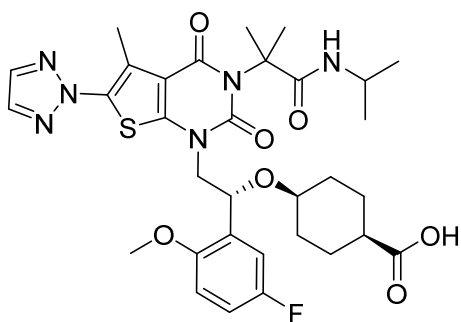
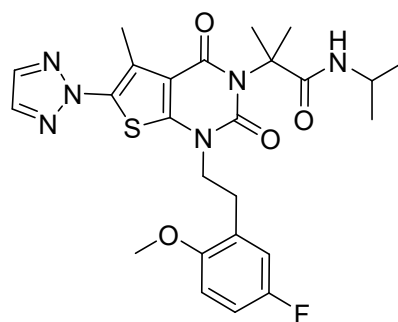
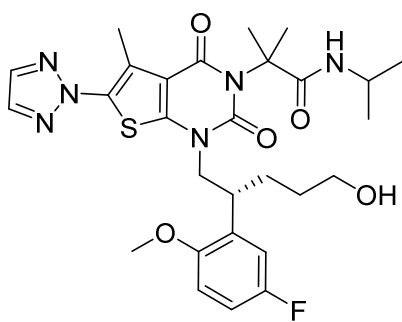
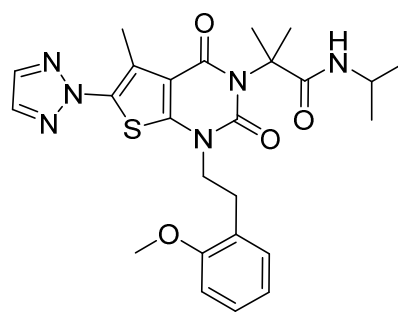


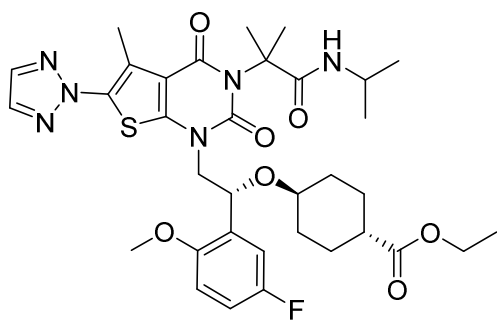
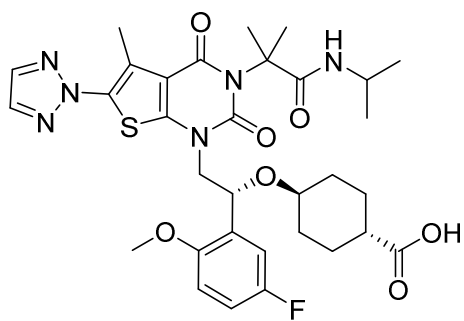
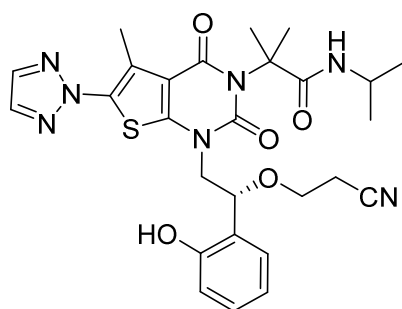
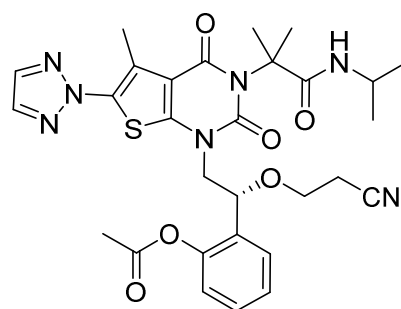
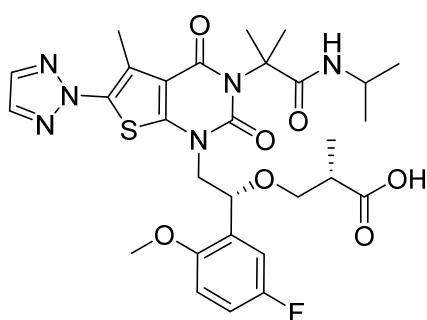
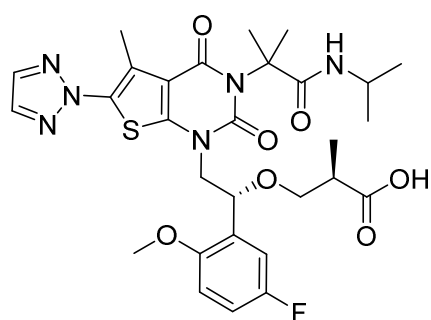
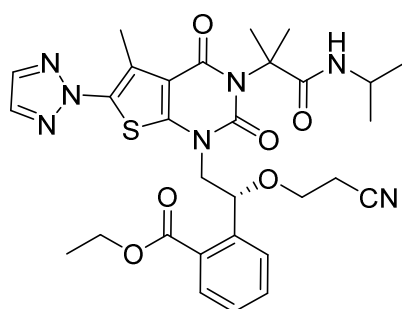
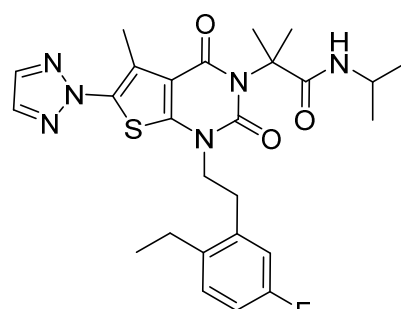
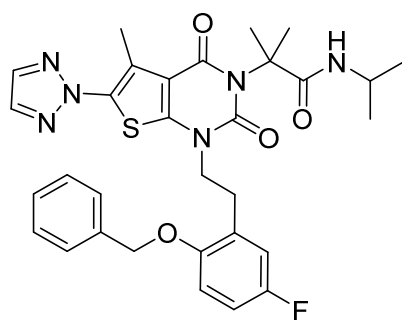
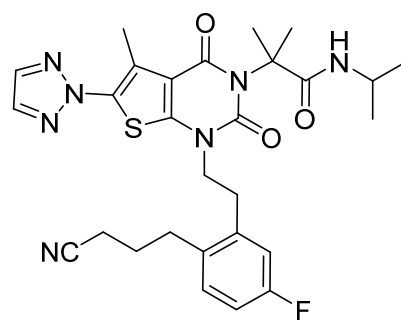
I-247

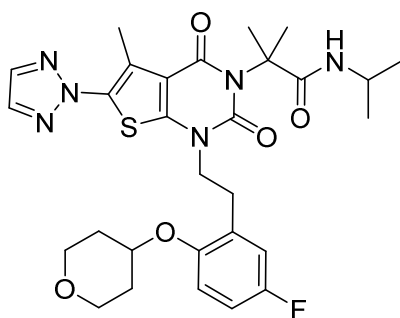
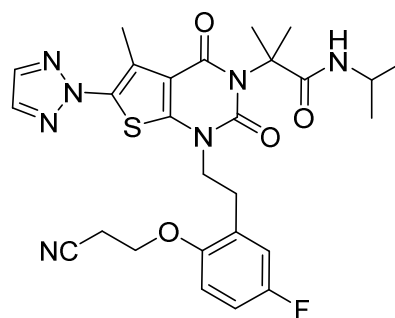
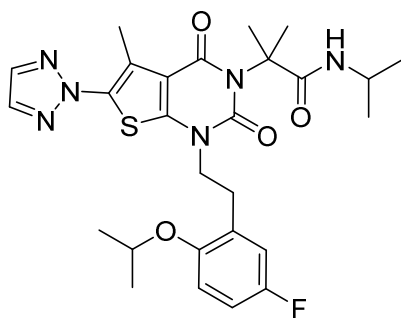


I-248

**I-249****I-250****I-251****I-252****I-253****I-254****I-255****I-256****I-257****I-258**

**I-259****I-260****I-261****I-262****I-263****I-264****I-265****I-266****I-267****I-268**

**I-269****I-270****I-271****I-272****I-273****I-274****I-275****I-276****I-277****I-278**

**I-279****I-280****I-281**

[00139] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece qualquer composto compound selecionado dentre aqueles apresentados na Tabela 1, acima ou um sal farmaceuticamente aceitável ou agricolamente aceitável dos mesmos.

[00140] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto conforme descrito acima, em que o composto está presente como um sal farmaceuticamente aceitável. Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um composto conforme descrito acima, em que o composto está presente como um sal agricolamente aceitável.

4. Métodos gerais para produção dos presentes compostos

[00141] Os compostos desta invenção podem ser preparados ou isolados em geral por métodos sintéticos e/ou semissintéticos conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica para compostos análogos e por métodos descritos em detalhes nos Exemplos, neste documento.

[00142] Nos Esquemas abaixo, se um grupo protetor (“PG”, *Protecting Group*) específico, grupo de saída (“LG”, *Leaving Group*) específico ou uma condição de transformação específica é apresentado, uma pessoa comumente versada na técnica reconhecerá que outros grupos protetores, outros grupos de

saída e outras condições de transformação são também adequados e são contemplados. Tais grupos e transformações são descritos em detalhes em *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms e Structure*, M. B. Smith e J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999 e *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade de cada um dos quais é incorporada neste documento como referência.

[00143] Como aqui usada a frase “grupo de saída” (LG) inclui, mas não se limita a, halogênios (por exemplo fluoreto, cloreto, brometo, iodeto), sulfonatos (por exemplo mesilato, tosilato, benzenossulfonato, brosilato, nosilato, triflato), diazônio e semelhantes.

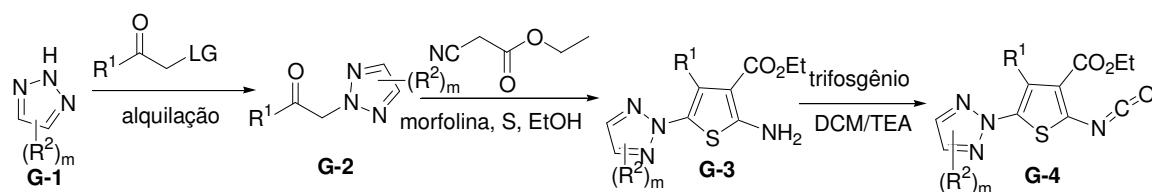
[00144] Como aqui usada, a frase “grupo protetor de oxigênio” inclui, por exemplo, grupos protetores de carbonila, grupos protetores de hidroxila, etc. Os grupos protetores de hidroxila são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes em *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade é incorporada neste documento como referência. Exemplos de grupos protetores de hidroxila adequados incluem, mas não se limitam a, ésteres, éteres alílicos, éteres silílicos, éteres alquílicos, éteres arilalquílicos e éteres alcoxialquílicos. Exemplos de tais ésteres incluem formiatos, acetatos, carbonatos e sulfonatos. Exemplos específicos de ésteres incluem formiato, benzoilformiato, 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 como de metila, de 9-fluorenilmetila, de etila, de 2,2,2-tricloroetila, de 2-(trimetilsilil)etila, de 2-(fenilsulfonil)etila, de vinila, de alila e de p-nitrobenzila. Exemplos de tais éteres silílicos incluem

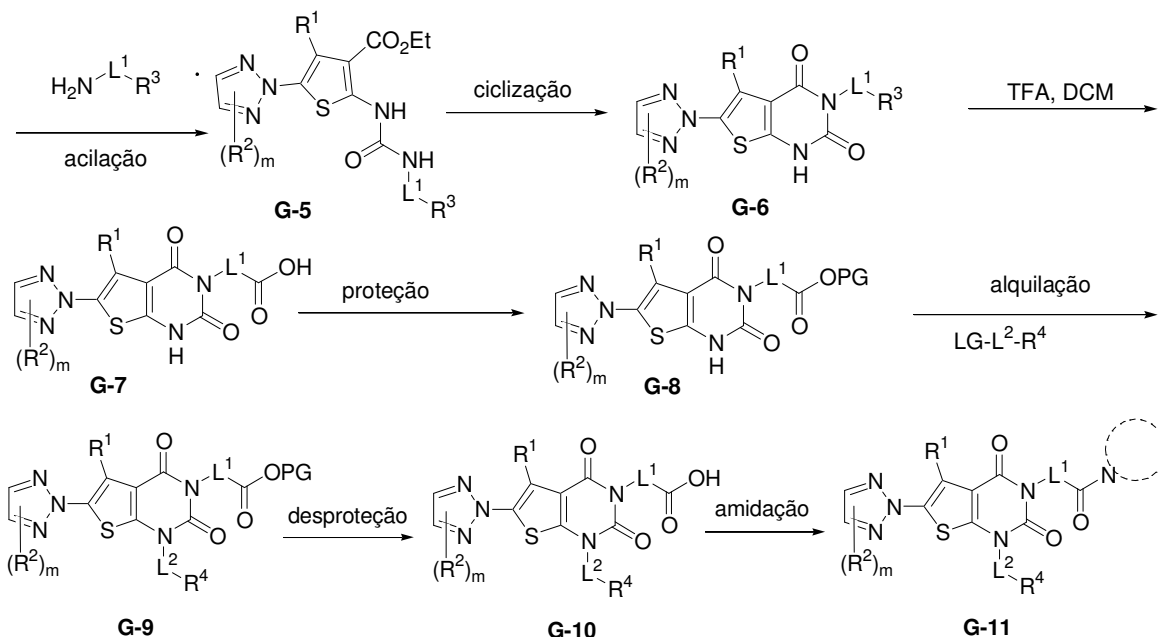
trimetilsilílico, trietilsilílico, *t*-butildimetilsilílico, *t*-butildifenilsilílico, triisopropilsilílico e outros éteres trialquilsilílicos. Éteres alquílicos incluem metílico, benzílico, *p*-metoxibenzílico, 3,4-dimetoxibenzílico, tritílico, *t*-butílico, alílico e aliloxycarbonílico ou derivados. Éteres alcóxialquílicos incluem acetais como éteres metoximetílico, metiltiometílico, (2-metoxietoxi)metílico, benziloximetílico, beta-(trimetilsilil)etoximetílico e tetra-hidropiranílico. Exemplos de éteres arilalquílicos incluem benzílico, *p*-metoxibenzílico (MPM), 3,4-dimetoxibenzílico, *O*-nitrobenzílico, *p*-nitrobenzílico, *p*-halobenzílico, 2,6-diclorobenzílico, *p*-cianobenzílico, 2-picolílico e 4-picolílico.

[00145] Grupos protetores de amino são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade é incorporada neste documento como referência. Grupos protetores de amino adequados incluem, mas não se limitam a, aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas e semelhantes. Exemplos de tais grupos incluem *t*-butiloxycarbonila (BOC), etiloxycarbonila, metiloxycarbonila, tricloroetiloxycarbonila, aliloxycarbonila (Alloc), benziloxycarbonila (CBZ), alila, ftalimida, benzila (Bn), fluorenilmetilcarbonila (Fmoc), formila, acetila, cloroacetila, dicloroacetila, tricloroacetila, fenilacetila, trifluoroacetila, benzoíla e semelhantes.

[00146] Em determinadas modalidades, os compostos da presente invenção de fórmula **I**, na qual X é -S-, são, em geral, preparados de acordo com o **Esquema I** apresentado abaixo:

Esquema I





[00147] No Esquema I acima, cada um dentre PG, LG, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , L^2 e m é conforme definido acima e abaixo e nas classes e subclasses conforme descritas neste documento.

[00148] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos para produção de compostos de fórmula **G-11** de acordo com as etapas apresentadas no Esquema I, acima. Em algumas modalidades, a primeira etapa compreende alquilação do 2-nitrogênio triazólico de um composto de fórmula **G-1**, formando, assim, um composto de fórmula **G-2**. Em algumas modalidades, o LG é haleto. Em algumas modalidades, o LG é cloreto.

[00149] Em algumas modalidades, a segunda etapa compreende a ciclocondensação de um composto de fórmula **G-2** com cianoacetato de etila, formando, assim, um composto de fórmula **G-3**.

[00150] Em algumas modalidades, a terceira etapa compreende a formação de um grupo isocianato a partir da amina de composto **G-3**, formando, assim, um composto de fórmula **G-3**, formando, assim, um composto de fórmula **G-4**. Em algumas modalidades, o agente de acilação é trifosgênio. Em algumas modalidades o reagente é carbonato de bistriclorometila.

[00151] Em algumas modalidades, a quarta etapa compreende acilação

de uma amina de fórmula $H_2N-L^1-R^3$ pelo composto de isocianato **G-4**, formando, assim, um composto de ureia de fórmula **G-5**. Em algumas modalidades, o PG é acetila. Em algumas modalidades, a desproteção é realizada mediante o uso de hidrazina. Em algumas modalidades, água é adicionada à mistura de reação. Em algumas modalidades, etanol é adicionado à mistura de reação.

[00152] Em algumas modalidades, a quinta etapa compreende ciclização intramolecular de composto de ureia **G-5** com um reagente, formando, assim, um composto de tienouracila de fórmula **G-6**. Em algumas modalidades, o reagente é hidreto de sódio. Em algumas modalidades, o reagente é *t*-butóxido de potássio.

[00153] Em algumas modalidades, a sexta etapa compreende colocar em contato **G-6** com um reagente, formando, assim, um composto de ácido carboxílico de fórmula **G-7**. Em algumas modalidades, o reagente é ácido trifluoroacético.

[00154] Em algumas modalidades, a sétima etapa compreende proteção do grupo ácido carboxílico um composto de fórmula **G-7**, formando, assim, um composto de fórmula **G-8**. Em algumas modalidades, o grupo protetor é um grupo protetor silila. Em algumas modalidades, o grupo protetor é TBDPS.

[00155] Em algumas modalidades, a oitava etapa compreende alquilação de um composto de fórmula **G-8** com um reagente de fórmula $LG-L^2-R^4$, formando, assim, um composto de fórmula **G-9**. Em algumas modalidades, o reagente é $HO-L^2-R^4$. Em algumas modalidades, a adição de L^2-R^4 é realizada pela reação de Mitsunobu. Em algumas modalidades, a reação de Mitsunobu é realizada pelo uso de azodicarboxilato de diisopropila e trifenilfosfina.

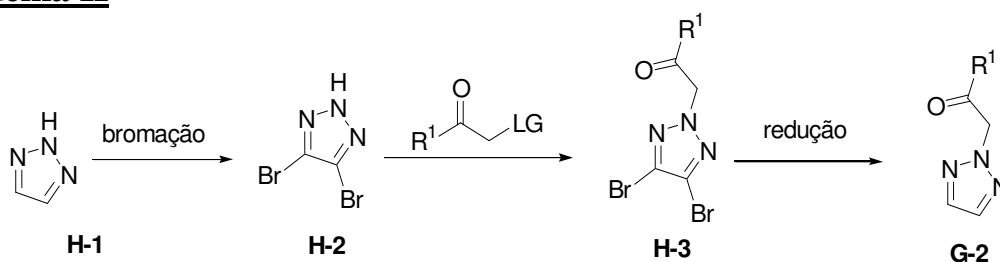
[00156] Em algumas modalidades, a nona etapa compreende a desproteção do grupo carboxila N-3 de um composto de fórmula **G-9** para

formar um composto de ácido carboxílico de fórmula **G-10**. Em determinadas modalidades, o reagente usado é um sal de fluoreto. Em algumas modalidades, o reagente utilizado é fluoreto de tetrabutilamônio.

[00157] Em algumas modalidades, a décima etapa compreende a amidação do grupo ácido carboxílico de um composto de fórmula **G-10** com uma amina, produzindo, assim, um composto de fórmula **G-11**. Em algumas modalidades, a amina é amônia. Em algumas modalidades, a amina é uma amina primária. Em algumas modalidades, a amina é uma amina secundária. Em algumas modalidades, a amina é um heterociclo. Em algumas modalidades, a amina é acíclica.

[00158] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma síntese alternativa para os blocos de construção triazólicos nos quais m é 0, útil na preparação dos compostos da presente invenção. Esta síntese alternativa fornece rendimentos melhorados do triazol N2-substituído de fórmula **G-2** desejado em relação ao triazol N1-substituído não desejado. A síntese alternativa de triazol é apresentada abaixo no **Esquema II**.

Esquema II



[00159] Em algumas modalidades, a primeira etapa compreende a desbromação de 1,2,3-triazol **H-1**, produzindo o 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol **H-2**. Em algumas modalidades, a bromação é realizada usando Br_2 . Em algumas modalidades, o solvente é água.

[00160] Em algumas modalidades, a segunda etapa compreende a alquilação do 2-nitrogênio de um composto de fórmula **H-2** por um composto da fórmula $R^1C(O)CH_2LG$, produzindo, assim, um composto de fórmula **H-3**.

Em algumas modalidades, LG é haleto. Em algumas modalidades, LG é cloreto. Em algumas modalidades, R¹ é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R¹ é metila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R¹ é metila. Em algumas modalidades, a alquilação é catalisada por base. Em algumas modalidades, a base é carbonato de potássio. Em algumas modalidades, o solvente é um solvente polar, aprótico. Em algumas modalidades, o solvente é N-metilpirrolidinona (NMP). Em algumas modalidades, a alquilação é conduzida abaixo da temperatura ambiente. Em algumas modalidades, a reação é conduzida a 0°C. Em algumas modalidades, o 2-alkylated triazol compreende mais que 80%, mais que 90% ou mais que 92% do produto produzido. Em algumas modalidades, o triazol 1-alkilano não desejado compreende menos que 20%, menos que 10% ou menos que 8% do produto produzido.

[00161] Em algumas modalidades, a terceira etapa compreende a hidro-halogenação redutiva de um composto de fórmula **H-3** para produzir um composto de fórmula **G-2**. Em algumas modalidades, a hidro-halogenação redutiva é realizada por hidrogenação catalítica. Em algumas modalidades, o catalisador é um catalisador de paládio. Em algumas modalidades, o catalisador é paládio sobre carbono. Em algumas modalidades, a fonte de hidrogênio para a redução é gás H₂. Em algumas modalidades, o solvente é tetra-hidrofurano. Em algumas modalidades, a reação inclui uma base. Em algumas modalidades, a base é trietilamina.

[00162] O composto **G-2** produzido pela síntese alternativa pode ser, então usado conforme descrito no **Esquema I** acima.

[00163] Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que vários grupos funcionais presentes nos compostos da invenção como grupos alifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldeídos, halogênios e nitrilas podem ser convertidos por técnicas bem conhecidas na técnica incluindo, mas não se limitando a, redução, oxidação, esterificação, hidrólise, oxidação

parcial, redução parcial, halogenação, desidratação, hidratação parcial e hidratação. Consulte por exemplo “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuja totalidade é incorporada neste documento como referência. Tais interconversões podem exigir uma ou mais dentre as técnicas supracitadas e determinados métodos para sintetizar os compostos da invenção são descritos abaixo na Exemplificação.

5. Usos, formulação e administração e composições farmacologicamente aceitáveis

[00164] De acordo com outra modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo um composto desta invenção ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou sal de éster do mesmo e um carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. A quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que é eficaz para inibir, de modo mensurável ACC, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em determinadas modalidades, a quantidade de composto nas composições desta invenção é tal que é eficaz para inibir, de modo mensurável, ACC, iem uma amostra biológica ou em um paciente. Em determinadas modalidades, uma composição desta invenção é formulado para administração a um paciente que necessita de tal composição. Em algumas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração oral a um paciente.

[00165] O termo “paciente”, como aqui usado, significa animal, preferencialmente um mamífero e com a máxima preferência um humano.

[00166] O termo “carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável” refere-se a um carreador, adjuvante ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Os carreadores, adjuvantes ou veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser usados nas composições desta invenção incluem, mas não se limitam a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas,

como albumina de soro humano, substâncias tamponantes como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos saturados vegetais, água, sais ou eletrólitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato dipotássico, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose, poli(glicol etilênico), carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno, poli(glicol etilênico) e lanolina.

[00167] 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 paciente recipiente, é capaz de fornecer, quer direta quer indiretamente, um composto desta invenção ou um resíduo ou metabólito inibitoriamente ativo do mesmo.

[00168] Como aqui usado, o termo “resíduo ou metabólito inibitoriamente ativo do mesmo” significa que um resíduo ou metabólito do mesmo é, também, um inibidor de ACC.

[00169] As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por aspensão para inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou via um reservatório implantado. O termo “parenteral”, como aqui usado, inclui técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana. Preferencialmente, as composições são administradas oral, intraperitoneal ou intravenosamente. Formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleosa. Estas suspensões podem ser formulados de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes e suspensores. A preparação injetável estéril pode ser, também, uma solução ou suspensão injetável estéril em um solvente ou diluente, não tóxico, parenteralmente

aceitável, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados encontram-se água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio suspensor.

[00170] Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, do mesmo modo os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem, outrossim, conter um dispersante ou diluente de álcool de cadeia longa, 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, como Tweens, Spans e outros agente emulsificadores ou agentes intensificadores de biodisponibilidade que são comumente utilizados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas farmaceuticamente aceitáveis ou de outras formas de dosagem, podem, também, ser usados para os propósitos de formulação.

[00171] As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser oralmente administradas sob qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, comprimidos, soluções ou suspensões aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os carreadores comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, são, também, tipicamente adicionados. Para administração oral sob uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são exigidas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes

emulsificadores e suspensores. Se desejados, determinados agentes adoçantes, flavorizantes ou colorantes podem, também, ser adicionados.

[00172] Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas sob a forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados pela mistura do agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido à temperatura ambiente mas líquido à temperatura retal e, portanto, fundir-se-á dentro do reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e poli(glicóis etilênicos).

[00173] As composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem, outrossim, ser administradas topicamente, de modo especial quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis pela aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele ou do trato intestinal inferior. Tais formulações tópicas são facilmente preparadas para cada uma destas áreas ou para cada um destes órgãos.

[00174] A aplicação tópica no trato intestinal inferior pode ser realizada por uma formulação de supositório retal (veja acima) ou por uma formulação de enema adequada. Emplastos topicamente transdérmicos podem, também, ser usados.

[00175] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas como uma pomada adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores. Os carreadores para administração tópica de compostos desta invenção incluem, mas não se limitam a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, glicol propilênico, composto de polioxietileno, composto polioxipropileno, cera emulsificadora e água. Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas como uma loção adequada ou um creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores

farmaceuticamente aceitáveis. Os carreadores adequados incluem, mas não se limitam a, óleo mineral, monoestearato de sódio, polissorbato 60, cera de ésteres cetílicos, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[00176] Para uso oftálmico, as composições farmaceuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril de pH ajustado, ou, preferencialmente, como soluções em solução salina isotônica, estéril de pH ajustado, quer com quer sem um conservante como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmaceuticamente aceitáveis podem ser formuladas como uma pomada como petrolato.

[00177] As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem, também, ser administradas por inalação ou aerossol nasal. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, utilizando álcool benzílico ou outros conservantes, promotores de absorção adequados para intensificação de biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes solubilizadores ou dispersantes convencionais.

[00178] Com a máxima preferência, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são formuladas para administração oral. Tais formulações podem ser administradas com ou sem alimento. Em algumas modalidades, as composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são administradas sem alimento. Em outras modalidades, composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são administradas com alimento.

[00179] A quantidade dos compostos da presente invenção que podem ser combinados com os materiais carreadores para produzir uma composição sob uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado, do modo de administração específico. Preferencialmente, as composições

fornecidas devem ser formuladas de modo que uma dosagem de entre 0,01 mg/kg de peso corporal e 100 mg/kg de peso corporal do inibidor possa ser administrada a um paciente recebendo estas composições.

[00180] Deve ser, também, entendido que uma dosagem específica e um regime de tratamento específico para um paciente específico dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico utilizado, da idade, do peso corporal, da saúde geral, do sexo, da dieta, do tempo de administração, da taxa de excreção, da combinação de fármacos e do julgamento do médico tratador e da severidade da doença específica sendo tratada. A quantidade de um composto da presente invenção na composição dependerá, outrossim, do composto específico na composição.

Usos de compostos e de composições dos mesmos

Usos farmacêuticos

[00181] Acetil-CoA-carboxilase (ACC) catalisa a carboxilação ATP-dependente de acetil-CoA para formar malonil-CoA. Esta reação, que processa-se em duas semirreações, uma reação com biotina-carboxilase (BC) e uma reação com carboxiltransferase (CT), é a primeira etapa cometida na biossíntese de ácidos graxos (FA *Fatty Acid*, FAs, *Fatty Acids*) e é a reação limitadora da velocidade nesta via. Além de sua função como um substrato na biossíntese de FA, malonil-CoA, o produto da reação catalisada por ACC, também desempenha uma função regulatória importante no controle da captação de FA mitocondrial mediante a inibição de carnitina-palmitoiltransferase I (CPT-I), a enzima catalisadora da primeira etapa cometida na oxidação de FA mitocondrial. Malonil-CoA, portanto, é um sinal metabólico-chave para o controle da produção e da utilização de FA em resposta às alterações dietárias e aos requisitos nutricionais alterados em animais, por exemplo durante exercício, e, portanto, desempenha uma função-chave no controle da mudança entre utilização de carboidrato e gordura em fígado e músculo esquelético [Harwood, 2005].

[00182] Em mamíferos, ACC existe como duas isozimas tecido-específicas, ACC1 que está presente em tecidos lipogênicos (de fígado, adiposo) e ACC2, que está presente em tecidos oxidativos (de fígado, coração, músculo esquelético). ACC1 e ACC2 são codificadas por genes separados, apresentam distribuições celulares diferentes e compartilham 75% de identidade de sequência de aminoácidos total, exceto em relação a uma extensão na terminação-N de ACC2 que direciona ACC2 para a membrana mitocondrial. ACC1, que não possui esta sequência direcionadora, está localizada no citoplasma. No coração e no músculo esquelético, que têm capacidade limitada para sintetizar ácidos graxos, a malonil-CoA, formada pela ACC2, funciona para regular a oxidação de FA. No fígado, a malonil-CoA, formada no citoplasma mediante as ações de ACC1, é utilizada para a síntese e o alongamento de FA resultando na formação de triglicerídeos e na produção de VLDL, enquanto que a malonil-CoA, formada na superfície mitocondrial pela ACC2, atua para regular a oxidação de FA [Tong e Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006]. Esta compartimentalização de malonil-CoA resulta de uma combinação de a proximidade na síntese [Abu-Elheiga *et al.*, PNAS (USA) 102: 12011, 2005] e a ação rápida de malonil-CoA-decarboxilase [Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.* 49:1517, 2006].

[00183] A inibição simultânea das atividades enzimáticas de ACC1 e de ACC2 oferece a capacidade para inibir *de novo* a produção de FA em tecidos lipogênicos (por exemplo de fígado & adiposo) enquanto que, ao mesmo tempo, a estimulação da oxidação de FA em tecidos oxidativos (por exemplo de fígado & músculo esquelético) oferece, portanto, uma modalidade atrativa para favoravelmente afetar, em uma maneira concertada, uma multiplicidade de fatores de risco cardiovasculares associados com obesidade, diabetes, resistência à insulina e a síndrome metabólica.

[00184] Várias linhas de evidência confirmam fortemente o conceito da inibição direta da atividade de ACC como um alvo terapêutico importante

para o tratamento de obesidade, diabetes, resistência à insulina e a síndrome metabólica.

[00185] Abu-Elheiga *et al.* [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10207-10212, 2003] demonstraram que camundongos nocauteados para ACC2 (isto é, com ACC2 inativada) apresentaram malonil-CoA reduzida em músculos esquelético e cardíaco, oxidação de FA aumentada em músculo, gordura hepática reduzida, gordura corporal total reduzida, proteína desacopladora 3 (UCP3, *Uncoupling Protein-3*) elevada em músculo esquelético, o que é indicativo de consumo de energia aumentado, peso corporal reduzido, FAs livres plasmáticos reduzidos, glicose plasmática reduzida e glicogênio tecidual reduzido e estão protegidos contra obesidade e diabetes induzidos por dieta.

[00186] Savage *et al.* [*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006], usando oligonucleotídeos antissenso ACC1 e ACC2, demonstraram estimulação de oxidação de FA em hepatócitos isolados de ratos e em ratos alimentados com dietas altas em gorduras, abaixamento de triglicerídeos hepáticos, melhorias na sensibilidade à insulina, reduções na produção de glicose hepática e aumentos em UCP1 mRNA em ratos alimentados com teores altos de gordura. Estes efeitos foram maiores quando as expressões de ambas ACC1 e ACC2 foram suprimidas do que quando quer a expressão de ACC1 quer a expressão de ACC2 foi suprimida sozinha.

[00187] Harwood *et al.* [*J. Biol. Chem.* 278: 37099, 2003] demonstraram que o inibidor não seletivo de isozima ACC, CP-640186, que igualmente inibe ACC1 e ACC2 (CI₅₀ = ~60 nM) isolado de rato, camundongo, macaco e humano, sem inibir quer piruvato-carboxilase quer propionil-CoA carboxilase, reduziu a síntese de FA, a secreção e a síntese de triglicerídeos em células Hep-G2 sem afetar a síntese de colesterol, reduziu a secreção de apoB sem afetar a secreção de apoA1. CP-640186 também estimulou a oxidação de FA em células C2C12 e em fatias musculares de rato

e aumentou a atividade de CPT-I em células Hep-G2. Em animais experimentais, CP-640186 reduziu intensamente a concentração de malonil-CoA em ambos tecidos lipogênicos e oxidativos tanto no estado alimentado quanto no estado jejuado, reduziu a síntese de FA em tecido adiposo e tecido hepático e aumentou a oxidação de FA corporal total. Em ratos alimentados com sacarose tratados com CP-640186 durante três semanas, CP-640186 reduziu, de modo dependente do tempo e da dose, os triglicerídeos de tecidos hepático, muscular e adiposo, reduziu o peso corporal devido à redução seletiva de gorduras sem a redução da massa magra corporal, reduziu os teores de leptina, reduziu a hiperinsulinemia produzida pela dieta com teor alto de sacarose sem alterar os teores plasmáticos de glicose e melhorou a sensibilidade à insulina.

[00188] Saha *et al.* [*Diabetes* 55:A288, 2006] demonstraram a estimulação de sensibilidade à insulina em tecido muscular de rato resistente à insulina, pelo CP-640186 dentro de 30 min da administração do composto e estudos de autoria de Furler *et al.* [*Diabetes* 55:A333, 2006] usaram análises com traçador dual para mostrar que o tratamento agudo (46 min) de ratos com CP-640186 estimulou a depuração de FA sem o decréscimo da depuração de glicose.

[00189] ACC é a enzima limitadora da velocidade na síntese de ácidos graxos e seu produto, malonil-CoA, serve como um regulador importante da oxidação de ácidos graxos. Consequentemente, os inibidores de ACC tanto reduzem a síntese *de novo* de lipídios quanto promovem a oxidação de gordura existente. Este efeito dual sobre o metabolismo lipídico levanta a possibilidade de que os inibidores de ACC serão substancialmente mais eficazes na redução do excesso de gordura do que de outros mecanismos. Além disso, os inibidores de ACC influenciarão a sensibilidade à insulina, os triglicerídeos plásmicos e teciduais e a glicose plásmica de jejum como uma consequência da redução da massa de gordura específica para tecido e

corporal total sem a necessidade de polifármacos.

[00190] Os inibidores de ACC necessitam apenas acessarem o fígado e o músculo no compartimento periférico. A evitação do SNC solucionará muitos efeitos colaterais associados com os programas de obesidade de estágio tardio que se direcionam para os receptores do SNC. Presume-se, também, que os inibidores de ACC têm perfis de segurança superiores aos agentes contra doença metabólica existentes. Por exemplo, é improvável que um inibidor de ACC cause, inesperadamente, a hipoglicemia ameaçadora da vida, como é frequente com os miméticos de insulina, os secretagogos de insulina e os inibidores da degradação de insulina. Também, visto que os inibidores de ACC reduzirão a massa de gordura corporal total, serão superiores às glitazonas que aumentam a massa de gordura corporal total como parte do mecanismo de ação delas.

[00191] Um agente de ação periférica que causa perda de peso significativa e melhora os outros produtos finais metabólicos encaixa-se bem dentro dos requisitos da “US FDA” para aprovação de um novo agente contra obesidade. Entretanto, se uma aprovação para agentes contra obesidade continua a ser desafiadora em 5 a 7 anos, os inibidores de ACC poderiam ser aprovados para hiperlipidemia combinada familiar e esteato-hepatite não alcoólica (NASH *Non-Alcoholic Steatohepatitis*). Atualmente não há inibidores de ACC comercializados, de modo que um inibidor de ACC não seletivo para isozima, representaria terapia de primeira classe para o tratamento de obesidade e de síndrome metabólica.

[00192] A atividade de um composto fornecido como um inibidor ACC ou o tratamento de obesidade ou de síndrome metabólica, pode ser ensaiado *in vitro* ou *in vivo*. Uma avaliação *in vivo* da eficácia dos compostos da invenção pode ser realizada usando um modelo animal de obesidade ou síndrome metabólica, por exemplo, um modelo com roedor ou primata. Os ensaios à base de células podem ser realizados usando, por exemplo, uma

linhagem celular de um tecido que expressa ACC. Além disso, ensaios bioquímicos ou baseados em mecanismo, por exemplo, ensaios de transcrição utilizando uma proteína purificada, transferência de Northern (*Northern blot*), RT-PCR, etc., podem ser realizados. Os ensaios *in vitro* incluem ensaios que determinam a morfologia celular, a expressão de proteína, e/ou a citotoxicidade, a atividade inibitória de enzima, e/ou as consequências funcionais subsequentes do tratamento de células com os compostos da invenção. Ensaios *in vitro* alternativos quantificam a capacidade do inibidor para se ligar às moléculas de proteína ou de ácido nucleico dentro da célula. A ligação do inibidor pode ser medida por radiorrotulação do inibidor antes da ligação, isolamento do complexo de inibidor/molécula-alvo e determinação da quantidade de radiorrótulo ligado. Alternativamente, a ligação do inibidor pode ser determinada pela condução de um experimento de competição no qual inibidores novos são incubados com proteínas purificadas ou ácidos nucleicos purificados ligadas(os) aos radioligantes conhecidos. As condições detalhadas para o ensaio de um composto utilizado nesta invenção como um inibidor de ACC são apresentadas nos Exemplos abaixo. Os ensaios supracitados são exemplificadores e não pretendem limitar o escopo da invenção. O médico versado pode reconhecer que modificações podem ser feitas nos ensaios convencionais para o desenvolvimento de ensaios equivalentes que obtêm o mesmo resultado.

[00193] Como aqui usados, os termos “tratamento”, “tratar” e “tratando” referem-se a reverter, aliviar, retardar o início de ou inibir o progresso de uma doença ou de um distúrbio ou de um ou mais sintomas da mesma (do mesmo), conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após um ou mais sintomas terem se desenvolvido. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início dos sintomas (por exemplo, considerando

uma história de sintomas e/ou considerando fatores genéticos ou outros fatores de suscetibilidade). O tratamento pode, também, ser continuado após os sintomas terem sido solucionados, por exemplo para prevenir ou retardar a recorrência deles.

[00194] Um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um distúrbio metabólico ou de uma condição metabólica, um câncer, uma infecção bacteriana, uma infecção fúngica, uma infecção parasitária (por exemplo malária), um distúrbio autoimune, um distúrbio neurodegenerativo ou neurológico, esquizofrenia, distúrbio relacionado ao osso, doença hepática ou um distúrbio cardíaco.

[00195] Um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma doença associada com 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).

[00196] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um distúrbio metabólico, uma doença metabólica ou uma condição metabólica. Em algumas modalidades, o distúrbio metabólico é obesidade, síndrome metabólica, diabetes ou distúrbios relacionados ao diabetes incluindo diabetes Tipo 1 (diabetes melito dependente de insulina, IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) e diabetes Tipo 2 (diabetes melito independente de insulina, NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), tolerância à glicose comprometida, resistência à insulina, hiperglicemia, complicações diabéticas, incluindo, mas não se limitando a,

aterosclerose, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, nefropatia, hipertensão, neuropatia e nefropatia; comorbidades de obesidade incluindo, mas não se limitando 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 metabólico, a doença metabólica ou a condição metabólica é esteatose hepática não alcoólica ou resistência hepática à insulina.

[00197] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio metabólico, de uma doença metabólica ou de uma condição metabólica, compreendendo administrar um composto da invenção juntamente com um ou mais agentes farmacêuticos. Os 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 abaixadores de lipídios e agentes anti-hipertensivos.

[00198] Os agentes abaixadores de lipídios adequados que podem ser usados juntamente com um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida incluem, mas não se limitam a, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de HMG-CoA-redutase, inibidores de HMG-CoA-sintase, inibidores da absorção de colesterol, inibidores de acil-coenzima-A-colesterol-acil-transferase (ACAT), inibidores de CETP, inibidores de esqualeno-sintetase, agonistas de PPAR-alfa, moduladores de receptor FXR, moduladores de receptor LXR, inibidores da síntese de lipoproteína, inibidores do sistema de renina-angiotensina, agonistas parciais de PPAR-delta, inibidores da reabsorção de ácido biliar, agonistas de PPAR-gama, inibidores da síntese de triglicerídeos, inibidores do transporte de triglicerídeos microsossomais, moduladores de transcrição, inibidores de esqualeno-epoxidase, indutores de receptor de lipoproteína de densidade

baixa, inibidores da agregação plaquetária, inibidores de 5-LO ou FLAP, niacina e cromo ligado à niacina.

[00199] Os agentes anti-hipertensivos adequados que podem ser usados juntamente com um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida incluem, mas não se limitam a, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE, *Angiotensin Converting Enzyme*), inibidores de endopeptidase neutra, antagonistas de endotelina, vasodiladores, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueadores alfa/beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-1, agonistas alfa-2, inibidores de aldosterona, inibidores de receptor mineralocorticoide, inibidores de renina e agentes de ligação à angiopoietina 2.

[00200] Os agentes antidiabéticos adequados que podem ser usados juntamente com um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida incluem, mas não se limitam a, outros inibidores de acetil-CoA-carboxilase (ACC), inibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inibidores de DGAT-2, inibidores de monoacilglicerol-O-aciltransferase, inibidores de PDE-10, ativadores de AMPK, sulfonilureias (por exemplo aceto-hexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inibidores de alfa-amilase (por exemplo tendamistate, treastatin, AL-3688), inibidores de alfa-glicosídeo-hidrolase (por exemplo acarbose), inibidores de alfa-glicosidase (por exemplo adiposina, camiglibose, emiglitato, miglitol, voglibose, pradimicina-Q, sarbostatina), agonistas de PPAR-gama (por exemplo balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de 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 (trodesquemina, extrato de hyrtiosal), inibidores de SIRT-1 (por exemplo resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inibidores de DPP-IV (por exemplo sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos de insulina, inibidores da oxidação de ácidos graxos, antagonistas A2, inibidores de JNK, ativadores de glicocinase (por exemplo TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inibidores de glicogênio-fosforilase (por exemplo GSK1362885), agonistas de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores de receptor de glucagon, moduladores de GPR119 (por exemplo MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas de receptor TGR5 (GPBAR1) (por exemplo INT777), agonistas de GPR40 (por exemplo TAK-875), agonistas de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico (HM74A), inibidores de SGLT1 (por exemplo GSK1614235), inibidores da enzima carnitina-palmitoil-transferase, inibidores de frutose-1,6-difosfatase, inibidores de aldose-redutase, inibidores de receptor mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2, inibidores de CCR5, inibidores de PKC (por exemplo PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gama), inibidores de ácido-graxo-sintetase, inibidores de serina-palmitoil-transferase, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, moduladores de Kv1.3, inibidores de proteína 4 de ligação ao retinol, moduladores de receptor de glicocorticoide, inibidores de receptores 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.

[00201] Os agentes antiobesidade adequados incluem, mas não se limitam a, inibidores de 11-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase-1, inibidores de estearoil-CoA-dessaturase (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inibidores da recaptação de monoamina (por exemplo sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de receptor beta-3-adrenérgico, agonistas de receptor de dopamina (por exemplo bromocriptina), hormônio estimulante de melanócito e análogos do mesmo, agonistas de 5-HT_{2C} (por exemplo lorcaserina / Belviq), antagonistas de hormônio concentrador de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inibidores de lipase (por exemplo tetra-hidrolipstatina / Orlistate), agentes anoréticos (por exemplo agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (por exemplo velneperite), PYY₃₋₃₆ (e análogos do mesmo), moduladores de BRS3, agonistas mistos de receptor opioide, agentes tiromiméticos, desidroepiandrosterona, antagonistas ou agonistas de glicocorticoide, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, fatores neurotróficos ciliares (por exemplo Axokine), inibidores de proteína cutia-relacionada (AGRP, *Agouti-Related Protein*) humana, agonistas inversos ou antagonistas de H3, agonistas de neuromedina U, inibidores de MTP/ApoB (por exemplo inibidores seletivos intestinais de MTP como dirilotapida, JTT130, Usistapida, SLX4090), inibidores de MetAp2 (por exemplo ZGN-433), agentes com atividade modulatória mista em dois ou mais receptores de glucagon, GIP e GLP1 (por exemplo MAR-701, ZP2929), inibidor da recaptação de norepinefrina, antagonistas opioides (por exemplo naltrexona), agonistas inversos ou antagonistas de receptor CB1, antagonistas ou agonistas de grelina, oxintomodulina e análogos da mesma, inibidores da captação de monoamina (por exemplo tesofensina) e agentes de combinação (por exemplo bupropion + zonisamida (Empatic), prantilinda + metreleptina, bupropion + naltrexona (Contrave), fentermina + topiramato (Qsymia)).

[00202] Em algumas modalidades, os agentes antiobesidade usados em

combinação com um composto fornecido ou uma composição do mesmo fornecida são selecionados dentre inibidores seletivos intestinais de MTP (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), PYY₃₋₃₆ (incluindo análogos e análogos PEGuilados do mesmo), antagonistas opioides (por exemplo naltrexona), oleoilestrona, obinepitida, pranlintida, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistate, AOD-9604 e sibutramina.

[00203] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma doença associada a LKB1 ou Kras. Em algumas modalidades, a doença associada a LKB1 ou Kras é selecionada dentre carcinoma hepatocelular, cânceres causados por mutação em LKB1, cânceres causados por perda de heterozigossidade (LOH, *Loss Of Heterozygosity*) de LKB1, cânceres causados por mutação em Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, *Peutz-Jeghers Syndrome*), doença de Cowden (CD, *Cowden's Disease*) e esclerose tuberosa (TS, *Tuberous Sclerosis*) (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 de pulmão positivo para Kras/deficiente em LKB1.

[00204] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um câncer ou inibir o crescimento de células cancerosas 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).

[00205] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um melanoma. Em algumas modalidades, o melanoma é um possuindo uma via MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) ativada (Petti *et al.* “AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway”, *Melanoma Research* (2012) 22, 341-350).

[00206] Um composto fornecido encontra utilidade especial em câncer de mama triplo negativo, porque a proteína supressora de tumor BRCA1 liga-se à e estabiliza a forma inativa de ACC, suprarregulando, assim, a síntese *de novo* de lipídios, resultando em 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.

[00207] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de

administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um lipossarcoma. Tem sido mostrado que lipossarcomas dependem da síntese *de novo* de ácidos graxos de cadeia longa para crescimento e inibição de ACC por sorafeno A inibiu lipogênese e, também, 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).

[00208] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma doença do fígado. Em algumas modalidades, a doença de fígado é selecionada dentre 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.

[00209] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma infecção bacteriana ou inibir o crescimento de bactérias.

[00210] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade 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).

[00211] Em algumas modalidades, um composto fornecido inibe uma

ou mais espécies de fungos em uma MIC de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos uma dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos uma dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 1 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos duas dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos duas dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 1 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe cada uma dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe cada uma dentre *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração de 1 µg/mL

[00212] Em algumas modalidades, um composto fornecido inibe pelo menos uma dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto fornecido inibe pelo menos uma dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 1 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos duas dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos duas dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia*

maydis, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 1 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos três dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 2 µg/mL ou menos. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção inibe pelo menos três dentre *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* e *Septoria* em uma concentração de 1 µg/mL ou menos.

[00213] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma infecção bacteriana (Tong, L. *et al. J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488).

[00214] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma infecção viral (Munger *et al. Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186). Em algumas modalidades, a infecção viral é Hepatite C.

[00215] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma doença neurológica (Henderson *et al. Neurotherapeutics* (2008) 5, 470 a 480; Costantini *et al. Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano *et al. Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410 a 419).

[00216] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma

composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de uma infecção parasitária ou inibir o crescimento de parasita (por exemplo malária e toxoplasmose: 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).

[00217] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser administrado(a) usando qualquer quantidade e qualquer rota de administração eficaz para tratar ou minorar a severidade de um distúrbio cardíaco. Em algumas modalidades, o distúrbio cardíaco é hipertrofia cardíaca. Em algumas modalidades o distúrbio cardíaco é tratado ou sua severidade é minorada pelo mecanismo cardioprotetor resultante da oxidação aumentada 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).

[00218] Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida, de acordo com o método da presente invenção, pode ser usado(a) como herbicidas. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir o crescimento ou a viabilidade de plantas compreendendo tratar as plantas com os compostos da presente invenção. Em algumas modalidades da presente invenção, um composto fornecido ou uma composição fornecida pode ser usado(a) para inibir o crescimento ou a viabilidade de plantas pela inibição de ACC. Em algumas modalidades, o método da presente invenção compreende usar um composto

fornecido ou uma composição fornecida para inibir a produção de ácidos graxos em plantas ou para aumentar a oxidação de ácidos graxos em plantas.

[00219] A quantidade exata requerida variará de sujeito para sujeito, dependendo da espécie, da idade e da condição geral do sujeito, da severidade da infecção, do agente específico, de seu modo de administração e semelhantes. Um composto fornecido ou uma composição fornecida da invenção é preferencialmente formulado(a) em forma de dosagem unitária para facilitar a administração e a uniformidade da dosagem. A expressão “forma de dosagem unitária”, como aqui usada, refere-se a um unidade fisicamente separada de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Entretanto, será entendido, que o uso diário total de um composto fornecido ou de uma composição fornecida da presente invenção será decidido pelo médico atendente dentro do escopo do julgamento médico confiável. O nível de dose eficaz específico para qualquer paciente ou organismo específico dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico utilizado; a composição específica utilizada; a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta do paciente; o tempo de administração e a taxa de excreção do composto específico utilizado; a duração do tratamento; os fármacos usados em combinação ou simultaneamente com o composto específico utilizado e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00220] Uma composição farmacologicamente aceitável desta invenção pode ser administrada a humanos e a outros animais oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, pomadas ou gotas), bucalmente, como uma aspersão oral ou nasal ou semelhantes, dependendo da severidade da infecção sendo tratada. Em determinadas modalidades, um composto fornecido da invenção pode ser administrado oral ou parenteralmente em níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferencialmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de

peso corporal do sujeito por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[00221] Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não se limitam a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Adicionalmente aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizadores e emulsificadores como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, glicol propilênico, glicol 1,3-butilênico, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodoeiro, de amendoim, de milho, de germe de trigo, de oliva, de rícino e de gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, poli(glicóis etilênicos e ésteres de ácidos graxos - sorbitano e misturas dos mesmos. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem, também, incluir adjuvantes como agentes umectantes, agentes emulsificadores e suspensores, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes.

[00222] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas estéreis injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes suspensores adequados. A preparação estéril injetável pode ser, outrossim, uma solução, suspensão ou emulsão estéril injetável em um solvente ou diluente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer, solução isotônica de cloreto de sódio e de acordo com U.S.P. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio suspensor. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Adicionalmente, ácidos graxos como ácido oleico são usados na

preparação de injetáveis.

[00223] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactéria ou pela incorporação de agentes esterilizantes sob a forma de composição sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersadas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

[00224] Com o propósito de prolongar o efeito de um composto fornecido, é, com frequência, desejável permitir a absorção de um composto de uma injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de um material cristalino ou amorfo com solubilidade muito baixa em água. A taxa de absorção do composto, então, depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, absorção retardada de uma forma do composto parenteralmente administrada é realizada pela dissolução ou suspensão de um composto em um veículo oleoso. Formas “depot” (depósito) injetáveis são preparadas pela formação de matrizes de microcápsula de um composto em polímeros biodegradáveis como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão entre composto e polímero e da natureza do polímero específico utilizado, a taxa de liberação do composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações “depot” (depósito) injetáveis são também preparadas pelo aprisionamento de um composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

[00225] Composições para administração retal ou vaginal são preferencialmente supositórios que podem ser preparados por mistura dos compostos desta invenção com excipientes ou carreadores não irritantes adequados como manteiga de cacau, poli(glicol etilênico) ou uma cera para supositório que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e, portanto, fundem-se dentro do reto ou da cavidade

vaginal e liberam o composto ativo.

[00226] 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, farmacologicamente aceitável, como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) umectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardadores de solubilização como parafina, f) aceleradores de absorção como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes como caulim e argila bentonítica e i) lubrificantes como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, poli(glicóis etilênicos) sólidos, laurilsulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode, também, compreender agentes tamponantes.

[00227] Composições sólidas de um tipo similar podem ser, também, utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e dura cheias usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite, e, também, poli(glicóis etilênicos) de peso molecular alto e semelhantes. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Podem conter, opcionalmente, agentes opacificadores e podem ser, outrossim, de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, em uma maneira retardada. Exemplos de composições de

embutimento que podem ser usadas incluem ceras e substâncias poliméricas. Composições sólidas de um tipo similar podem ser, também, utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina dura e mole cheias usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite, e, outrossim, poli(glicóis etilênicos) de peso molecular alto e semelhantes.

[00228] Um composto fornecido pode estar também sob forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme citados acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas como revestimentos entéricos, revestimentos que controlam a liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem compreender, também, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes para formação de comprimidos e outros agentes auxiliares para formação de comprimidos como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem compreender, também, agentes tamponantes. Podem conter, opcionalmente, agentes opacificadores e podem ser, outrossim, de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, em uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem ceras e substâncias poliméricas.

[00229] Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, aspersões, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou agentes tamponantes necessários,

conforme possam ser requeridos. Formulação oftálmica, gotas para ouvidos, gotas para olhos são, também, contempladas como estando dentro do escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastos transdérmicos, que têm a vantagem adicional de fornecerem liberação controlada de um composto para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas pela dissolução ou dispensação do composto no meio apropriado. Intensificadores de absorção podem ser, também, usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada quer pelo fornecimento de uma membrana controladora de taxa quer pela dispersão do composto em um gel ou uma matriz polimérica.

[00230] De acordo com uma modalidade, a invenção refere-se a um método de inibição de ACC em uma amostra biológica compreendendo a etapa de colocar em contato a dita amostra biológica com um composto fornecido ou com uma composição fornecida compreendendo o dito composto.

[00231] Em determinadas modalidades, a invenção refere-se a um método de modulação dos níveis de ácidos graxos em uma amostra biológica compreendendo a etapa de colocar em contato a dita amostra biológica com um composto fornecido ou com uma composição fornecida compreendendo o dito composto.

[00232] O termo “amostra biológica”, como aqui usado, inclui, sem limitação, culturas celulares ou extratos das mesmas; material biopsiado obtido de um mamífero ou extratos do mesmo; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

[00233] A inibição de enzimas em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos que são conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Exemplos de tais propósitos incluem, mas não se limitam a, ensaios biológicos, estudos de expressão gênica e identificação de alvo biológico.

[00234] Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método

de inibição de ACC em um paciente compreendendo a etapa de administrar ao dito paciente um composto fornecido ou uma composição compreendendo o dito composto.

[00235] De acordo com outra modalidade, a invenção refere-se a um método de inibição da produção de ácidos graxos, estimulação da oxidação de ácidos graxos ou ambas, em um paciente, compreendendo a etapa de administrar ao dito paciente um composto fornecido ou uma composição compreendendo o dito composto. De acordo com determinadas modalidades, a invenção refere-se a um método de inibição da produção de ácidos graxos, estimulação da oxidação de ácidos graxos ou ambas, em um paciente, resultando no decréscimo de obesidade ou no alívio de sintomas de síndrome metabólica, compreendendo a etapa de administrar ao dito paciente um composto fornecido ou uma composição compreendendo o dito composto. Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para tratamento de um distúrbio mediado por ACC, em um paciente que necessita do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao dito paciente um composto fornecido ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo. Tais distúrbios são descritos em detalhes neste documento.

[00236] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser usado(a) em um método de tratamento de obesidade ou de outro distúrbio metabólico. Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser usado(a) para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico em um mamífero. Em determinadas modalidades, o mamífero é um paciente humano. Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser usado(a) para tratar obesidade ou outro distúrbio metabólico em um paciente humano.

[00237] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de obesidade ou de outro distúrbio metabólico,

compreendendo administrar um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo a um paciente com obesidade ou um outro distúrbio metabólico. Em determinadas modalidades, o método de tratamento de obesidade ou de outro distúrbio metabólico compreende administrar um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo a um mamífero. Em determinadas modalidades, o mamífero é um humano. Em algumas modalidades, o distúrbio metabólico é dislipidemia ou hiperlipidemia. Em algumas modalidades, a obesidade é um sintoma de 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 se limitando a, insulina, sulfonilureias, tiazolidinadionas, antipsicóticos, antidepressivos, esteroides, anticonvulsivos (incluindo fenitoína e valproato), pizotifeno ou contraceptivos hormonais.

[00238] Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de câncer ou de outro distúrbio proliferativo, compreendendo administrar um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo a um paciente com câncer ou outro distúrbio proliferativo. Em determinadas modalidades, o método de tratamento de câncer ou de outro distúrbio proliferativo compreende administrar um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo a um mamífero. Em determinadas modalidades, o mamífero é um humano.

[00239] Como aqui usados, os termos “inibição de câncer” e “inibição de proliferação de células cancerosas” referem-se à inibição do crescimento, da divisão, da maturação ou da viabilidade de células cancerosas, e/ou a causação da morte de células cancerosas, individualmente ou em agregado com outras células cancerosas, por citotoxicidade, depleção de nutrientes ou a indução de apoptose.

[00240] Exemplos de tecidos contendo células cancerosas cuja proliferação é inibida por um composto fornecido ou por uma composição

fornecida do mesmo, descrito(a) neste documento e contra as quais os métodos, descritos neste documento, são úteis, incluem, mas não se limitam a, mama, próstata, cérebro, sangue, medula óssea, fígado, pâncreas, pele, rim, cólon, ovário, pulmão, testículo, pênis, tireoide, paratireoide, glândula pituitária, timo, retina, úvea, conjuntiva, baço, cabeça, pescoço, traqueia, vesícula biliar, reto, glândula salivar, glândula adrenal, garganta, esôfago, linfonodos, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, músculo, coração e estômago.

[00241] Em algumas modalidades, o câncer tratado por um composto fornecido ou por uma composição fornecida do mesmo e um melanoma, lipossarcoma, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, leucemia, câncer de rim, câncer esofágico, câncer de cérebro, linfoma ou câncer de cólon. Em determinadas modalidades, o câncer é um linfoma de efusão primária (PEL, *Primary Effusion Lymphoma*). Em determinadas modalidades preferidas, o câncer a ser tratado por um composto fornecido ou por uma composição fornecida do mesmo é um possuindo uma via MAPK ativada. Em algumas modalidades, o câncer possuindo uma via MAPK ativada é um melanoma. Em determinadas modalidades preferidas, o câncer tratado por um composto fornecido ou por uma composição fornecida do mesmo é um associado com a mutação de BRCA1. Em uma modalidade especialmente preferida, o câncer tratado por um composto fornecido ou por uma composição fornecida do mesmo é um câncer de mama triplo negativo.

[00242] Em determinadas modalidades, as doenças que podem ser tratadas por um composto fornecido ou por uma composição fornecida do mesmo são distúrbios neurológicos. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico é Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, epilepsia, isquemia, Comprometimento da Memória Associado com a Idade, Comprometimento Cognitivo Leve, ataxia de Friedreich, epilepsia por deficiência de GLUT1, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mendenhall,

demência causada por Enxerto de Desvio Arterial Coronariano, perda de memória induzida por anestesia, esclerose lateral amiotrófica, glioma ou Doença de Huntington.

[00243] Em determinadas modalidades, a doença que pode ser tratada por um composto fornecido ou uma composição fornecida 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.

[00244] Dependendo da condição específica ou da doença específica, a ser tratada, agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar aquela condição, podem ser administrados em combinação com um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo. Como aqui usados, os agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença específica ou uma condição específica, são conhecidos como “apropriados para a doença ou a condição, sendo tratada”.

[00245] Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é administrado(a) em combinação com um ou mais agentes antifúngicos (antimicóticos) adicionais para o tratamento de uma infecção fúngica. Em algumas modalidades, os um ou mais agentes antifúngicos (antimicóticos) adicionais são selecionados dentre agentes antifúngicos poliênicos (incluindo, mas não se limitando a, anfotericina B (como desoxicolato de anfotericina B, complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B lipossomal), candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina e rimocidina), agentes antifúngicos à base de azol (incluindo, mas não se limitando a, abafungina, albaconazol, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, efinaconazol, epoxiconazol, fenticonazol, fluconazol,

isavuconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol e voriconazol), alilaminas (incluindo, mas não se limitando a, amorolfina, butenafina, naftifina e terbinafina), equinocandinas (incluindo, mas não se limitando a, anidulafungina, caspofungina e micafungina), ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilênico e cristal violeta.

[00246] Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é administrado(a) em combinação com outro inibidor de ACC ou agente antiobesidade. Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é administrado(a) em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Tais agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam a, agentes como orlistate (Xenical), estimulantes do SNC, Qsymia ou Belviq.

[00247] Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição do mesmo é administrado(a) em combinação com outro agente anticâncer, citotoxina ou agente quimioterapêutico, a um paciente que necessita do(a) mesm(a).

[00248] Em determinadas modalidades, os agentes anticâncer ou quimioterapêuticos usados em combinação com um composto fornecido ou com uma composição fornecida do mesmo incluem, mas não se limitam a, metformina, fenformina, buformina, imatinibe, nilotinibe, gefitinibe, sunitinibe, carfilzomibe, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracil, gencitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etoposídeo, teniposídeo, tafluposídeo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, ansacrina, actinomicina, doxorubicina,

daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalana, bussulfano, capecitabina, pemetrexede, epotilonas, Ácido 13-cis-Retinoico, 2-CdA, 2-Clorodesoxiadenosina, 5-Azacidina, 5-Fluorouracil, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxane, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alentuzumabe, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, Ácido todo-transretinoico, Alfa-Interferon, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido Arsênico, Arzerra™, Asparaginase, ATRA, Avastin®, Azacidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumabe, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomibe, Bussulfano, Busulfex®, C225, Leucovorina Cálcica, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatina, Carmustina, Bolacha de Carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximabe, Clorambucil, Fator Citrovorio, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytosan®, Dacarbazina, Dacogeno, Dactinomicina, Darbepoetina-Alfa, Dasatinibe, Daunomicina, Cloridrato de Daunorrubicina, Daunorrubicina Lipossomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Acetato de Dexametasona, Fosfato Sódico de Dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicina, Doxorubicina Lipossomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcynt®, Epirubicina, Epoetina-Alfa, Erbitux, Erlotinibe, Erwinia L-asparaginase, Estramustina, Etyol, Etopophos®, Etoposídeo, Fosfato de Etoposídeo, Eulexin®, Everolimo, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina,

Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracil, Fluorouracil (creme),
 Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folínico, FUDR®, Fulvestranto, G-CSF,
 Gefitinibe, Gencitabina, Gentuzumabe, ozogamicina, Gemzar Gleevec™,
 Gliadel® Wafer, GM-CSF, Goserelina, Fator Estimulante de Colônia de
 Granulócito, Fator Estimulante de Colônia de Granulócito-Macrófago,
 Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM,
 Hycamtin®, Hydrea®, Hidrocort Acetate®, Hidrocortisona, Fosfato Sódico
 de Hidrocortisona, Succinato Sódico de Hidrocortisona, Fosfato de
 Hidrocortona, Hidroxiureia, Ibritumomabe, Ibritumomabe, Tiuxetana,
 Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de
 Imatinibe, Imidazol-Carboxamida, Interferon-alfa, Interferon-Alfa-2b
 (Conjugado com 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, Melfalana, Mercaptopurina,
 Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato Sódico, Metilprednisolona,
 Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®,
 MTC, MTX, Mustargen®, Mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™,
 Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®,
 Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, Nilotinib, Nilutamida, Nipent®,
 Nitrogênio Mustard, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreotida, Acetato
 de Octreotida, Ofatumumabe, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™,
 Oprelvecina, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatina, Paclitaxel, Paclitaxel
 Ligado à Proteína, Pamidronato, Panitumumabe, Panretin®, Paraplatin®,
 Pazopanibe, Pediapred®, PEG-Interferon, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEG-

INTRON™, PEG-L-asparaginase, PEMETREXED, Pentostatina, Mostarda de Fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbazina, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprospan 20 com Implante de Carmustina, Purinetol®, Raloxifene, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, 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, Temsirolimo, Teniposídeo, TESPÁ, Talidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Tioguanine Tabloid®, Tiofosfoamida, Tioplex®, Tiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecano, Toremifeno, Torisel®, Tositumomabe, Trastuzumabe, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, Vimblastina, Sulfato de Vimblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Tartarato de Vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostate, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido Zoledrônico, Zolinza, Zometa® ou combinações de quaisquer dos citados acima.

[00249] Em determinadas modalidades, um composto fornecido pode ser administrado junto com uma biguanida selecionada dentre metformina, fenformina ou buformina, a um paciente que necessita da mesma. Em determinadas modalidades, o paciente administrado com uma combinação de um composto fornecido e uma biguanida está sofrendo de um câncer, obesidade, uma doença do fígado, diabetes ou duas ou mais das doenças citadas acima.

[00250] Em determinadas modalidades, uma combinação de 2 ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada junta com um composto fornecido. Em determinadas modalidades, uma combinação de 3 ou mais agentes

terapêuticos pode ser administrada com um composto fornecido.

[00251] Outros exemplos de agentes, inibidores, desta invenção, que podem ser combinados incluem, mas não se limitam a: vitaminas e suplementos nutricionais, vacinas anticâncer, tratamentos para neutropenia (por exemplo G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamentos para trombocitopenia (por exemplo transfusão de sangue, eritropoietina), inibidores de PI3-quinase (PI3K), inibidores de MEK, ativadores de AMPK, inibidores de PCSK9, inibidores de protease de sítio-1 clivadora de SREBP (proteína de ligação ao elemento responsivo a esterol), inibidores de HMG-CoA-redutase, antieméticos (por exemplo antagonistas de receptor de 5-HT₃, antagonistas de dopamina, antagonistas de receptor de NK1, antagonistas de receptor de histamina, canabinoides, benzodiazepinas ou anticolinérgicos), tratamentos para Doença de Alzheimer como Aricept® e Exelon®; tratamentos para Doença de Parkinson como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, tri-hexefendil e amantadina; agentes para o tratamento de Esclerose Múltipla (MS) como beta-interferon (por exemplo, Avonex® e Rebif®), Copaxone® e mitoxantroa; tratamentos para asma como albuterol e Singulair®; agentes para o tratamento de esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel e haloperidol; agentes anti-inflamatórios como corticosteroides, bloqueadores de TNF, Antagonista de Receptor de IL-1 (IL-1 RA), azatioprina, ciclofosfamida e sulfassalazina; agentes imunomodulatórios e imunossupressores como ciclosporina, tacrolimo, rapamicina, micofenolato mofetila, interferons, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina e sulfassalazina; fatores neurotróficos como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons, anticonvulsivos, bloqueadores dos canais de íons, riluzol e agentes anti-Parkinsonianos; agentes para o tratamento de doença cardiovascular 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 e niacina; agentes para o tratamento de doença do fígado como corticosteroides, colestiramina, interferons e agentes antivirais; agentes para o tratamento de distúrbios sanguíneos como corticosteroides, agentes antileucêmicos e fatores de crescimento; agentes para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência como gama-globulina; e agentes antidiabéticos como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureias (tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inibidores de alfa-glicosidase (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de peptídeos inibidores gástricos, inibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pranlintida) e insulina e análogos de insulina.

[00252] Em determinadas modalidades, um composto fornecido ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado(a) em combinação com agentes antissenso, um anticorpo monoclonal ou um anticorpo policlonal ou um agente terapêutico siRNA.

[00253] Aqueles agentes adicionais podem ser administrados separadamente de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, aqueles agentes podem ser parte de um forma de dosagem única, misturados juntos com um composto fornecido em uma composição única. 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.

[00254] Como aqui usados, os termos “combinação”, “combinado” e termos relacionados, referem-se à administração simultânea ou sequencial de

agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, um composto fornecido pode ser administrado com outro agente terapêutico simultânea ou sequencialmente em formas de dosagem unitárias separadas ou juntos em uma forma de dosagem unitária única. Consequentemente, a presente invenção fornece uma forma de dosagem unitária única compreendendo um composto fornecido, um agente terapêutico adicional e um carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável.

[00255] A quantidade de um composto fornecido e a quantidade do agente terapêutico adicional (naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional conforme descritas acima) que podem ser combinadas com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração específico. Preferencialmente, as composições desta invenção devem ser formuladas de modo que possa ser administrada uma dosagem de entre 0,01 mg/kg de peso corporal por dia e 100 mg/kg de peso corporal por dia de um composto fornecido.

[00256] Naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, aquele agente terapêutico adicional e um composto fornecido podem atuar sinergicamente. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições será menor que aquela requerida em uma monoterapia utilizando apenas aquele agente terapêutico. Em tais composições uma dosagem de entre 0,01 µg/kg de peso corporal por dia e 100 µg/kg de peso corporal por dia do agente terapêutico adicional pode ser administrada.

[00257] A quantidade de agente terapêutico adicional presente em uma composição compreendendo um composto fornecido não será maior do que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição compreendendo aquele agente terapêutico como o único agente ativo. Preferencialmente a quantidade de agente terapêutico adicional em uma

composição fornecida estará na faixa de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição compreendendo aquele agente como o único agente terapeuticamente ativo.

Usos agrícolas

[00258] A invenção refere-se, adicionalmente, a uma composição agrícola compreendendo pelo menos um composto fornecido conforme definido acima ou um sal agricolamente aceitável do mesmo e um carreador líquido ou sólido. Os carreadores adequados, e, também, os agentes auxiliares e outros compostos ativos que podem, outrossim, estar contidos na composição da invenção são definidos abaixo.

[00259] “Sais agricolamente aceitáveis” adequados incluem, mas não se limitam aos, sais daqueles cátions ou os sais de adição de ácido daqueles ácidos cujos cátions e ânions, respectivamente, não têm efeito adverso sobre a ação fungicida de um composto fornecido. Dessa forma, os cátions adequados são, em particular, os íons dos metais alcalinos, preferencialmente de sódio e de potássio, dos metais alcalinoterrosos, preferencialmente de cálcio, magnésio e bário e dos metais de transição, preferencialmente de manganês, cobre, zinco e ferro, e, também, o íon amônio que, se desejado, pode conter um a quatro substituintes alquila- C_1-C_4 e/ou um substituinte fenila ou benzila, preferencialmente diisopropilamônio, tetrametilamônio, tetrabutylamônio, trimetilbenzilamônio. Sais agricolamente aceitáveis adicionais incluem íons fosfônio, íons sulfônio, preferencialmente íons tri(alquil C_1-C_4 -)sulfênio e sulfoxônio, preferencialmente tri(alquil C_1-C_4)sulfoxônio. Ânions de sais de adição de ácido úteis são principalmente ânions cloreto, brometo, fluoreto, hidrogenossulfato, sulfato, di-hidrogenosulfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorossilicato, hexafluorofosfato, benzoato e também os ânions de ácidos alcanoicos- C_1-C_4 , preferencialmente formiato, acetato, propionato e butirato. Tais sais de adição de ácido agricolamente aceitáveis podem ser formados pela reação de um composto

fornecido possuindo um grupo básico ionizável com um ácido do ânion correspondente, preferencialmente ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido nítrico.

[00260] Um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é adequado(a) como fungicidas. São distinguidos por uma efetividade excelente contra um amplo espectro de fungos fitopatogênicos, incluindo fungos do solo, que se derivam especialmente das classes dos Plasmodioforomicetos, Peronosporomicetos (sinônimo, Oomicetos), Quitridiomicetos, Zigomicetos, Ascomicetos, Basidiomicetos e Deuteromicetos (sinônimo, Fungos imperfeitos). Alguns são sistemicamente eficazes e podem ser usados em proteção de culturas agrícolas como fungicidas foliares, fungicidas para cobertura de sementes e fungicidas para solo. Além disso, são adequados para controlar fungos nocivos, que *inter alia* ocorrem em madeira ou raízes de plantas.

[00261] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é particularmente importante no controle de fungos fitopatogênicos sobre várias plantas cultivadas, como cereais, por exemplo trigo, centeio, cevada, tritcale, aveia ou arroz; beterraba, por exemplo beterraba sacarina ou beterraba forrageira; frutas, como pomos, drupas ou frutas pequenas sem sementes, por exemplo maçãs (macieiras), peras (pereiras), ameixas (ameixeiras), pêssegos (pessegueiros), amêndoas (amendoeiras), cerejas (cerejeiras), morangos (morangueiros), framboesas (framboeseiras), amoras-pretas (amoreiras pretas) ou groselhas espinhosas (groselheiras espinhosas); plantas leguminosas, como lentilhas, ervilhas, alfafa ou feijões-soja; plantas oleaginosas, como colza, mostarda, oliveiras, girassóis, coqueiro, sementes de cacau (cacaueiros), plantas de óleo de rícino, dendezeiros, amendoins ou feijões-soja; cucúrbitas, como abóboras (aboboreiras), pepinos (pepineiros) ou melões (meloeiros); plantas fibrosas, como algodoeiro, linheiro, cânhamo ou juta; frutas cítricas, como laranjas

(laranjeiras), limões (limoeiros), toranjas (toranjeiras) ou tangerinas (tangerineiras); verduras/hortaliças, como espinafre, alface, aspargo, repolhos, cenouras, cebolas, tomates (tomateiros), batatas (batateiras), cucúrbitas ou páprica; plantas da família das lauráceas, como abacateiros, caneleira ou canforeira; plantas energéticas e de matérias-primas, como milho, feijão-soja, colza, cana-de-açúcar ou dendezeiro; milho; tabaco; nogueiras; cafeeiros; plantas de chá; bananeiras; videiras (uvas comestíveis e suco de uva, parreiras); lúpulo; turfa; seringueiras ou plantas ornamentais e plantas florestais, como flores, arbustos, árvores de folhas largas ou plantas perenes, por exemplo coníferas; e sobre o material de propagação de planta, como sementes e o material de cultura agrícola destas plantas.

[00262] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou composições fornecidas dos mesmos são usados para o controle de uma multiplicidade de fungos sobre culturas agrícolas em grande escala, como batatas, beterrabas sacarinas, tabaco, trigo, centeio, cevada, aveias, arroz, milho, feijões-soja, colza, plantas leguminosas, girassóis, cafeeiro ou cana-de-açúcar; frutas; videiras; plantas ornamentais; ou verduras/hortaliças, como pepinos, tomates, feijões ou abóboras.

[00263] O termo “material de propagação de planta” é para ser entendido para denotar todas as partes gerativas da planta como sementes e material de planta vegetativo como mudas e tubérculos (por exemplo batatas), que podem ser usados para a multiplicação da planta. Isto inclui sementes, raízes, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas, brotos, rebentos e outras partes de plantas, incluindo plântulas e plantas jovens, que são para serem transplantadas após a germinação ou após a emergência do solo. Estas plantas jovens podem ser, também, protegidas antes da transplantação por um tratamento parcial ou total por imersão ou regadura.

[00264] Em algumas modalidades, o tratamento de materiais de propagação de planta com um composto fornecido ou composições fornecidas

dos mesmos é usado para controlar uma multiplicidade de fungos sobre cereais, como trigo, centeio, cevada e aveias; arroz, milho, algodoeiro e feijões-soja.

[00265] O termo “plantas cultivadas” é para ser entendido como incluindo plantas que têm sido modificadas por cultivo, mutagênese ou modificação genética incluindo, mas não se limitando a, produtos agrícolas biotecnológicos no comércio ou sob desenvolvimento. As plantas geneticamente modificadas são plantas, cujo material genético tem sido tão modificado pelo uso de técnicas de DNA recombinante, que sob circunstâncias naturais, não podem ser facilmente obtidas por hibridação, mutações ou recombinação natural. Tipicamente, um ou mais genes têm sido integrados dentro do material genético de uma planta geneticamente modificada com o propósito de melhorar determinadas propriedades da planta. Tais modificações genéticas incluem, também, mas não se limitam a, modificação pós-traducional selecionada de proteína(s), oligopeptídeos ou polipeptídeos por exemplo por glicosilação ou adições de polímero como porções preniladas, acetiladas ou farnesiladas ou porções PEGuiladas.

[00266] Plantas que têm sido modificadas por cultivo, mutagênese ou modificação genética, por exemplo têm sido tornadas tolerantes às aplicações de classes específicas de herbicidas, como inibidores de hidroxifenilpiruvato-dioxigenase (HPPD); inibidores de acetolactato-sintase (ALS), como sulfonilureias (consulte 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 (consulte por exemplo US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, 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 enolpiruvilchiquimato-3-fosfato-sintase (EPSPS), como glifosato (consulte por exemplo WO 92/00377); inibidores de

glutamina-sintetase (GS), como glufosinato (consulte por exemplo EP-A 242.236, EP-A 242.246) ou herbicidas de oxinila (consulte por exemplo US 5.559.024) como resultado de métodos convencionais de cultivo ou modificação genética. Várias plantas cultivadas têm sido tornadas tolerantes aos herbicidas por métodos convencionais de cultivo (mutagênese), por exemplo colza do verão Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemanha) sendo tolerante às imidazolinonas, por exemplo imazamox. Métodos de modificação genética têm sido usados para tornar as plantas cultivadas, como feijão-soja, algodoeiro, milho, beterrabas e colza, tolerantes aos herbicidas como glifosato e glufosinato, algumas das quais estão disponíveis para comercialização sob os nomes comerciais RoundupReady® (tolerante ao glifosato, Monsanto, EUA.) e LibertyLink® (tolerante ao glufosinato, Bayer CropScience, Alemanha).

[00267] Além disso, têm sido também abrangidas as plantas que, pelo uso das técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizarem uma ou mais proteínas inseticidas, especialmente aqueles conhecidas do gênero bacteriano *Bacillus*, particularmente de *Bacillus thuringiensis*, como δ -endotoxinas, por exemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) ou Cry θ c; proteínas inseticidas vegetativas (VIP, *Vegetative Insecticidal Proteins*), por exemplo VIP1, VIP2, VIP3 ou VIP3A; proteínas inseticidas de bactérias colonizadoras de nematóides, por exemplo *Photorhabdus* spp. ou *Xenorhabdus* spp.; toxinas produzidas por animais, como toxinas de escorpiões, toxinas de aracnídeos, toxinas de vespas ou outras neurotoxinas inseto-específicas; toxinas produzidas por fungos, como toxinas de *Streptomicetos*, lectinas de plantas, como lectinas de ervilha ou de cevada; aglutininas; inibidores de proteinase, como inibidores de tripsina, inibidores de serina-protease, inibidores de patatina, cistatina ou papaína; proteínas inativadoras de ribossomos (RIP, *Ribosome-Inactivating Proteins*), como ricina, RIP de maís, abrina, lufina, saporina ou briodina; enzimas do

metabolismo de esteroides, como 3-hidroxiesteroide-oxidase, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferase, colesterol-oxidases, inibidores de ecdisona ou HMG-CoA-redutase; bloqueadores de canais de íons, como bloqueadores dos canais de sódio ou de cálcio; esterase do hormônio juvenil; receptores de hormônio diurético (receptores de helicoquinina); estilbeno-sintase, bibenzil-sintase, quitinases ou glucanases. No contexto da presente invenção estas toxinas ou proteínas inseticidas são para serem expressamente entendidas, também, como pré-toxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas ou diferentemente modificadas. As proteínas híbridas são caracterizadas por uma combinação nova de domínios de proteína, (consulte, por exemplo WO 02/015701). Outros exemplos de tais toxinas ou de plantas geneticamente modificadas capazes de sintetizarem tais toxinas são revelados, 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 produção de tais plantas geneticamente modificadas são, em geral, conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações supracitadas. Estas proteínas inseticidas contidas nas plantas geneticamente modificadas concedem às plantas, que produzem estas proteínas, tolerância às pestes nocivas de todos os grupos taxonômicos de artrópodes, especialmente de besouros (Coleópteros), insetos de duas asas (Dípteros) e mariposas (Lepidópteras) e aos nematóides (Nematódeos). As plantas geneticamente modificadas capazes de sintetizarem uma ou mais proteínas inseticidas são, por exemplo, descritas nas publicações supracitadas e algumas delas estão disponíveis para comercialização como YieldGard® (cultivares de milho produtores da toxina CryiAb), YieldGard® Plus (cultivares de milho produtores das toxinas Cry1Ab e Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de milho produtores da toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de milho produtores de Cry34Ab1, Cry35Ab1 e da enzima Fosfinotricina-N-Acetiltransferase [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivares de algodoeiro produtores da toxina

Cry1Ac), Bollgard® I (cultivares de algodoeiro produtores da toxina CryiAc), Bollgard® II (cultivares de algodoeiro produtores das toxinas CryiAc e Cry2Ab2); VIPCOT® (cultivares de algodoeiro produtores da toxina VIP); NewLeaf® (cultivares de batateira produtores da toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt11 (por exemplo Agrisure® CB) e Bt176 da Syngenta Seeds SAS, França, (cultivares de milho produtores da toxina CryiAb e da enzima PAT), MIR604 da Syngenta Seeds SAS, França (cultivares de milho produtores de uma versão modificada da toxina Cry3A, c.f. WO 03/018810), MON 863 da Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de milho produtores da toxina Cry3Bb1), IPC 531 da Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de algodoeiro produtores de uma versão modificada da toxina CryiAc) e 1507 da Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivares de milho produtores da toxina Cry1F e da enzima PAT).

[00268] Além disso, são, também abrangidas as plantas que, pelo uso das técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizarem uma ou mais proteínas para aumentar a resistência ou a tolerância daquelas plantas aos patógenos bacterianos, virais ou fúngicos. Exemplos de tais proteínas são as denominadas “proteínas relacionadas à patogênese” (proteínas PR (*Pathogenesis-Related*), consulte, por exemplo EP-A 392225), genes de resistência às doenças de plantas (por exemplo cultivares de batateira, que expressam os genes de resistência que atuam contra *Phytophthora infestans* derivada da batateira selvagem mexicana *Solanum bulbocastanum*) ou lisozima-T4 (por exemplo cultivares de batateira capazes de sintetizarem estas proteínas com resistência aumentada contra bactérias como *Erwinia amylovora*). Os métodos para produção de tais plantas geneticamente modificadas são, em geral, conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações supracitadas.

[00269] Além disso, são, também abrangidas as plantas que, pelo uso

das técnicas de DNA recombinante, são capazes de sintetizarem uma ou mais proteínas para aumentar a produtividade (por exemplo a produção de biomassa, o rendimento de grãos, o teor de amido, o teor de óleo ou o teor de proteína), tolerância à estiagem, à salinidade ou a outros fatores ambientais limitadores do crescimento ou tolerância às pestes e aos patógenos fúngicos, bacterianos ou virais daquelas plantas.

[00270] Além disso, são, também abrangidas as plantas que, pelo uso das técnicas de DNA recombinante, contêm uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou de novas substâncias de conteúdo, especialmente para melhorar a nutrição humana ou animal, por exemplo culturas agrícolas oleaginosas que produzem ácidos graxos insaturados ômega-9 ou ácidos graxos de cadeia longa ômega-3 que promovem a saúde (por exemplo colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

[00271] Além disso, são, também abrangidas as plantas que, pelo uso das técnicas de DNA recombinante, contêm uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou de novas substâncias de conteúdo, especialmente para melhorar a produção de matéria-prima, por exemplo batateiras que produzem quantidades aumentadas de amilopectina (por exemplo batateira Amflora®, BASF SE, Alemanha).

[00272] Um composto fornecido e composições fornecidas do mesmo são particularmente adequados para o controle das seguintes doenças de plantas:

[00273] *Albugo spp.* (ferrugem branca) em plantas ornamentais, verduras/hortaliças (por exemplo *A. Candida*) e girassóis (por exemplo *A. tragopogonis*); *Altemaria spp.* (mancha foliar por *Alternaria*) em verduras/hortaliças, colza (*A. brassicola* ou *brassicae*), beterrabas-sacarinas (*A. tenuis*), plantas frutíferas, arroz, feijões-soja, batateiras (por exemplo *A. solani* ou *A. alternata*), tomateiros (por exemplo *A. solani* ou *A. alternata*) e trigo; *Aphanomyces spp.* em beterrabas-sacarinas e verduras/hortaliças;

Ascochyta spp. em cereais e verduras/hortaliças, por exemplo *A. tritici* (antracnose) em trigo e *A. hordei* em cevada; *Bipolaris* e *Drechslera* spp. (teleomorfo: *Cocliobolus* spp.), por exemplo mancha foliar do Sul (*D. maydis*) ou mancha foliar do Norte (*B. zeicola*) em milho, por exemplo mancha marrom (*B. sorokiniana*) em cereais e por exemplo *B. oryzae* em arroz e turfás; *Blumeria* (anteriormente *Erysiphe*) *graminis* (míldio penugento) em cereais (por exemplo em trigo ou cevada); *Botrytis cinerea* (teleomorfo: *Botryotinia fuckeliana*: bolor cinza) em frutas e bagas (por exemplo morangueiros), verduras/hortaliças (por exemplo alface, cenouras, aipo e repolhos), colza, flores, videiras, plantas florestais e trigo; *Bremia lactucae* (míldio pulverulento) em alface; *Ceratocystis* (sinônimo, *Ophiostoma*) spp. (podridão ou apodrecimento) em árvores de folhas largas e plantas perenes, por exemplo *C. ulmi* (doença do ulmeiro holandês) em ulmeiros; *Cercospora* spp. (manchas foliares por *Cercospora*) em milho (por exemplo Mancha foliar cinza: *C. zeaemaydis*), arroz, beterrabas-sacarinas (por exemplo *C. beticola*), cana-de-açúcar, verduras/hortaliças, cafeeiro, feijões-soja (por exemplo *C. sojina* ou *C. kikuchii*) e arroz; *Cladosporium* spp. em tomateiros (por exemplo *C. fulvum*: bolor foliar) e cereais, por exemplo *C. herbarum* (espiga preta) em trigo; *Claviceps purpurea* (esporão-do-centeio) em cereais; *Cocliobolus* (anamorfo: *Helminthosporium* de *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 algodoeiro (por exemplo *C. gossypii*), milho (por exemplo *C. graminicola*: Antracnose podridão do talo), frutas pequenas sem sementes, batateiras (por exemplo *C. coccodes*: pinta preta), feijões (por exemplo *C. lindemutianum*) e feijões-soja (por exemplo *C. truncatum* ou *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., por exemplo *C. sasakii* (queima da bainha) em arroz; *Corynespora cassiicola* (manchas foliares) em feijões-soja e plantas ornamentais;

Cycloconium spp., por exemplo *C. oleaginum* em oliveiras; *Cylindrocarpon* spp. (por exemplo cancro de árvores frutíferas ou declínio de videiras jovens, teleomorfo: *Nectria* ou *Neonectria* spp.) em árvores frutíferas, videiras (por exemplo *C. liriodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriodendri*. Doença do Pé Preto) e plantas ornamentais; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (podridão do caule e das raízes) em feijões-soja; *Diaporthe* spp., por exemplo *D. phaseolorum* (tombamento) em feijões-soja; *Drechslera* (sinônimo, *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pirenophora*) spp. em milho, cereais, como cevada (por exemplo *D. teres*, mancha-em-rede) e trigo (por exemplo *D. tritici-repentis*: mancha castanha), arroz e turfa; *Esca* (morte gradual, apoplexia) em videiras, causada por *Formitiporia* (sinônimo, *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella clamydospora* (anteriormente *Phaeoacremonium clamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* e/ou *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. em plantas de frutas do tipo pomo (*E. piri*), plantas de frutas pequenas sem sementes (*E. veneta*: antracnose) e videiras (*E. ampelina*: antracnose); *Entyloma oryzae* (carvão-da-folha) em arroz; *Epicoccum* spp. (bolor preto) em trigo; *Erysiphe* spp. (míldio penugento) em beterrabas-sacarinas (*E. betae*), verduras/hortaliças (por exemplo *E. pisi*), como cucúrbitas (por exemplo *E. cichoracearum*), repolhos, colza (por exemplo *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (Cancro por *Eutypa* ou morte gradual, anamorfo: *Cytosporina lata*, sinônimo, *Libertella blepharis*) em árvores frutíferas, videiras e madeiras ornamentais; *Exserohilum* (sinônimo, *Helminthosporium*) spp. em milho (por exemplo *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) spp. (murcha, podridão das raízes ou do caule) em várias plantas, como *F. graminearum* ou *F. culmorum* (podridão das raízes, escabiose ou fusariose da espiga) em cereais (por exemplo trigo ou cevada), *F. oxysporum* em tomateiros, *F. solani* em feijões-soja e *F. verticillioides* em milho; *Gaeumannomyces graminis* (pega-tudo) em cereais (por exemplo trigo ou cevada) e milho; *Gibberella* spp. em cereais (por

exemplo *G. zeae*) e arroz (por exemplo *G. fujikuroi*: doença Bakanae); *Glomerella cingulata* em videiras, plantas de frutas do tipo pomo e outras plantas e *G. gossypii* em algodoeiro; Complexo de manchas dos grãos em arroz; *Guignardia bidwellii* (podridão preta) em videiras; *Gymnosporangium* spp. em plantas rosáceas e juníferos, por exemplo *G. sabinae* (ferrugem) em pereiras; *Helminthosporium* spp. (sinônimo, *Drechslera*, teleomorfo: *Cocliobolus*) em milho, cereais e arroz; *Hemileia* spp., por exemplo *H. vastatrix* (ferrugem foliar do cafeeiro) em cafeeiro; *Isariopsis clavispora* (sinônimo, *Cladosporium vitis*) em videiras; *Macrophomina phaseolina* (sinônimo, *phaseoli*) (podridão do caule e das raízes) em feijões-soja e algodoeiro; *Microdochium* (sinônimo, *Fusarium*) *nivale* (bolor rosa após derretimento da neve) em cereais (por exemplo trigo ou cevada); *Microsphaera diffusa* (míldio penugento) em feijões-soja; *Monilinia* spp., por exemplo *M. laxa*, *M. fructicola* e *M. fructigena* (eflorescência e murcha de galho, podridão marrom) em drupas e outras plantas rosáceas; *Mycosphaerella* spp. em cereais, bananeiras, plantas de frutas pequenas sem sementes e amendoins, como por exemplo *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, mancha da *Septoria*) em trigo ou *M. fijiensis* (doença Sigatoka negra) em bananeiras; *Peronospora* spp. (míldio pulverulento) em repolho (por exemplo *P. brassicae*), colza (por exemplo *P. parasitica*), cebolas (por exemplo *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) e feijões-soja (por exemplo *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* e *P. meibomia* (ferrugem de feijão-soja) em feijões-soja; *Phialophora* spp. por exemplo em videiras (por exemplo *P. tracheiphila* e *P. tetraspora*) e feijões-soja (por exemplo *P. gregata*: podridão do caule); *Phoma lingam* (podridão do caule e das raízes) em colza e repolho e *P. betae* (podridão das raízes, mancha foliar e tombamento) em beterrabas-sacarinas; *Phomopsis* spp. em girassóis, videiras (por exemplo *P. viticola*: mancha foliar e mancha da cana) e feijões-soja (por exemplo podridão do caule: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe*

phaseolorum); *Physoderma maydis* (manchas marrons) em milho; *Phytophthora* spp. (murcha, podridão das raízes, das folhas, das frutas e do caule) em várias plantas, como páprica e cucúrbitas (por exemplo *P. capsici*), feijões-soja (por exemplo *P. megasperma*, sinônimo, *P. sojae*), batateiras e tomateiros (por exemplo *P. infestans*: requeima) e árvores de folhas largas (por exemplo *P. ramorum*: morte súbita do carvalho); *Plasmodiophora brassicae* (hérnia) em repolho, colza, rabanete e outras plantas; *Plasmopara* spp., por exemplo *P. viticola* (grapevine míldio pulverulento) em videiras e *P. halstedii* em girassóis; *Podosphaera* spp. (míldio penugento) em plantas rosáceas, lúpulo, plantas de frutas do tipo pomo e plantas de frutas pequenas sem sementes, por exemplo *P. leucotricha* em macieiras; *Polymyxa* spp., por exemplo em cereais, como cevada e trigo (*P. graminis*) e beterrabas-sacarinas (*P. betae*) e doenças virais transmitidas assim; *Pseudocercospora herpotrichoides* (mancha oval amarelada, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) em cereais, por exemplo trigo ou cevada; *Pseudoperonospora* (míldio pulverulento) em várias plantas, por exemplo *P. cubensis* em cucúrbitas ou *P. humili* em lúpulo; *Pseudopezizicula tracheiphila* (doença do fogo vermelho ou, *rotbrenner*, anamorfo: *Phialophora*) em videiras; *Puccinia* spp. (ferrugens) em várias plantas, por exemplo *P. triticina* (ferrugem marrom ou foliar), *P. striiformis* (crestamento ou ferrugem amarela), *P. hordei* (ferrugem-nanismo), *P. graminis* (ferrugem preta ou do caule) ou *P. recondita* (ferrugem marrom ou foliar) em cereais, como por exemplo trigo, cevada ou centeio e aspargo (por exemplo *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici-repentis* (mancha castanha) em trigo ou *P. feres* (mancha-em-rede) em cevada; *Piricularia* spp., por exemplo *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, brusone do arroz) em arroz e *P. grisea* em turfa e cereais; *Pythium* spp. (tombamento) em turfa, arroz, milho, trigo, algodoeiro, colza, girassóis, feijões-soja, beterrabas-sacarinas, verduras/hortaliças e várias outras plantas (por exemplo *P. ultimum* ou *P. aphanidermatum*); *Ramularia* spp., por

exemplo *R. collo-cygni* (manchas foliares por *Ramularia*, manchas foliares fisiológicas) em cevada e *R. beticola* em beterrabas-sacarinas; *Rhizoctonia* spp. em algodoeiro, arroz, batateiras, turfa, milho, colza, batateiras, beterrabas-sacarinas, verduras/hortaliças e várias outras plantas, por exemplo *R. solani* (podridão do caule e das raízes) em feijões-soja, *R. solani* (queima da bainha) em arroz ou *R. cerealis* (mangra por *Rhizoctonia* durante a primavera) em trigo ou cevada; *Rhizopus stolonifer* (bolor preto, podridão mole) em morangueiros, cenouras, repolho, videiras e tomateiros; *Rhynchosporium secalis* (escaldadura) em cevada, centeio e tritcale; *Sarocladium oryzae* e *S. attenuatum* (podridão da bainha) em arroz; *Sclerotinia* spp. (podridão do caule ou bolor branco) em verduras/hortaliças e culturas agrícolas em larga escala, como colza, girassóis (por exemplo *S. sclerotiorum*) e feijões-soja (por exemplo *S. rolfsii* ou *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. on várias plantas, por exemplo *S. glycines* (mancha marrom) em feijões-soja, *S. tritici* (mancha de *Septoria*) em trigo e *S.* (sinônimo, *Stagonospora*) *nodorum* (mancha de *Stagonospora*) em cereais; *Uncinula* (sinônimo, *Erysiphe*) *necator* (míldio penugento, anamorfo: *Oidium tuckeri*) em videiras; *Setosphaeria* spp. (murcha foliar) em milho (por exemplo *S. turcicum*, sinônimo, *Helminthosporium turcicum*) e turfa; *Sphacelotheca* spp. (carvão) em milho, (por exemplo *S. miliaria*: carvão da espiga), sorgo e cana-de-açúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (míldio penugento) em cucúrbitas; *Spongospora subterranea* (sarna pulverulenta) em batateiras e doenças virais transmitidas assim; *Stagonospora* spp. em cereais, por exemplo *S. nodorum* (mancha de *Stagonospora*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sinônimo, *Phaeosphaeria nodorum*) em trigo; *Synchytrium endobioticum* em batateiras (doença verrucosa da batata); *Taphrina* spp., por exemplo *T. deformans* (crespeira das folhas) em pessegueiros e *T. pruni* (“plum pocket”, doença iniciando com pontos saculiformes e terminando com grande cavidade nos frutos) em ameixeiras; *Thielaviopsis* spp. (podridão preta das raízes) em

tabaco, plantas de frutas do tipo pomo, verduras/hortaliças, feijões-soja e algodoeiro, por exemplo *T. basicola* (sinônimo, *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (alforra comum ou carvão fedorento) em cereais, como por exemplo *T. tritici* (sinônimo, *T. caries*, cárie do trigo) e *T. controversa* (cárie do nanismo) em trigo; *Typhula incarnata* (bolor cinza após derretimento da neve) em cevada ou trigo; *Urocystis* spp., por exemplo *U. occulta* (carvão do caule) em centeio; *Uromyces* spp. (ferrugem) em verduras/hortaliças, como feijões (por exemplo *U. appendiculatus*, sinônimo, *U. phaseoli*) e beterrabas-sacarinas (por exemplo *U. betae*); *Ustilago* spp. (carvão voador) em cereais (por exemplo *U. nuda* e *U. avenae*), milho (por exemplo *U. maydis*: carvão do milho) e cana-de-açúcar; *Venturia* spp. (escabiose) em macieiras (por exemplo *V. inaequalis*) e pereiras; e *Verticillium* spp. (murcha) em várias plantas, como plantas frutíferas e plantas ornamentais, videiras, plantas de frutas pequenas sem sementes, verduras/hortaliças e culturas agrícolas de larga escala, por exemplo *V. dahliae* em morangueiros, colza, batateiras e tomateiros.

[00274] Um composto fornecido ou composições fornecidas dos mesmos são, também, adequados para controlar fungos nocivos na proteção de produtos armazenados ou de colheitas e na proteção de materiais. O termo “proteção de materiais” é para ser entendido para denotar a proteção de materiais técnicos e não vivos, como adesivos, colas, madeira, papel e papelão, materiais têxteis, couro, dispersões de tinta, plásticos, lubrificantes de refrigeração, fibra ou tecidos, contra a infestação e a destruição por micro-organismos nocivos, como fungos e bactérias. Quanto à proteção de madeira e de outros materiais, a atenção específica é dada aos seguintes fungos nocivos: Ascomycetos como *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Humicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; Basidiomicetos como *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. e

Tyromyces spp., Deuteromicetos como *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, *Penicillium spp.*, *Trichorma spp.*, *Altemaria spp.*, *Paecilomyces spp.* e Zigomicetos como *Mucor spp.* e adicionalmente à proteção de produtos armazenados e de colheita, os seguintes fungos nocivos são dignos de nota: *Candida spp.* e *Saccharomyces cerevisae*.

[00275] Um composto fornecido ou composições fornecidas dos mesmos podem ser usados para melhorar a saúde de uma planta. A invenção refere-se, também, a um método para melhorar a saúde de planta pelo tratamento de uma planta, de seu material de propagação e/ou do local onde a planta está crescendo ou é para crescer, com uma quantidade eficaz de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00276] O termo “saúde de planta” é para ser entendido para denotar uma condição da planta e/ou de seus produtos que é determinada por vários indicadores sozinhos ou em combinação de uns com os outros como 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 enverdecimento”)), qualidade (por exemplo teor melhorado ou composição melhorada de determinados ingredientes) e tolerância ao estresse abiótico e/ou ao estresse biótico. Os indicadores identificados acima para a condição de saúde de uma planta podem ser interdependentes ou podem resultar de uns dos outros.

[00277] Um composto fornecido pode estar presente em diferentes modificações cristalinas cujas atividades biológicas podem diferir. São igualmente assunto da presente invenção.

[00278] Um composto fornecido é utilizado como tal ou sob a forma de uma composição pelo tratamento dos fungos ou das plantas, dos materiais de propagação de planta, como sementes, solo, superfícies, materiais ou salas a serem protegidos contra o ataque fúngico com uma quantidade fungicidamente eficaz das substâncias ativas. A aplicação pode ser realizada

tanto antes quanto depois da infestação das plantas, dos materiais de propagação de planta, como sementes, solo, superfícies, materiais ou salas, pelos fungos.

[00279] Os materiais de propagação de planta podem ser tratados com um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo compreendendo pelo menos um composto fornecido profilaticamente quer no plantio ou na transplantação quer após o plantio ou a transplantação.

[00280] A invenção refere-se, também, às composições agroquímicas compreendendo um solvente ou um carreador sólido e pelo menos um composto fornecido e ao uso para controlar fungos nocivos.

[00281] Uma composição agroquímica compreende uma quantidade fungicidamente eficaz de um composto fornecido. O termo “quantidade eficaz” denota uma quantidade de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo, que é suficiente para controlar fungos nocivos sobre plantas cultivadas ou na proteção de materiais e que não resulta em dano substancial para as plantas tratadas. Uma tal quantidade pode variar em uma faixa ampla e é dependente de vários fatores, como a espécie fúngica a ser controlada, a planta cultivada tratada ou o material tratado, as condições climáticas e o composto específico usado.

[00282] Um composto fornecido ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo pode ser convertido em tipos costumeiros de composições agrícolas, por exemplo soluções, suspensões, poeiras, pós, pastas e grânulos. O tipo de composição depende do propósito específico pretendido; em cada caso, deve garantir uma distribuição fina e uniforme do composto fornecido.

[00283] Exemplos de tipos de composição são suspensões (SC, OD, FS), concentrados emulsificáveis (EC), emulsões (EW, EO, ES), pastas, pastilhas, poeiras e pós molháveis (WP, SP, SS, WS, DP, DS) ou grânulos (GR, FG, GG, MG), que podem ser solúveis em água ou molháveis com água,

e, também, formulações de gel para o tratamento de materiais de propagação de planta como sementes (GF).

[00284] Habitualmente os tipos de composição (por exemplo SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) são utilizado diluídos. Os tipos de composição como DP, DS, GR, FG, GG e MG são, habitualmente, utilizados não diluídos.

[00285] As composições são preparadas em uma maneira conhecida (cf. US 3.060.084, EP-A 707.445 (para concentrados líquido), “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) e “Mollet, H. e Grubemann, A.: Formulation Technology” (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

[00286] As composições agroquímicas podem, também, compreender agentes auxiliares que são costumeiros em composições agroquímicas. Os agentes auxiliares usados dependem da forma de aplicação específica e da substância ativa específica, respectivamente.

[00287] Exemplos de agentes auxiliares adequados são solventes, carreadores sólidos, dispersantes ou emulsificadores (como outros solubilizadores, coloides protetores, tensoativos e agentes de adesão), espessantes orgânicos e inorgânicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, se apropriados colorantes e agentes de pegajosidade ou aglutinantes (por exemplo para as formulações para tratamento de sementes). Os solventes adequados incluem água, solventes orgânicos como frações de óleos minerais de ponto de ebulição médio a alto, como querosene ou óleo diesel, adicionalmente óleos de alcatrão de hulha 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 como N-metilpirrolidona.

[00288] Os carreadores sólidos são terras minerais como silicatos, géis de sílica, talco, caulins, calcário, cal, giz, argila friável, loesse, argilas, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos moídos, fertilizantes, como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureias e produtos de origem vegetal, como farinha de cereais, farinha de casca de árvore, farinha de madeira e farinha de casca de noz, pós de celulose e outros carreadores sólidos.

[00289] Os tensoativos adequados (adjuvantes, agentes molhadores, agentes de pegajosidade, dispersantes ou emulsificadores) são sais de metais alcalinos, de metais alcalinoterrosos e de amônio de ácidos sulfônicos aromáticos como ácido ligninassulfônico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega) ácido fenolssulfônico, ácido naftalenossulfônico (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EUA), ácido dibutilnaftalenossulfônico (tipos Nekal®, BASF, Alemanha) e ácidos graxos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, lauril-éter-sulfatos, sulfatos de álcoois graxos e hexadecanolato sulfatado, heptadecanolato sulfatado e octadecanonato sulfatado, ésteres glicólicos de álcoois graxos sulfatados, adicionalmente condensados de naftaleno ou de ácido naftalenossulfônico com fenol e formaldeído, polioxietileno-octilfenil-éter, isooctilfenol etoxilado, octilfenol etoxilado, nonilfenol etoxilado, alquilfenilpoliglicoléteres, tributilfenil-poliglicol-éter, triestearilfenil-poliglicol-éter, alquilaril-poliéter-álcoois, condensados de álcool e álcool graxo/óxido de etileno, óleo de rícino etoxilado,

polioxietileno-alquil-éteres, polioxipropileno etoxilado, lauril-álcool-poliglicol-éter-acetal, ésteres de sorbitol, líquidos residuais de ligninassulfito e proteínas, proteínas desnaturadas, polissacarídeos (por exemplo metilcelulose), amidos hidrofobicamente modificados, poli(álcoois vinílicos) (tipos Mowiol®, Clariant, Suíça), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemanha), polialcoxilatos, poli(vinil-aminas) (tipos Lupasol®, BASF, Alemanha), polivinilpirrolidona e copolímeros dos mesmos.

[00290] Exemplos de espessantes (isto é, compostos que concedem uma fluidez modificada às composições, isto é viscosidade alta sob condições estáticas e viscosidade baixa durante agitação) são polissacarídeos e argilas orgânicas e inorgânicas como goma Xantana (Kelzan®, CP Kelco, EUA), Rhodopol® 23 (Rhodia, França), Veegum® (RT. Vanderbilt, EUA) ou Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EUA).

[00291] Bactericidas podem ser adicionados para conservação e estabilização da composição. Exemplos de bactericidas adequados são aqueles baseados em diclorofeno e hemiformal de álcool benzílico (Proxel® da ICI ou Acticide® RS da Thor Chemie e Kathon® MK da Rohm & Haas) e derivados de isotiazolinona como alquilisotiazolinonas e benzisotiazolinonas (Acticide® MBS da Thor Chemie).

[00292] Exemplos de agentes anticongelantes adequados são glicol etilênico, glicol propilênico, ureia e glicerina.

[00293] Exemplos de agentes antiespumantes são emulsões de silicone (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.

[00294] Os colorantes adequados são pigmentos de baixa solubilidade em água e corantes solúveis em água. Exemplos que podem ser mencionados estão sob as designações rodamina B, pigmento vermelho CI. 112, vermelho solvente 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.

[00295] Exemplos de agentes de pegajosidade ou aglutinantes são polivinilpirrolidonas, poli(acetatos de vinila), poli(álcoois vinílicos) e éteres de celulose (Tylose®, Shin-Etsu, Japão).

[00296] Pós, materiais para espalhamento e poeiras podem ser preparados por misturação ou moagem concomitante de um composto fornecido e, se apropriadas, outras substâncias ativas, com pelo menos um carreador sólido.

[00297] Grânulos, por exemplo grânulos revestidos, grânulos impregnados e grânulos homogêneos, podem ser preparados pela ligação de substâncias ativas aos carreadores sólidos. Exemplos de carreadores sólidos são terras minerais como géis de sílica, silicatos, talco, caulim, *attaclay* (marca registrada), calcário, cal, giz, argila friável, loesse, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos moídos, fertilizantes, como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureias e produtos de origem vegetal, como farinha de cereais, farinha de casca de árvore, farinha de madeira e farinha de casca de noz, pós de celulose e outros carreadores sólidos.

[00298] Exemplos de tipos de composição incluem, mas não se limitam a: 1. Tipos de composição para diluição com água, i) Concentrados solúveis em água (SL, LS): 10 partes em peso de um composto fornecido são dissolvidas em 90 partes em peso de água ou em um solvente solúvel em

água. Como uma alternativa, agentes umectantes ou outros agentes auxiliares são adicionados. A substância ativa dissolve-se sob diluição com água. Nesta maneira, uma composição tendo um teor de 10% em peso de substância ativa é obtida. ii) Concentrados dispersáveis (DC): 20 partes em peso de um composto fornecido são dissolvidas em 70 partes em peso de ciclo-hexanona com a adição de 10 partes em peso de um dispersante, por exemplo polivinilpirrolidona. Diluição com água produz uma dispersão. O teor de substância ativa é 20% em peso. iii) Concentrados emulsificáveis (EC): 15 partes em peso de um composto fornecido são dissolvidas em 75 partes em peso de xileno com a adição de dodecilbenzenossulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de rícino (em cada caso 5 partes em peso). Diluição com água produz 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 fornecido são dissolvidas em 35 partes em peso de xileno com a adição de dodecilbenzenossulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de rícino (em cada caso 5 partes em peso). Esta mistura é introduzida em 30 partes em peso de água por meio de uma máquina emulsificadora (Ultraturrax) e é transformada em uma emulsão homogênea. Diluição com água produz uma emulsão. A composição tem um teor de substância ativa de 25% em peso. v) Suspensões (SC, OD, FS): Em um moinho de bolas agitado, 20 partes em peso de um composto fornecido são cominuídas com a adição de 10 partes em peso de dispersantes e agentes umectantes e 70 partes em peso de água ou um solvente orgânico para produzir uma suspensão de substância ativa fina. Diluição com água produz uma suspensão estável da substância ativa. O teor de substância ativa na composição é 20% em peso. vi) Grânulos dispersáveis em água e grânulos solúveis em água (WG, SG): 50 partes em peso de um composto fornecido são moídas finamente com a adição de 50 partes em peso de dispersantes e agentes umectantes e preparados como grânulos dispersáveis em água ou solúveis em água por meio de equipamentos técnicos

(por exemplo extrusão, torre de atomização, leito fluidizado). Diluição com água produz uma dispersão estável ou solução estável da substância ativa. A composição tem um teor de substância ativa de 50% em peso. vii) Pós dispersáveis em água e pós solúveis em água (WP, SP, SS, WS): 75 partes em peso de um composto fornecido são moídas em um moinho de rotor-estator com a adição de 25 partes em peso de dispersantes, agentes umectantes e gel de sílica. Diluição com água produz uma dispersão estável ou uma solução estável da substância ativa. O teor de substância ativa da composição é 75% em peso. viii) Gel (GF): Em um moinho de bolas agitado, 20 partes em peso de um composto fornecido são cominuídas com a 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 produzir uma suspensão fina da substância ativa. Diluição com água produz uma suspensão estável da substância ativa, desse modo uma composição com 20% (p/p) de substância ativa é obtida.

[00299] 2. Tipos de composição a serem aplicados não diluídos: ix) Pós polvilháveis (DP, DS): 5 partes em peso de um composto fornecido são moídas finamente e misturadas intimamente com 95 partes em peso de caulim finamente dividido. Isto produz uma composição polvilhável tendo um teor de substância ativa de 5% em peso. x) Grânulos (GR, FG, GG, MG): 0,5 parte em peso de um composto fornecido é moída finamente e associada com 99,5 partes em peso de carreadores. Os métodos atuais são extrusão, secagem por atomização ou o leito fluidizado. Isto produz grânulos a serem aplicados não diluídos tendo um teor de substância ativa de 0,5% em peso. xi) Soluções ULV (UL): 10 partes em peso de um composto fornecido são dissolvidas em 90 partes em peso de um solvente orgânico, por exemplo xileno. Isto produz uma composição a ser aplicada não diluída tendo um teor de substância ativa de 10% em peso.

[00300] As composições agroquímicas em geral compreendem entre

0,01% e 95%, preferencialmente entre 0,1% e 90%, com a máxima preferência entre 0,5% e 90%, em peso de substância ativa. As substâncias ativas são utilizadas com uma pureza de 90% a 100%, preferencialmente de 95% a 100% (de acordo com o espectro de RMN).

[00301] Concentrados solúveis em água (LS), concentrados fluíveis (FS), pós para tratamento seco (DS), pós dispersáveis em água para tratamento com pasta fluida (WS), pós solúveis em água (SS), emulsões (ES) concentrados emulsificáveis (EC) e géis (GF) são, habitualmente, utilizados para os propósitos de tratamento de materiais de propagação de planta, particularmente de sementes. Estas composições podem ser aplicadas, diluídas ou não diluídas, nos materiais de propagação de planta, particularmente nas sementes. As composições em questão produzem, após diluição de duas a dez vezes, concentrações de substância ativa de 0,01% a 60% em peso, preferencialmente de 0,1% a 40% em peso, nas preparações prontas para uso. A aplicação pode ser realizada antes ou durante a semeadura. Métodos para aplicação de um composto agroquímico fornecido ou uma composição agroquímica fornecida do mesmo, em um material de propagação de planta, especialmente em sementes ou métodos para tratamento de um material de propagação de planta, especialmente sementes, com um composto agroquímico fornecido ou uma composição agroquímica fornecida do mesmo, são conhecidos na técnica e incluem cobertura, revestimento, peletização, polvilhamento, embeбimento e métodos de aplicação em sulco de plantio, do material de propagação. Em uma modalidade preferida, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é aplicado(a) sobre o material de propagação de planta por um método tal que a germinação não é induzida, por exemplo, por cobertura, peletização, revestimento e polvilhamento das sementes.

[00302] Em uma modalidade preferida, uma composição do tipo suspensão (FS) é usada para 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 em volume completado para 1 litro com um solvente, preferencialmente água.

[00303] As substâncias ativas podem ser usadas como tais ou sob a forma de composições delas, por exemplo, sob a forma de soluções, pós, suspensões, dispersões diretamente pulverizáveis, pastas, produtos polvilháveis, materiais para espalhamento ou grânulos, por meio de pulverização, atomização, polvilhamento, espalhamento, escovação, imersão ou derramamento. As formas de aplicação dependem inteiramente dos propósitos pretendidos; é pretendido que seja garantida, em cada caso, a distribuição mais fina possível das substâncias ativas de acordo com a invenção. As formas de aplicação aquosas podem ser preparadas a partir de concentrado 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 molhador, agente de pegajosidade, dispersante ou emulsificador. Alternativamente, é possível preparar concentrados compostos de substância ativa, agente molhador, agente de pegajosidade, dispersante ou emulsificador e, se apropriado, solvente ou óleo e tais concentrados são adequados para diluição com água.

[00304] As concentrações de substância ativa nas preparações prontas para uso podem ser variadas dentro de faixas relativamente amplas. Em geral elas são de 0,0001% a 10%, preferencialmente de 0,001% a 1% em peso de substância ativa.

[00305] As substâncias ativas podem ser, também, usadas, bem sucedidamente, no processo de volume ultrabaixo (ULV, *Ultra-Low-Volume*), sendo possível aplicar composições compreendendo mais que 95% em peso

de substância ativa ou mesmo aplicar a substância ativa sem aditivos.

[00306] 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 (hectare, 10.000 m²), preferencialmente de 0,005 a 2 kg por ha, mais preferencialmente de 0,05 a 0,9 kg por ha, em particular de 0,1 a 0,75 kg por ha.

[00307] No tratamento de materiais de propagação de planta como sementes, por exemplo, por polvilhamento, revestimento ou encharcamento das sementes, são, em geral, requeridas, quantidades de substância ativa de 0,1 a 1.000 g, preferencialmente de 1 a 1.000 g, mais preferencialmente de 1 a 100 g e com a máxima preferência de 5 a 100 g, por 100 quilograma de material de propagação de planta (preferencialmente semente).

[00308] 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. Quantidades costumeiramente aplicadas na proteção de materiais são, por exemplo, de 0,001 g a 2 kg, preferencialmente de 0,005 g a 1 kg, de substância ativa por metro cúbico de material tratado.

[00309] Vários tipos de óleos, agentes molhadores, adjuvantes, herbicidas, bactericidas, outros fungicidas e/ou pesticidas podem ser adicionados às substâncias ativas ou às composições compreendendo-as, se apropriados não até imediatamente antes do uso (mistura em tanque). Estes agentes podem ser misturados com as composições de acordo com a invenção em uma razão em peso de 1:100 a 100:1, preferencialmente de 1:10 a 10:1.

[00310] Adjuvantes que podem ser usados são, em particular, polissiloxanos modificados orgânicos como Break Thru S 240®; alcoxilatos de álcool como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® e Lutensol ON 30®; copolímeros em bloco de EO/PO, por exemplo Pluronic RPE 2035® e Genapol B®; etoxilatos de álcool como Lutensol XP 80®; e

diocetilsulfossuccinato de sódio como Leophen RA®.

[00311] As composições de acordo com a invenção podem, sob a forma de uso como fungicidas, estarem, também, presentes juntas com outras substâncias ativas, por exemplo com pesticidas, reguladores de crescimento, fungicidas se não com fertilizantes, como pré-mistura ou, se apropriado, não até imediatamente antes do uso (mistura em tanque). O pesticida pode ser, por exemplo, um inseticida, um fungicida, um herbicida ou um nematocida adicional. A composição pode, também, compreender uma ou mais substâncias ativas adicionais, incluindo agentes de controle biológicos, extratos microbianos, produtos naturais, ativadores de crescimento de planta e/ou agentes de defesa de planta.

[00312] Misturação de um composto fornecido ou das composições fornecidas dos mesmos sob a forma de uso com fungicidas com outros fungicidas resulta em muitos casos em uma expansão do espectro de atividade fungicida sendo obtido ou em uma prevenção de desenvolvimento de resistência a fungicida. Além disso, em muitos casos, são obtidos efeitos sinérgicos.

[00313] A seguinte lista substâncias ativas, juntamente com as quais os compostos de acordo com a invenção podem ser usados, é pretendida para ilustrar as combinações possíveis, mas não limitá-las:

[00314] A) estrobilurinas azoxistrobina, coumoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, enoxastrobina, fenaministrobina, fluoxastrobina, flufenoxistrobina, cresoxim-metil, mandestrobina, metoministrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametostrobin, piraoxistrobina, piribencarbe, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboximidoilsulfanilmetil)-fenil)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenziloxiimino)etil]benzil)carbamato de metila e 2-(2-(3-(2,6-

diclorofenil)-1-metil-alilidenoaminooximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida;

[00315] B) carboxamidas e carboxanilidas: benalaxil, benalaxil-M, benodanil, benzovindiflupir, bixafeno, boscalida, carboxina, fenfuram, fenexamida, fluindapir, flutolanil, fluxapiroxad, furametpir, isopirazam, isotianil, quiralaxil, mepronil, metalaxil, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixil, oxicarboxina, oxatiapirolina, penflufeno, pentiopirade, pidiflumetofeno, 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: dimetomorph, 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, mandiproamida, oxitetraciclina, siltiofam e amida de ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico;

[00316] C) azóis e triazóis: ametotradim, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fembuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, flutriazol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefom, 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;

[00317] D) compostos heterocíclicos - piridinas: 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, ferinzona, mepanipirim, nitrapirina, nuarimol, pirimetanil; piperazinas: triforina; pirróis: fempiclonil, fludioxonil; morfolinas: aldimorfe, dodemorfe, dodemorfe-acetato, fempropimorfe, tridemorfe; piperidinas: fempropidina; - dicarboximidas: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; - heterociclos não aromáticos de 5 membros: famoxadom, fenamidona, flutianil, octilinona, probenazol, éster S-alílico de ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-di-hidro-pirazol-1-carbotioico; outros: acibenzolar-S-metil, amissulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captan, quinometionate, dazomete, debacarbe, diclomezina, difenzoquate, difenzoquate-metilsulfato, fenoxanil, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazida, piroquilona, quinoxifeno, triazóxido, 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]triazolo[1,5-a]pirimidina e 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7-ilamina;

[00318] E) carbamatos tio- e ditiocarbamatos: ferbam, mancozebe, manebe, metam, metassulfocarbe, metassulfocarbe, metiram, propinebe, protiocarbe, tiram, zinebe, ziram; carbamatos: bentiavalicarbe, dietofencarbe, iprovalicarbe, propamocarbe, cloridrato de propamocarbe, valifenal e éster (4-fluorofenílico) de ácido N-(1-(1-(4-ciano-fenila)etanossulfonil)-but-2-il)carbâmico;

[00319] 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 de casugamicina hidrato, estreptomicina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenil: binapacril, dinobutom, dinocape, nitrotal-isopropil, tecnazeno, compostos organometálicos: sais de fentina, como acetato de fentina, cloreto de fentina ou hidróxido de fentina; - compostos heterocíclicos contendo enxofre: ditianona, isoprotiolano; compostos organofosforados: edifenfos, fosetil, fosetil-alumínio, iprobenfos, ácido fosforoso e seus sais, pirazofos, tolclofos-metil; compostos orgânicos clorados: clorotalonil, diclofluanida, diclorofeno, flussulfamida, hexaclorobenzeno, pencicurom, pentaclorfenol e seus sais, ftalida, quintozeno, tiofanato, tiofanato de metila, tolilfluanida, N-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N-etil-4-metil-benzenossulfonamida; substâncias ativas inorgânicas: mistura Bordeaux, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloreto de cobre, sulfato de cobre básico, enxofre; bifenil, bronopol, ciflufenamida, cimoxanil, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxina-cobre, proexadiona-cálcio, espiroxamina, tolilfluanida, N-(ciclopropilmetoxiimino-(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, metil-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico, metil-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il-amida de ácido 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazolil-O-acetil-piperidin-il)-tiazol-carboxílico, éster 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ílico de ácido acético e éster 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ílico de ácido metoxi-acético.

[00320] G) reguladores de crescimento - ácido abscísico, amidoclor,

ancimidol, 6-benzilaminopurina, brassinolida, butralina, cloromequate (cloreto de cloromequate), cloreto de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefom, flumetralina, flurprimidol, flutiacete, forclorfenurom, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquate (cloreto de mepiquate), ácido naftalenoacético, N-6-benziladenina, paclobutrazol, proexadiona (proexadiona-cálcio), pro-hidrojasmona, tidiazurom, triapentenol, fosforotritioato de tributila, ácido 2,3,5-triidobenzoico, trinexapac-etil e uniconazol;

[00321] H) herbicidas - acetamidas: acetoclor, alaclor, butaclor, dimetaclor, dimetenamida, flufenacet, mefenacet, metolaclor, metazaclor, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilaclor, propaclor, tenilclor; - derivados de aminoácido: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; - ariloxifenoxipropionatos: clorazifope, clodinafope, clofope, cialofope, diclofope, cialofope-butil, fenoxaprope, fenoxaprope-P, fentiaoprope, fluazifope, fluazifop-P, haloxifope, haloxifope-P, isoxapirifope, kuicaoxi, metamifope, propaquizafope, quizalofope, quizalofop-P, quizalofop-P-tefuril, trifope; - Bipiridilas: diquate, paraquate; - (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarbe, molinato, orbencarbe, fenmedifam, prosulfocarbe, piributicarbe, tiobencarbe, trialato; - ciclo-hexanodionas: aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, pinoxadem; profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxiladim; - dinitroanilinas: benfluralina, etalfluralina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; - ésteres difenílicos: acifluorfem, aclonifem, bifenox, diclofope, etoxifem, fomesafem, lactofem, oxifluorfem; - hidroxibenzonitrilas: bomoxinil, diclobenil, ioxinil; - imidazolinonas: imazametabenzó, imazamox, imazapico, imazapir, imazaquin, imazetapir; - ácidos fenoxiacéticos: clomeprope, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprope, MCPA, MCPA-tioetil, MCPB, Mecoprope; pirazinas:

cloridazom, flufempir-etil, flutiacete, norflurazom, piridato; - piridinas: aminopiralida, clopiralida, diflufenicam, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafem, tiazopir, triclopir; - sulfonilureias: amidossulfurom, azinsulfurom, bensulfurom, clorimurom-etil, clorsulfurom, cinossulfurom, ciclossulfamurom, etoxissulfurom, flazassulfurom, flucetossulfurom, flupirsulfurom, foramsulfurom, halossulfurom, imazossulfurom, iodossulfurom, mesossulfurom, metsulfurom-metil, nicossulfurom, oxassulfurom, primissulfurom, prossulfurom, pirazossulfurom, rinsulfurom, sulfometurom, sulfossulfurom, tifensulfurom, triassulfurom, tribenurom, trifloxissulfurom, triflussulfurom, tritossulfurom, 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, metamitrom, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; - ureias: clorotolurom, daimurom, diurom, fluometurom, isoproturom, linurom, metabenzotiazurom, tebutiurom; - outros inibidores de acetolactatosintase: bispiribaco-sódio, cloransulam-metil, diclossulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metossulam, orto-sulfamurom, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenzo-propil, piribenzoxim, piriftalida, piriminobaco-metil, pirimsisulfan, piritiobaco, piroxassulfona, piroxsulam; - outros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamida, benazolim, bencarbazona, benfluresato, benzofenape, bentazona, benzobiciclom, bromacil, bromobutida, butafenacil, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidom-etil, clortal-dimetil, cinmetilina, clomazona, cumilurom, ciprossulfamida, dicamba, difenzoquate, diflufenzopir, *Drechslera monoceras*, endotal, etofumesato, etobenzanida, fentrazamida, flumiclorac-pentil, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, halauxifeno, indanofam, isoxabem, isoxaflutol, lenacil, propanil, propizamida, quincloraco, quinmeraco, mesotriona, ácido metil-arsônico, naptalam, oxadiargil, oxadiazona, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxadeno, piraclonil,

piraflufeno-etil, pirassulfotol, pirazoxifeno, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacil, sulcotriona, sulfentrazona, terbacil, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxi-etoximetil)-6-trifluorometil-piridina-3-carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, éster etílico de ácido (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-dihidro-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), éster metílico de ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-pirimidina-4-carboxílico, 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metil-fenoxi)-piridazin-4-ol, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-piridina-2-carboxílico, éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico e éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-piridina-2-carboxílico.

[00322] I) inseticidas e nematicidas - organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, azinfos-metil, clorpirifos, clorpirifos-metil, clorfenvinfos, diazinom, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfotom, etiom, fenamifos, fenitrotiom, fentiom, isoxatium, malatium, metamidofos, metidatium, metil-paratium, mevinfos, monocrotofos, oxidemetom-metil, paraoxom, paratium, fentoato, fosalona, fosmete, fosfamidon, forato, foxim, pirimifos-metil, profenofos, protiofos, sulprofos, tetraclorvinfos, terbufos, triazofos, triclorfom; - carbamatos: alanicarbe, aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbaril, carbofuram, carbossulfam, fenoxicarbe, furatiocarbe, metiocarbe, metomil, oxamil, pirimicarbe, propoxur, tiodicarbe, triazamato; - piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cialotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofemprox, fempropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cialotrina, permetrina, praletrina, piretrinas I e II, resmetrina, silafluofem, tau-fluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina,

dimeflutrina; - reguladores de crescimento de insetos: a) inibidores da síntese de quitina: benzoilureias: clorfluazurom, cirmazina, diflubenzurom, flucicloxurom, flufenoxurom, hexaflumurom, lufenurom, novalurom, teflubenzurom, triflumurom; buprofezina, diofenolam, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifem, metopreno, fenoxicarbe; d) inibidores da biossíntese de lipídios: espiroclorfem, espiromesifem, espirotetramate; - compostos agonistas/antagonistas de receptor nicotínico: clotianidina, dinotefuram, imidacloprida, tiametoxam, nitempiram, acetamiprida, tiacloprida, 1-(2-cloro-tiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; - compostos antagonistas de GABA: endossulfam, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida de ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinamóil-1H-pirazol-3-carboxílico; inseticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosade, espinetoram; - inibidores do transporte de elétrons mitocondriais (METI, *Mitochondrial Electron Transport Inhibitor*) I - acaricidas: fenazaquin, piridabem, tebufempirade, tolfempirade, flufenerim; - compostos METI II e III: acequinocil, fluaciprim, hidrametilnom; - Desacopladores: clorfenapir; - inibidores da fosforilação oxidativa: ciexatina, diafentiurom, óxido de fembutatina, propargita; - compostos disruptores de ecdise: criomazina; inibidores de oxidase de função mista: butóxido de piperonila; bloqueadores do canal de sódios: indoxacarbe, metaflumizona; - outros: benclotiaz, bifenazato, cartape, flonicamida, piridalil, pimetozina, enxofre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofos, ciflumetofeno, amidoflumete, imiciafos, bistriflurom e pirifluquinazona; - outros inseticidas e nematicidas: broflanilida, ciclaniliprol, sulfoxaflor, flupiradifurona, amitraz, pirimidifeno, ciantraniliprol, fluazaindolizina, tetraniliprol e tioxazafem.

[00323] J) Agentes de controle biológico: - gêneros 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; - gêneros de fungos: *Alternaria, Ampelomyces, Aspergillus, Aureobasidium, Beauveria, Colletotrichum, Coniothyrium, Gliocladium, Metarhizium, Muscodor, Paecilomyces, Penicillium, Trichoderma, Typhula, Ulocladium e Verticillium*; - ativadores de crescimento de plantas ou agentes de defesa de plantas: proteína harpina, *Reynoutria sachalinensis*, jasmonato, lipoquitooligossacarídeos, ácido salicílico e isoflavonas.

[00324] A presente invenção refere-se, adicionalmente, às composições agroquímicas compreendendo uma mistura pelo menos um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma outra substância ativa útil para a proteção de plantas, por exemplo selecionado dos grupos A) a J) (componente 2), em particular um outro fungicida, por exemplo um ou mais fungicidas dos grupos A) a F), conforme descritos acima e se desejado um solvente ou carreador sólido adequado. Aquelas misturas são de interesse específico, porque muitas delas, na mesma taxa de aplicação, mostram eficiências mais altas contra fungos nocivos. Além disso, o combate de fungos nocivos com uma mistura de um composto fornecido e pelo menos um fungicida dos grupos A) a F), conforme descritos acima, é mais eficaz do que o combate daqueles fungos com um composto fornecido sozinho ou fungicidas dos grupos A) a F) sozinhos. Pela aplicação de um composto fornecido junto com pelo menos uma substância ativa dos grupos A) a I), pode ser obtido um efeito sinérgico, isto é obtida mais do que uma simples adição dos efeitos

individuais (misturas sinérgicas).

[00325] De acordo com esta invenção, a aplicação de um composto fornecido junto com pelo menos uma outra substância ativa é para ser entendida para denotar que pelo menos um composto fornecido e pelo menos uma outra substância ativa ocorrem simultaneamente no local de ação (isto é, os fungos nocivos a serem controlados ou os habitats deles como plantas infestadas, materiais de propagação de planta infestados, particularmente sementes infestadas, superfícies infestadas, materiais infestados ou o solo infestado, e, também plantas, materiais de propagação de planta, particularmente sementes, solo, superfícies, materiais ou salas a serem protegidos contra o ataque de fungos) em uma quantidade fungicidamente eficaz. Isto pode ser obtido pela aplicação de um composto fornecido e pelo menos uma outra substância ativa simultaneamente, quer juntamente (por exemplo como mistura em tanque) quer separadamente ou em sucessão, em que o intervalo de tempo entre as aplicações individuais é selecionado para garantir que a substância ativa aplicada primeiro ainda ocorra no local de ação em uma quantidade suficiente no tempo de aplicação da(s) outra(s) substância(s) ativa(s). A ordem de aplicação não é essencial para o funcionamento da presente invenção.

[00326] Em misturas binárias, isto é composições de acordo com a invenção compreendendo um composto fornecido (componente 1) e uma outra substância ativa (componente 2), por exemplo uma substância ativa dos grupos A) a J), a razão entre o peso de componente 1 e o peso de componente 2 em geral depende das propriedades das substâncias ativas usadas, habitualmente está na faixa de 1 :100 a 100:1, regularmente na faixa de 1 :50 a 50:1, preferencialmente na faixa de 1 :20 a 20:1, mais preferencialmente na faixa de 1 :10 a 10:1 e em particular na faixa de 1:3 a 3:1.

[00327] Em misturas ternárias, isto é composições de acordo com a invenção compreendendo um composto fornecido (componente 1) e uma

primeira outra substância ativa (componente 2) e uma segunda outra substância ativa (componente 3), por exemplo duas substâncias ativas dos grupos A) a J), a razão entre o peso de componente 1 e o peso de componente 2 depende das propriedades das substâncias ativas usadas, preferencialmente está na faixa de 1:50 a 50:1 e particularmente na faixa de 1:10 a 10:1 e a razão entre o peso de componente 1 e o peso de componente 3 preferencialmente está na faixa de 1:50 a 50:1 e particularmente na faixa de 1:10 a 10:1.

[00328] Os componentes podem ser usados individualmente ou já parcial ou completamente misturados uns com os outros para preparar a composição de acordo com a invenção. Também é possível que sejam embalados e usados posteriormente como uma composição de combinação como um kit de partes.

[00329] Em uma modalidade da invenção, os kits podem incluir um ou mais, incluindo todos, componentes que podem ser usados para preparar uma composição agroquímica objeto. Por exemplo, kits podem incluir um ou mais componentes fungicidas e/ou um componente adjuvante e/ou um componente inseticida e/ou um componente regulador de crescimento e/ou um herbicida. Um ou mais dentre os componentes podem já estar combinados juntos ou pré-formulados. Naquelas modalidades nas quais mais do que dois componentes são fornecidos em um kit, os componentes podem já estar combinados juntos e como tais são embalados em um recipiente único como um frasco, uma garrafa, uma lata, uma bolsa, um saco ou um canister. Em outras modalidades, dois ou mais componentes de um kit podem estar embalados separadamente, isto é, não pré-formulados. Como tais, os kits podem incluir um ou mais recipientes separados como frascos, latas, garrafas, bolsas, sacos ou canisteres, cada recipiente contendo um componente separado para uma composição agroquímica. Em ambas as formas, um componente do kit pode ser aplicado separadamente dos ou junto com os outros componentes ou como um componente de uma composição de combinação de acordo com a

invenção para preparar a composição de acordo com a invenção.

[00330] O usuário aplica a composição de acordo com a invenção habitualmente de um dispositivo de pré-dosagem, um pulverizador de mochila, um tanque de pulverização ou um avião de pulverização. Aqui, a composição agroquímica é preparada com água e/ou agente tamponante para a concentração de aplicação desejada, sendo possível, se apropriado, adicionar outros agentes auxiliares e o líquido de pulverização pronto para uso ou a composição agroquímica de acordo com a invenção é dessa forma obtido(a). Em algumas modalidades, 50 a 500 litros do líquido de pulverização pronto para uso são aplicados por hectare de área útil agrícola. Em algumas modalidades 100 a 400 litros do líquido de pulverização pronto para uso são aplicados por hectare. Em algumas modalidades, a invenção fornece um kit para aplicação em estufa da composição pronta para uso da invenção.

[00331] De acordo com uma modalidade, os componentes individuais da composição de acordo com a invenção 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 outros agentes auxiliares podem ser adicionados, se apropriados (mistura em tanque). Em uma outra modalidade, quer componentes individuais da composição de acordo com a invenção quer componentes parcialmente misturado, por exemplo componentes compreendendo um composto fornecido e/ou substâncias ativas dos grupos A) a J), podem ser misturados pelo usuário em um tanque de pulverização e outros agentes auxiliares podem ser adicionados, se apropriados (mistura em tanque).

[00332] Em uma outra modalidade, quer componentes individuais da composição de acordo com a invenção quer componentes parcialmente pré-misturados, por exemplo componentes compreendendo um composto fornecido e/ou substâncias ativas dos grupos A) a J), podem ser aplicados juntamente (por exemplo após mistura em tanque) ou consecutivamente.

[00333] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dentre as estrobilurinas do grupo A) (componente 2) e particularmente selecionadas dentre azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metil, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina e trifloxistrobina.

[00334] Em algumas modalidades a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dentre as carboxamidas do grupo B) (componente 2). Em algumas modalidades, a carboxamida é selecionada do grupo consistindo em bixafeno, 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.

[00335] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dentre azóis do grupo C) (componente 2). Em algumas modalidades, o azol é selecionado do grupo consistindo em ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, triadimefon, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamida, benomil, carbendazim e etaboxam.

[00336] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos compostos heterocíclicos do grupo D) (componente 2). Em algumas modalidades, os compostos heterocíclicos do grupo D) são selecionados do grupo consistindo em fluazinam, ciprodinil, fenarimol, mepanipirim, pirimetanil, triforina, fludioxonil, dodemorfe, fempropimorfe, tridemorfe, fempropidina, iprodiona, vinclozolina,

famoxadone, fenamidone, probenazol, proquinazida, acibenzolar-S-metil, captafol, folpete, fenoxanil, quinoxifeno e 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7-ilamina.

[00337] Em algumas modalidades, a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos carbamatos do grupo E) (componente 2). Em algumas modalidades, os carbamatos são selecionados do grupo consistindo em mancozebe, metiram, propinebe, tiram, iprovalicarbe, bentiavalicarbe e propamocarbe.

[00338] Em algumas modalidades a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos fungicidas fornecidos no grupo F) (componente 2). Em algumas modalidades, os fungicidas do grupo F) são selecionados do grupo consistindo em ditianona, sais de fentina, como acetato de fentina, fosetil, fosetil-alumínio, H_3PO_3 e sais do mesmo, clortalonil, diclofluanida, tiofanato-metil, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclureto de cobre, sulfato de cobre, enxofre, cimoxanil, metrafenona e espiroamina.

[00339] Em algumas modalidades a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos herbicidas apresentados no grupo H) (componente 2). Em algumas modalidades, os herbicidas do grupo H) são selecionados do grupo consistindo em acetoclor, 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(6*H*)-il)fenoxi)piridin-2-il)oxi)acetato de etila, flumioxazina, fomesafem, glifosato, glufosinato, halauxifem, isoxaflutol, mesotriona, metolaclor, quizalofope, saflufenacil, sulcotriona, tembotriona, topamezona e 2,4-D. Em algumas modalidades, os herbicidas do grupo H) são selecionados do grupo

consistindo em clorazifope, clodinafope, clofope, cialofope, diclofope, fenoxaprope, fenoxaprope-P, fentiaoprope, fluazifope, fluazifope-P, haloxifope, haloxifope-P, isoxapirifope, kuicaoxi, metamifope, propaquizafope, quizalofope, quizalofope-P, trifope, aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxiladim e pinoxadeno.

[00340] Em algumas modalidades a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos inseticidas e nematicidas apresentados no grupo I) (componente 2). Em algumas modalidades, os inseticidas e nematicidas do grupo I) são selecionado do grupo consistindo em abamectina, aldicarbe, aldoxicarbe, bifentrina, broflanilida, carbofurano, clorantraniliprol, clotianidina, ciantraniliprol, ciclaniliprol, ciflutrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina, dinotefuram, emamectina, etiprol, fenamifos, fipronil, flubendiamida, fostiazato, imidacloprida, ivermectina, lambda-cialotrina, milbemectina, 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol, nitempiram, oxamil, permetrina, espinetoram, espinosade, espirodiclofem, espirotetramate, teflutrina, tetraniliprol, tiacloprida, tiametoxam, tiodicarbe e tioxazafem.

[00341] Em algumas modalidades a invenção fornece uma mistura compreendendo um composto fornecido (componente 1) e pelo menos uma substância ativa selecionada dos agentes de controle biológico apresentados no grupo J) (componente 2). Em algumas modalidades, as bactérias de agentes de controle biológico do grupo J) são selecionadas do grupo consistindo 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 dos agentes de

controle biológico do grupo J) são selecionados do grupo consistindo em *Beauveria bassiana*, *Coniothyrium minitans*, *Gliocladium virens*, *Muscodor albus*, *Paecilomyces lilacinus*, *Trichoderma polysporum* e *Trichoderma virens*.

[00342] As substâncias ativas chamadas de o componente 2, a preparação delas e a atividade delas contra fungos nocivos são conhecidas na técnica. Em algumas modalidades estas substâncias estão disponíveis para comercialização. Os compostos descritos pela nomenclatura de acordo com a IUPAC, a preparação deles e a atividade fungicida deles são também 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).

[00343] As misturas de substâncias ativas podem ser preparadas como composições compreendendo além dos ingredientes ativos pelo menos um ingrediente inerte por meios habituais, por exemplo, pelo meio dado para um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo.

[00344] Em relação aos ingredientes habituais de tais composições referência é feita às explicações dadas para as composições contendo um composto fornecido.

[00345] As misturas de substâncias ativas de acordo com a presente

invenção são adequadas como fungicidas, tal como um composto fornecido. 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 (sinônimo, Oomicetos).

Usos antimicóticos

[00346] Um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é também adequado(a) para tratamento de doenças em homens e animais, especialmente como antimicóticos, para o tratamento de câncer e para o tratamento de infecções virais. O termo “antimicótico”, conforme distinguido do termo “fungicida”, refere-se a um medicamento para o combate de fungos zoopatogênicos e patogênicos para humanos, isto é, para o combate de fungos em animais, especialmente em mamíferos (incluindo humanos) e aves.

[00347] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um medicamento compreendendo pelo menos um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[00348] Em algumas modalidades, a invenção refere-se ao uso de um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo para a preparação de um medicamento antimicótico; isto é para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de infecções com fungos patogênicos para humanos e/ou zoopatogênicos.

[00349] Um composto fornecido ou composições fornecidas dos mesmos tem atividade fungicida, 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*; fungos 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*, *Scytalidium dimidiatum* e *Scytalidium hyalinum*; *Candida spp.* incluindo, por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*; *Malassezia spp.* incluindo, por exemplo, *Malassezia furfur*; *Cryptococcus*; *Blastomyces*; *Histoplasma*; e *Sporotrix schenckii*.

[00350] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma infecção microbiana em um sujeito, compreendendo: administrar topicamente a um sujeito, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo útil no tratamento de uma infecção microbiana.

[00351] Em algumas modalidades, a administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo reduz o número de micróbios, preferencialmente de micróbios patogênicos, dentro do ou sobre o mamífero ao qual é administrado. Os micróbios que podem ser atacados pelas presentes composições são selecionados do grupo consistindo em fungos, bolores, leveduras e combinações dos mesmos.

[00352] Em algumas modalidades, o assunto presentemente descrito refere-se a um método para o tratamento de uma condição, uma doença ou um distúrbio em um sujeito, em que a condição, a doença ou o distúrbio é uma infecção fúngica. Em determinadas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica da pele. Em determinadas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica da unha. Em determinadas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção fúngica do folículo piloso.

[00353] Em algumas modalidades, o assunto presentemente descrito refere-se ao uso de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo para o tratamento de uma infecção microbiana em um sujeito pela administração tópica do composto ou da composição do mesmo para o tratamento de uma infecção microbiana em um sujeito pela administração tópica do composto ou da composição ao sujeito que necessita da mesma.

[00354] Em algumas modalidades, o assunto presentemente descrito refere-se ao uso de um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo para o tratamento de uma infecção fúngica em um sujeito pela administração tópica do composto ou da composição ao sujeito que necessita da mesma.

[00355] Em algumas modalidades, o assunto presentemente descrito refere-se ao uso de um agente antifúngico ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção fúngica.

[00356] Em algumas modalidades, o assunto presentemente descrito refere-se ao uso de um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção fúngica.

[00357] Em algumas modalidades, as condições tratadas pela administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo incluem infecções fúngicas superficiais da pele que parecem sobre a camada externa da pele e podem causar *Tinea cruris* (prurido do jôquei), *Tinea corporis* (tinha do corpo), *Tinea pedis*, *Tinea pedis* interdigital, *Tinea pedis* tipo-mocassim, *Tinea manuum*, *Tinea versicolor* (pitiríase), *Tinea nigra*, candidíase cutânea, *Tinea faciei* (tinha facial) e piedra preta e piedra branca.

[00358] *Tinea corporis* (tinha do corpo), *Tinea cruris* (prurido do jôquei) e *Tinea faciei* (tinha 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 fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00359] *Tinea pedis* (pé-de-atleta) ou *Tinea manuum* (infecção fúngica da mão), que pode ser causada por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, e/ou *T. violaceum*, são tratáveis pela administração de um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo.

[00360] Candidíase cutânea, que pode ser causada por *Candida albicans*, pode ser, também, tratável pela administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00361] Um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Consequentemente, a administração das presentes composições pode tratar, por exemplo infecções fúngicas superficiais da pele relacionadas com 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*.

[00362] Em algumas modalidades, o presente assunto refere-se, também, a um método de tratamento de e/ou de prevenção de uma infecção fúngica do folículo piloso, incluindo por exemplo, uma ou mais dentre *Tinea capitis*, *Tinea favosa* e *Tinea barbae*, em um mamífero compreendendo administrar a um mamífero, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00363] Em algumas modalidades, as condições tratadas pela administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida incluem *Tinea capitis* e/ou *Tinea favosa* e/ou *Tinea barbae*.

[00364] *Tinea capitis* e/ou *Tinea favosa* e/ou *Tinea barbae* são

tratáveis pela administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00365] *Tinea capitis* é uma infecção fúngica superficial (dermatofitose) da pele do escalpo, das sobrancelhas e das pestanas, que ataca os folículos pilosos e a haste do pelo. A doença é principalmente causada por dermatófitos dos 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 nas áreas de perda de cabelo únicas ou múltiplas, algumas vezes com um padrão ‘ponto preto’ (com frequência com pelos quebrados), que podem estar acompanhadas por inflamação, descamação, pústulas e prurido. *Tinea favosa* pode ser considerada uma variedade de *Tinea capitis* porque envolve o escalpo. *Tinea favosa* é principalmente causada por dermatófitos dos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, incluindo por exemplo, *Microsporum gypseum* e *Trichophyton schoenleinii*. *Tinea barbae* é uma dermatofitose superficial que é limitada às áreas da barba da face, do pescoço, do queixo, das bochechas, e/ou dos lábios e ocorre quase exclusivamente em homens adolescentes mais velhos e adultos. A apresentação clínica da *Tinea barbae* inclui placas semelhantes a quérion, intensas, inflamatórias e placas superficiais não inflamatórias parecendo-se com *Tinea corporis* ou foliculite bacteriana. O mecanismo que causa a *Tinea barbae* é similar àquele da *Tinea capitis* e é frequentemente o resultado de uma infecção por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) mas pode, também, resultar de *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum* e *Trichophyton verrucosum*. Finalmente é sabido que *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei* causam *Tinea barbae* mas são relativamente raros.

[00366] *Tinea capitis* que pode ser causada por um ou mais dentre

Microsporum audouini, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, elou *Trichophyton verrucosum* e *Tinea favosa* que pode ser causada por um ou mais dentre *Microsporum gypseum* elou *Trichophyton schoenleinii* e *Tinea barbae* que pode ser causada por um ou mais dentre *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei*, são tratáveis pela administração de um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo.

[00367] Um composto fornecido ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Consequentemente, a administração das presentes composições pode tratar, por exemplo, condições relacionadas com 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*, elou *Trichophyton verrucosum*.

[00368] Em algumas modalidades, o presente assunto refere-se a um método de tratamento de e/ou de prevenção de onicomicose em um sujeito compreendendo administrar a um sujeito, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00369] Condições não limitadoras que são tratadas pela administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo, incluem onicomicose incluindo onicomicose causada por um ou mais dentre dermatófitos, leveduras (onicomicose candidal) e fungos não dermatófitos.

[00370] Onicomicose é tratável pela administração de um composto

fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo.

[00371] Onicomicose é uma infecção fúngica do leito da unha, da matriz da unha ou da placa da unha. É causada por 3 classes principais de fungos: dermatófitos, leveduras (onicomicose candidal) e fungos não dermatófitos. Dermatófitos são a causa mais comum de onicomicose, mas onicomicose causada por fungos não dermatófitos está tornando-se mais comum em todo o mundo. Onicomicose devido a *Candida* pe menos comum. Dermatófitos que podem causar onicomicose incluem um ou mais dentre *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* e *Trichophyton verrucosum* e oncomitose associada a dermatófitos é, também, com frequência, chamada de *Tinea unguium* (tina ungueal). Onicomicose candidal inclui candidíase cutânea e candidíase mucocutânea que são causadas por uma ou mais espécies de *Candida*, incluindo por exemplo, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Fungos não dermatófitos que podem causar onicomicose podem incluir um ou mais dentre, por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* e *Scytalidium hyalinum*.

[00372] Há quatro tipos clássicos de onicomicose incluindo os seguintes: onicomicose subungueal distal e lateral (DLSO, *Distal and Lateral Subungal Onychomycosis*) que é a forma mais comum de onicomicose e é habitualmente causada por *Trichophyton rubrum* e/ou *Trichophyton interdigitale*, que invade o leito da unha e a face inferior da placa da unha; onicomicose superficial branca (WSO, *White Superficial Onychomycosis*) é causada por invasão fúngica (por exemplo, *T. mentagrophytes*) das camadas superficiais da placa da unha para formar “ilhas brancas” na placa, fungos não dermatófitos causam onicomicose superficial branca intensa; onicomicose subungueal proximal (PSO, *Proximal Subungal Onychomycosis*) é penetração

fúngica da placa da unha recentemente formada através da dobra proximal da unha e é a forma menos comum de onicomiose em pessoas saudáveis, mas é encontrada mais comumente quando o paciente está imunocomprometido; onicomiose endonix (EO, *Endonyx Onychomycosis*) e onicomiose candidal (CO, *Candidal Onychomycosis*) que é invasão de espécie *Candida* das unhas dos dedos da mão.

[00373] Um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo tem atividade fungicida contra múltiplos organismos. Consequentemente, a administração de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo pode tratar, por exemplo, condições, incluindo por exemplo, onicomiose, relacionada com 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 fungos, incluindo por exemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, um *Fusarium spp.*, um *Aspergillus spp.*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* e *Scytalidium hyalinum*.

[00374] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo, em que a composição é combinada com um intensificador de penetração física/mecânica que, por exemplo, atua pelo aumento da permeabilidade pela danificação ou alteração reversível da natureza físico-química do *stratum corneum* ou da superfície da unha para reduzir sua resistência difusional. Tal intensificação mecânica pode incluir aquelas conhecidas na técnica como abrasão manual ou elétrica da unha, ataque ácido, ablação por laser, microporação, iontoforese ou aplicação de ultrassom de frequência baixa, correntes térmicas ou elétricas sobre/através da unha ou da pele para tornar

mais eficiente a difusão de porções tópicas.

[00375] Um composto fornecido ou as composições fornecidas dos mesmos podem ser topicamente administrados em qualquer formulação, incluindo um gel. Uma quantidade suficiente da preparação tópica pode ser suavemente friccionada sobre a área afetada e a pele circundante, por exemplo, em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de tecido ou pele saudável circundando a área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 1,3 centímetros. Uma composição fornecida pode ser aplicada em qualquer superfície do corpo, incluindo por exemplo, uma superfície de pele, escalpo, sobrancelhas, pestanas, áreas de barba, superfície da unha, leito da unha, matriz da unha e dobra da unha, em também, na boca, na vagina, no olho, no nariz ou em outras membranas mucosais.

[00376] Para infecções fúngicas mais superficiais da pele, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser aplicado(a) em uma aplicação única, de uma vez, 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, durante um período de tempo 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 fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser administrado(a), por exemplo, em uma frequência de uma vez por dia ou duas vezes por dia. Um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser tipicamente administrado(a) durante um período de tempo de 1 semana a 8 semanas, de 1 semana a 4 semanas, durante 1 semana, durante 2 semanas, durante 3 semanas, durante 4 semanas, durante 5 semanas, durante 6 semanas, durante 7 semanas ou durante 8 semanas.

[00377] Um composto fornecido ou composições fornecidas dos mesmos pode ser aplicado(as) em uma quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele ou tecido saudável circundando a área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 1,3 centímetros. Quantidades adequadas, por exemplo, por aplicação por área afetada ou dosagem diária cumulativa por área afetada (por exemplo duas aplicações em um período de 24 horas), podem incluir, por exemplo, de cerca de 0,1 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,2 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,3 grama a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 6 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 grama 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 grama; cerca de 0,5 grama; 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.

[00378] Em determinados casos severos, por exemplo, de *Tinea pedis* e/ou *Tinea cruris*, uma dose máxima por aplicação, por área afetada de 8 gramas da composição presentemente descrita pode ser aplicada em uma área afetada, por exemplo, uma ou duas vezes por dia.

[00379] Por exemplo, em geral para *Tinea corporis* ou *Tinea cruris* ou *Tinea faciei*, a presente composição pode ser aplicada, por exemplo, uma ou duas vezes por dia, por exemplo, de manhã e à noite, durante cerca de 2 a 4 semanas. Em geral para *Tinea pedis* a aplicação da presente composição pode ser aplicada uma vez por dia, durante 2 semanas ou mais longamente. Por exemplo, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo pode ser topicamente aplicado(a) em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele ou tecido saudável circundando a área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 1,3 centímetros, em uma frequência, por exemplo, de uma vez por dia, durante um período de tempo, por exemplo de cerca de duas semanas.

[00380] Se desejados, outros agentes terapêuticos podem ser utilizados juntamente com um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo. A quantidade dos ingredientes farmacêuticamente aceitáveis que pode ser combinada com materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado, da natureza da doença, do distúrbio ou da condição e da natureza dos ingredientes ativos.

[00381] Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma

composição farmacêutica do mesmo é administrado(a) em uma dose única ou em doses múltiplas por período de tempo, por exemplo, diária, semanal, bissemanal ou mensalmente. Por exemplo, em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição farmacêutica do mesmo é administrado(a) de uma a quatro vezes por período.

[00382] Em algumas modalidades, para infecções fúngicas superficiais da pele, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é administrado(a) uma vez por semana, durante um período de uma a seis semanas, por exemplo, durante uma semana, durante duas semanas, durante três semanas, durante quatro semanas, durante cinco semanas ou durante seis semanas.

[00383] Em algumas modalidades, para infecções de onicomicose, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é aplicado(a) em uma frequência de uma a quatro vezes por dia, incluindo por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia, em uma base diária ou semanal ou em um cronograma mensal ou um cronograma de a cada dois meses, durante um período de tempo suficiente para aliviar os sintomas ou eliminar a infecção fúngica, por exemplo, durante 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, durante 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, durante 1 semanas, durante 2 semanas, durante 4 semanas, durante 6 semanas, durante 8 semanas, durante 10 semanas, durante 12 semanas, durante 24 semanas, durante 26 semanas, durante 28 semanas, durante 30 semanas, durante 32 semanas, durante 34 semanas, durante 36 semanas, durante 38 semanas, durante 40 semanas, durante 42 semanas, durante 44 semanas, durante 46 semanas, durante 48 semanas, durante 50 semanas, durante 50 semanas ou durante 52 semanas. Por exemplo, as presentes composições podem ser tipicamente administradas, em uma frequência de uma vez por dia durante um período de tempo de 1 semana a 52 semanas, por exemplo de cerca de 24 semanas a 48 semanas.

[00384] Em algumas modalidades, para infecções de 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 saudável e/ou de unha saudável circundando a área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,3 centímetro a cerca de 1,3 centímetros. Quantidades adequadas, por exemplo, por aplicação por área afetada ou dosagem diária cumulativa 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 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,2 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,3 grama a cerca de 4 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,4 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 8 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 6 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 4,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 4 gramas;

de cerca de 0,5 grama a cerca de 3,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 3 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 2,5 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 2 gramas; de cerca de 0,5 grama a cerca de 1,5 gramas; de cerca de 0,5 grama 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 grama; cerca de 0,5 grama; 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 de cerca de 8 gramas.

[00385] Em determinados casos de onicomicose, uma dose máxima por aplicação, por área afetada, de 8 gramas de um composto fornecido ou de uma composição fornecida do mesmo é aplicada em uma área afetada (todas as unha), por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia. Em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma composição fornecida do mesmo é aplicado(a), por exemplo uma vez ou duas vezes por dia, por exemplo, de manhã e/ou à noite, durante cerca de 1 a 52 semanas. Por exemplo, em algumas modalidades, um composto fornecido ou uma

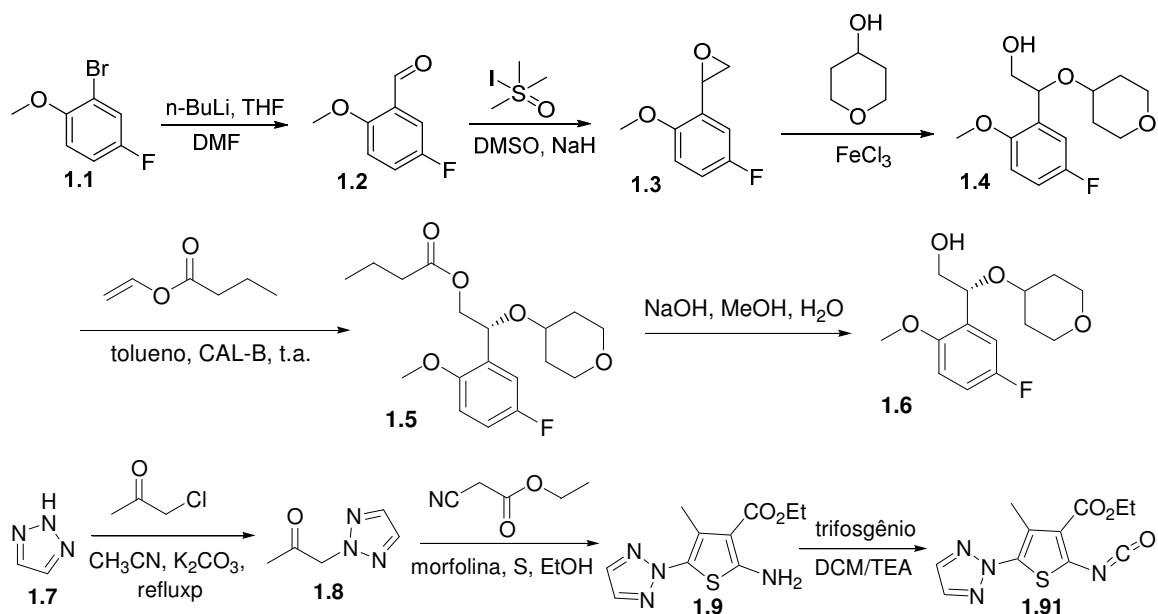
composição fornecida do mesmo é tipicamente aplicado(a) em uma quantidade suficiente para cobrir uma área afetada mais uma margem de pele saudável e/ou de unha saudável circundando a área afetada, por exemplo, uma margem de cerca de 0,3 centímetro a cerca de 1,3 centímetros, em uma frequência, por exemplo, de uma vez por dia, durante um período de tempo, por exemplo de cerca de 24 semanas a cerca de 48 semanas.

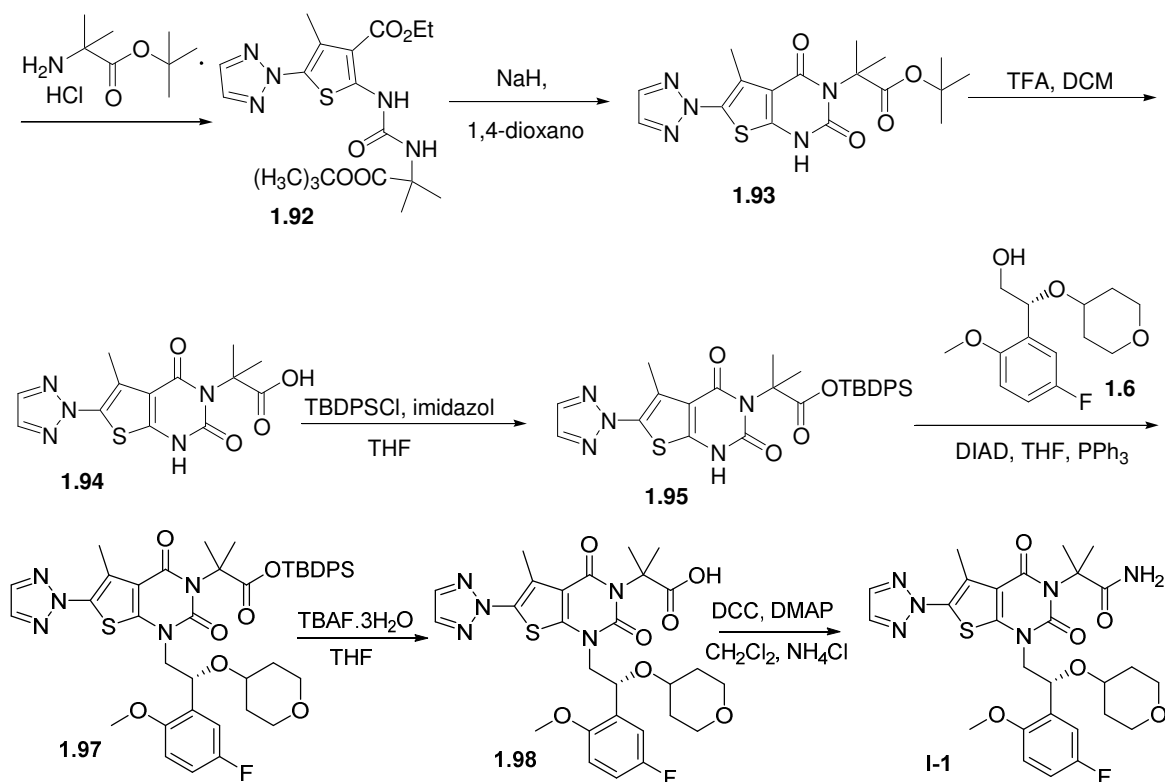
EXEMPLIFICAÇÃO

[00386] Conforme descrito nos Exemplos, abaixo, em determinadas modalidades exemplificadoras, os compostos são preparados de acordo com os seguintes procedimentos gerais. Será reconhecido que, embora os métodos gerais descrevam a síntese de determinados compostos da presente invenção, os seguintes métodos gerais e outros métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica, podem ser aplicados para todos os compostos e todas as subclasses e espécies de cada um destes compostos, conforme descritos no presente documento.

Procedimentos experimentais:

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





[00387] **Síntese de composto 1.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 2 L, foi adicionado **1.1** (30 g, 146,32 mmol, 1,00 equiv) em THF (600 mL). Isto foi seguido pela adição de n-BuLi (70,56 mL) por gotejamento com agitação a -78°C durante 1 h. A isto foi adicionada DMF (21,462 g, 293,62 mmol, 2,01 equiv) por gotejamento com agitação a -78°C. A reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 300 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 19,4 g (86%) de **1.2** como um sólido amarelo.

[00388] **Síntese de composto 1.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados DMSO (200 mL) e NaH (6,04 g, 151,00 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de iodeto de S,S-dimetilmetanossulfonila (33,22 g, 150,95 mmol, 1,20 equiv) em várias porções. A isto foi adicionado **1.2** (19,4 g, 125,86 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 15°C. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL

de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 400 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 13,5 g (64%) de **1.3** como um óleo amarelo claro.

[00389] **Síntese de composto 1.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, foram adicionados oxan-4-ol (25 g, 244,78 mmol, 3,05 equiv), FeCl_3 (1,29 g) e **1.3** (13,5 g, 80,28 mmol, 1,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 9 g (41%) de **1.4** como óleo incolor.

[00390] **Síntese de composto 1.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados **1.4** (32,4 g, 119,87 mmol, 1,00 equiv), tolueno (162 mL), butanoato de etenila (8,21 g, 71,9 mmol, 0,60 equiv) e CAL-B (486 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 19 g (47%) de **1.5** como óleo incolor.

[00391] **Síntese de composto 1.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1.000 mL, foram adicionadas uma solução de **1.5** (19 g, 55,82 mmol, 1,00 equiv) em metanol (260 mL) e uma solução de NaOH (4,48 g, 112,00 mmol, 2,01 equiv) em água (130 mL). A reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. O valor do pH da solução foi ajustado para 7 com AcOH (1 mol/L). A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, então foi extraída com 2x100 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 15 g (99%) de **1.6** como óleo incolor.

[00392] **Síntese de composto 1.8.** A um frasco de fundo redondo, de 3

bocas, de 50 mL, foram adicionados **1.7** (1,0 g, 14,5 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (25 mL), K₂CO₃ (4 g, 28,94 mmol, 2,00 equiv) e 1-cloropropan-2-ona (1,48 g, 16,00 mmol, 1,10 equiv). A reação foi aquecida sob refluxo de um dia para o outro. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 400 mg (22%) de **1.8** como um sólido branco.

[00393] **Síntese de composto 1.9.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1.000 mL, foram adicionados **1.8** (23 g, 183,8 mmol, 1,00 equiv), morfolina (16 g), enxofre (5,88 g, 91,88 mmol, 0,50 equiv), etanol (500 mL) e 2-cianoacetato de etila (20,8 g, 183,88 mmol, 1,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 5 g (11%) de **1.9** como um sólido branco.

[00394] **Síntese de composto 1.91.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados uma solução de **1.9** (4 g, 15,85 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (120 mL) e trifosgênio (1,56 g, 5,25 mmol, 0,33 equiv). Isto foi seguido pela adição de Et₃N (4,8 g, 47,52 mmol, 2,97 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C. A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. O produto bruto foi usado diretamente na etapa seguinte.

[00395] **Síntese de composto 1.92.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados uma solução de **1.91** (4,39 g, bruto) em CH₂Cl₂ (120 mL) e 2-[(2-amino-2-metilpropanoil)oxi]-2-metilpropil [sic] (2,51 g, 15,86 mmol, 1,00 equiv). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente, então foi inativada pela adição de 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de CH₂Cl₂, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado para fornecer 4,37 g (63%) de **1.92** como um sólido branco.

[00396] **Síntese de composto 1.93.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **1.92** (5,37 g, 12,27 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (100 ml) e NaH (980 mg, 24,50 mmol, 2,02 equiv). A reação foi agitada durante 2h a 110°C em um banho de óleo, então foi inativada pela adição de 100 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2,06 g (43%) de **1.93** como um sólido branco.

[00397] **Síntese de composto 1.94.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **1.93** (2,56 g, 6,54 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (20 mL), ácido trifluoroacético (4 mL). A reação foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, para fornecer 2,1 g (96%) de **1.94** como um sólido branco.

[00398] **Síntese de composto 1.95.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, foram adicionados **1.94** (2,1 g, 6,26 mmol, 1,00 equiv), oxolano (30 mL), imidazol (640 mg) e TBDPSCl (2,58 g). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 3,26 g (91%) de **1.95** como um sólido branco.

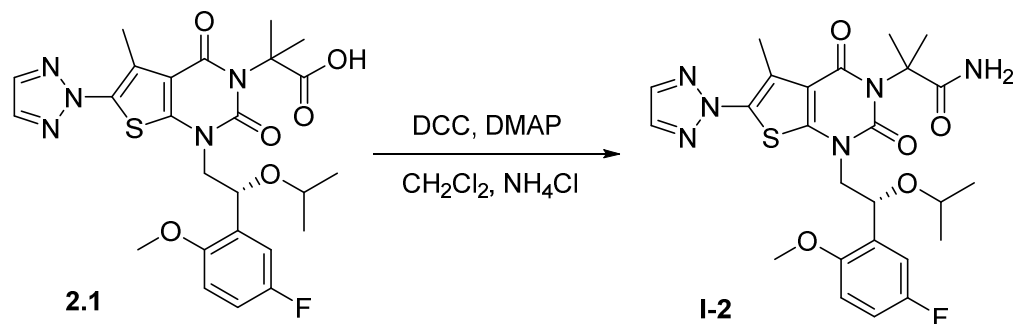
[00399] **Síntese de composto 1.97.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **1.96** (3 g, 5,23 mmol, 1,00 equiv), **1.6** (1,7 g, 6,29 mmol, 1,20 equiv), THF (100 mL), DIAD (1,58 g, 7,81 mmol, 1,50 equiv) e PPh₃ (2 g, 7,63 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 4,8 g (bruto) de **1.97** como um sólido branco.

[00400] **Síntese de composto 1.98.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **1.97** (4,8 g, 5,81 mmol, 1,00 equiv), THF (50 mL)

e TBAF (4,8 g, 18,36 mmol, 3,16 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro at 40°C em um banho de óleo. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 50 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,6 g (47%) de **1.98** como um sólido branco.

[00401] **Síntese de composto I-1.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados uma solução de **1.98** (1,6 g, 2,72 mmol, 1,00 equiv), DCC (1,12 g, 5,43 mmol, 1,99 equiv), DMAP (670 mg, 5,48 mmol, 1,98 equiv) e NH₄Cl (300 mg, 5,61 mmol, 2,99 equiv) em CH₂Cl₂ (50 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,03 g (64%) de **I-1** como um sólido branco. CL-EM (Cromatografia Líquida - Espectrometria de Massa) (ES, Ionização por Eletrospray, m/z): [M+Na]⁺ 609; RMN-¹H (Ressonância Magnética Nuclear de Próton) (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26-1,34 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,23 (t, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,90-7,20 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

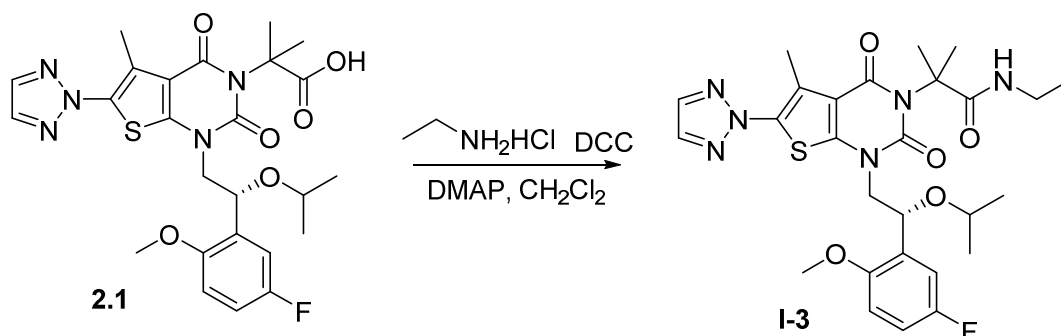
Exemplo 2: Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-2.



[00402] A um frasco de 8 mL foram adicionados **2.1** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), DMAP (90 mg, 0,74 mmol, 2,01 equiv), CH₂Cl₂ (3 mL),

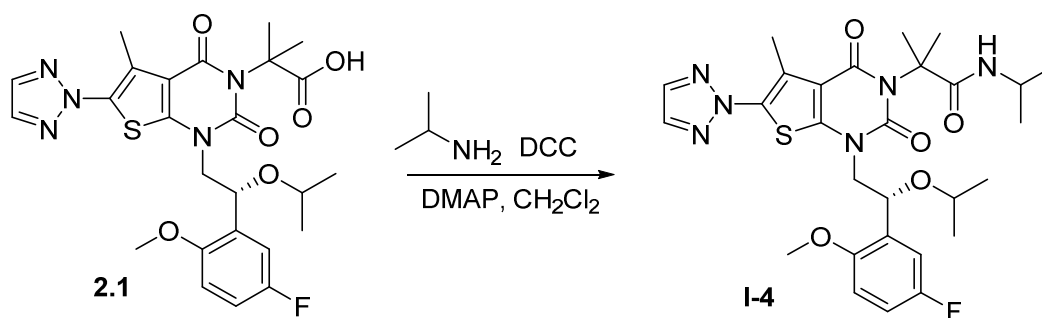
NH₄Cl (40 mg, 0,75 mmol, 2,04 equiv) e DCC (151 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CEF (Cromatografia em Camada Fina) preparativa e HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) preparativa para fornecer 134,9 mg (68%) de **I-2** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 567, [M+Na+MeCN]⁺ 608; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96-0,99 (t, 6H), 1,65 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 5,13-5,16 (t, 1H), 6,71-6,82 (brs, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

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



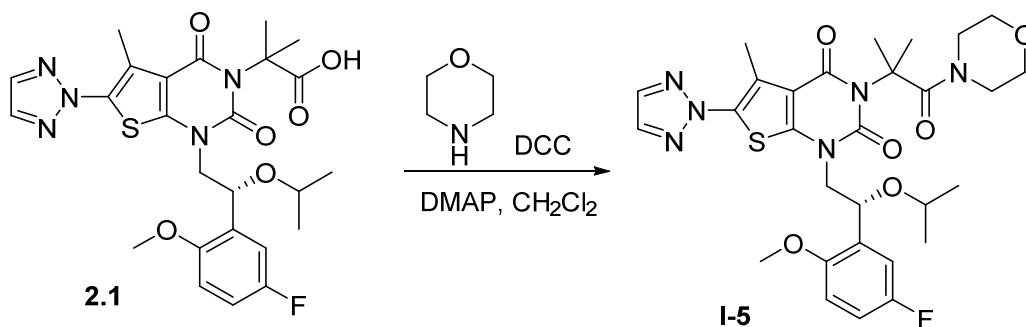
[00403] Composto **I-3** foi preparado a partir de composto **2.1** e cloridrato de etanamina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 595, [M+Na+MeCN]⁺ 636, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96-0,99 (m, 9H), 1,63-1,65 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80-4,02 (m, 2H), 5,12-5,16 (t, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,50-7,53 (t, 1H), 8,16 (s, 2H).

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



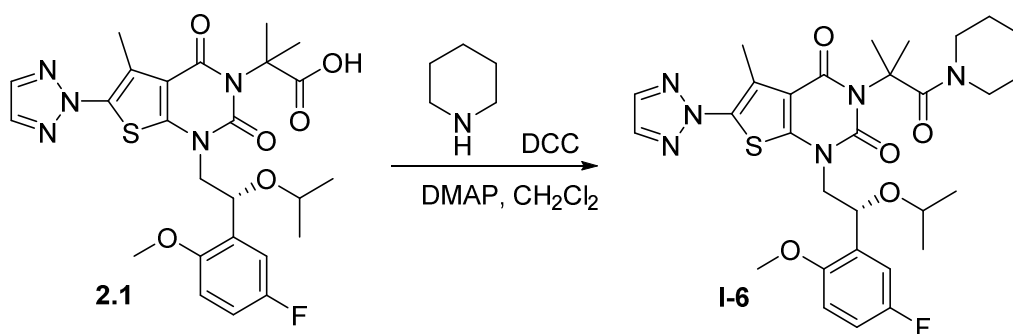
[00404] Composto **I-3** foi preparado a partir de composto **2.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 609, $[M+Na+MeCN]^+$ 650; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97-1,02 (m, 12H), 1,61-1,65 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,80-4,02 (m, 3H), 5,13-5,16 (t, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

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



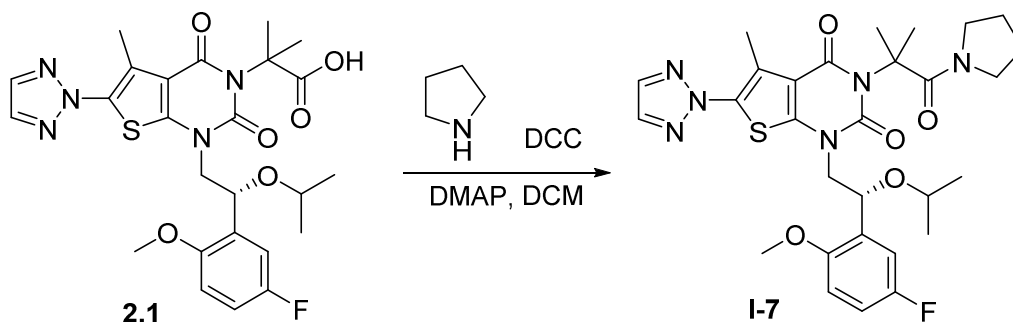
[00405] Composto **I-5** foi preparado a partir de composto **2.1** e morfolina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 637, $[M+Na+MeCN]^+$ 678; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,07-1,11 (dd, 6H), 1,65-1,90 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,33-3,76 (m, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,04-4,25 (m, 2H), 5,31-5,34 (t, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,99 (s, 2H).

Exemplo 6: 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-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-6.



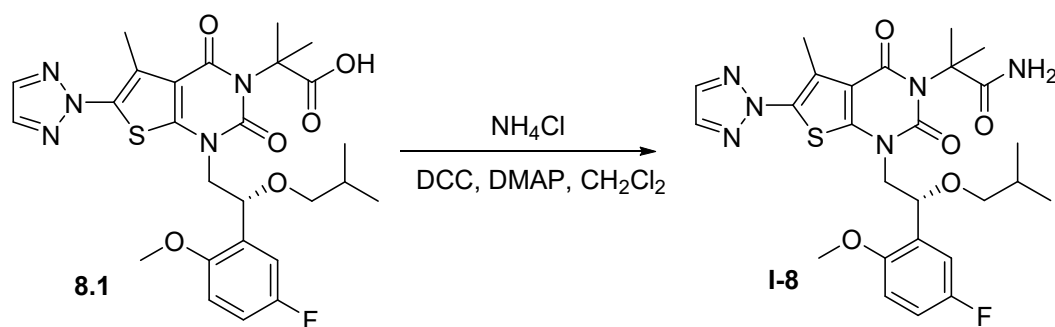
[00406] Composto **I-6** foi preparado a partir de composto **2.1** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 635, $[M+Na+MeCN]^+$ 676; RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,07-1,10 (m, 6H), 1,38-1,91 (m, 12H), 2,59 (s, 3H), 3,45-3,73 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,06-4,34 (m, 2H), 5,32-5,34 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,09-7,21 (m, 1H), 7,98 (s, 2H).

Exemplo 7: 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-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, I-7.



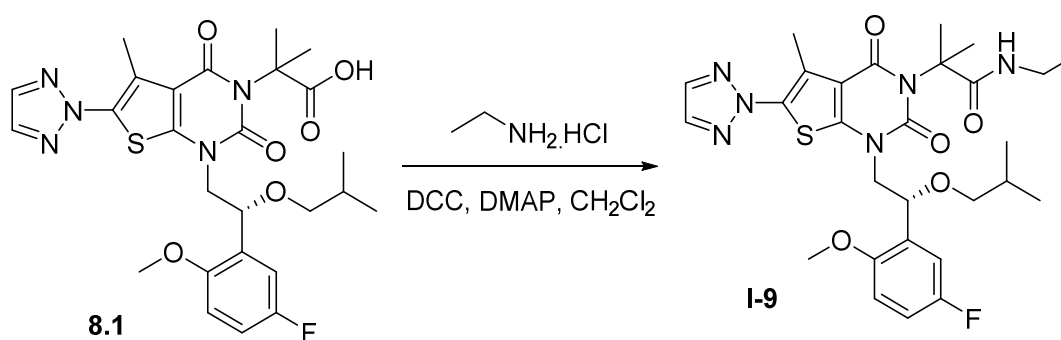
[00407] Composto **I-7** foi preparado a partir de composto **2.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 621, $[M+Na+MeCN]^+$ 662; RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,07-1,10 (m, 6H), 1,76-1,87 (m, 10H), 2,57 (s, 3H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,02-4,16 (m, 2H), 5,30-5,33 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,98 (s, 2H).

Exemplo 8: Síntese de (*R*)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isobutoxi-*et*il)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-8.



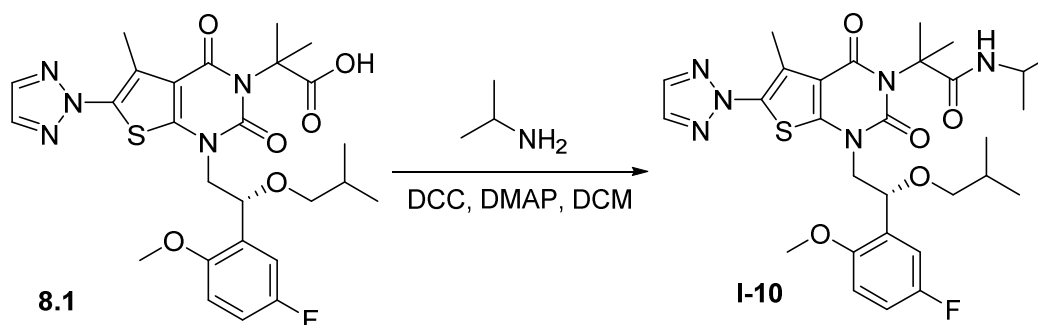
[00408] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **8.1** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), DCC (110 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), DMAP (65,3 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL) e NH_4Cl (29 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 88,9 mg (59%) de **I-8** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 542; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,72-0,79 (dd, 6H), 1,60-1,75 (m, 7H), 2,62 (s, 3H), 2,99-3,12 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,97-4,08 (m, 2H), 5,04-5,08 (t, 1H), 6,60-6,90 (brs, 1H), 6,97-7,14 (m, 4H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 9: Síntese de (R)-N-etil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isobutoxi-*et*il)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-9.



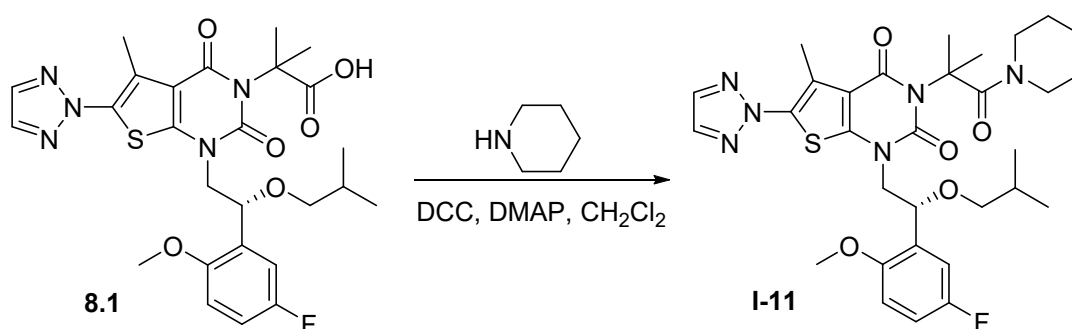
[00409] Composto **I-9** foi sintetizado a partir de composto **8.1** e cloridrato de etilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 8. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$ 542, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 609; RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,73-0,78 (dd, 6H), 0,93-1,01 (t, 3H), 1,58-1,78 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,99-3,11 (m, 4H), 3,73(s, 3H), 3,96-4,05 (m, 2H), 5,03-5,07 (t, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,51-7,55 (t, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 10: Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isobutoxi-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-10.



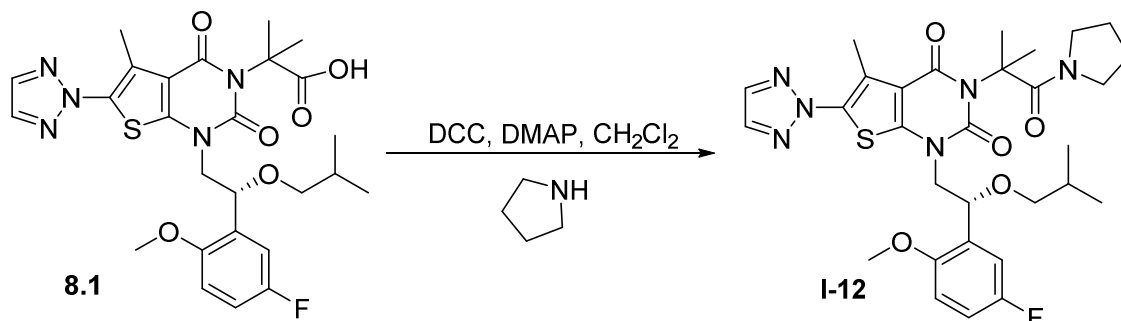
[00410] Composto **I-10** foi sintetizado a partir de composto **8.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 8. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 542, $[M+Na]^+$ 623; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,73-0,78 (dd, 6H), 0,95-1,02 (dd, 6H), 1,58-1,78 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,98-3,11 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 3H), 5,04-5,08 (t, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,26-7,31 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 11: Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isobutoxi-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-11.



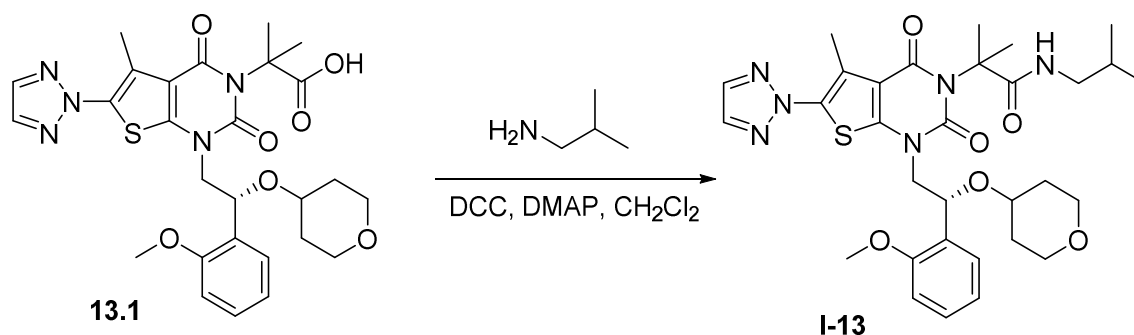
[00411] Composto **I-11** foi sintetizado a partir de composto **8.1** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 8. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 542, $[M+Na]^+$ 649; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ 0,73-0,78 (dd, 6H), 1,23-1,78 (m, 13H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,15-3,43 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,85-4,25 (m, 2H), 5,06-5,10 (t, 1H), 7,01-7,17 (m, 3H), 8,17 (s, 2H).

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



[00412] Composto **I-12** foi sintetizado a partir de composto **8.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 8. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 542, [M+Na]⁺ 635; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,70-0,80 (dd, 6H), 1,55-1,82 (m, 11H), 2,52 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,00-4,20 (m, 2H), 5,03-5,05 (t, 1H), 7,01-7,20 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

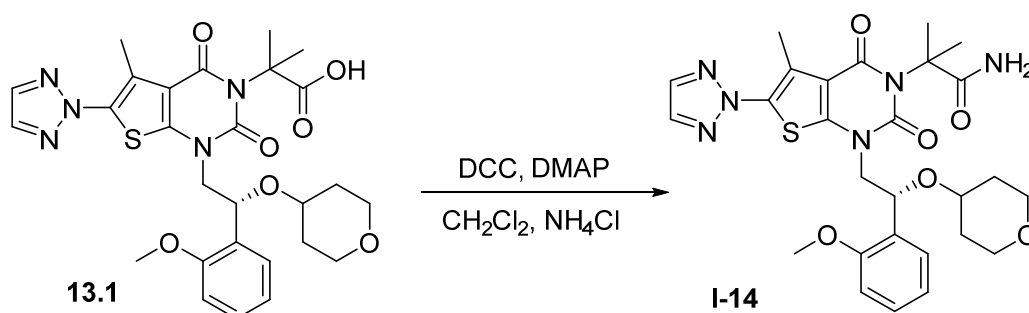
Exemplo 13: Síntese de (*R*)-*N*-isobutil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il)-2-metilpropanamida, I-13.



[00413] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **13.1** (150 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), 4-DMAP (65 mg, 0,53 mmol, 2,02 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), DCC (108 mg, 0,52 mmol, 1,99 equiv) e 2-metilpropan-1-amina (38 mg, 0,52 mmol, 1,97 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e purificada por CEF preparativa e HPLC preparativa para fornecer 100,4 mg (61%) de **I-**

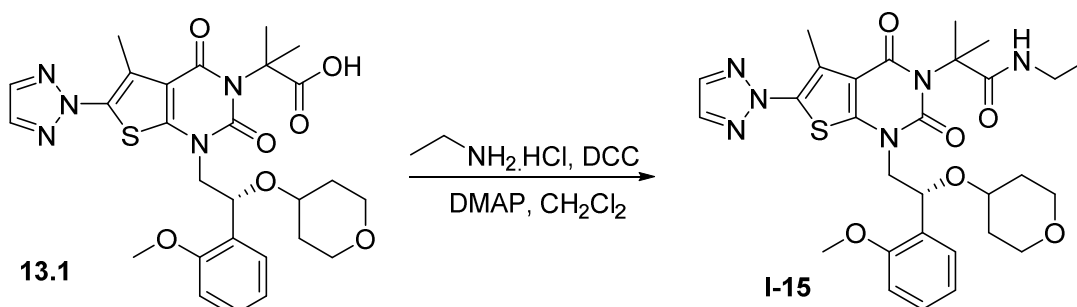
13. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_{10}N]^+$ 552; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,80-0,82 (d, 6H), δ 1,23-1,30 (m, 2H), δ 1,62-1,72 (m, 9H), 2,50 (s, 3H), 2,80 a 2,85 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80-4,10 (m, 2H), 5,28-5,29 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,56-7,59 (t, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 14. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-14



[00414] Composto **I-14** foi preparado a partir de composto **13.1** e NH_4Cl usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 552; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,21-1,34 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,88-4,03 (m, 2H), 5,26-5,29 (m, 1H), 6,81 (brs, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,27-7,31 (t, 1H), 7,32-7,48 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

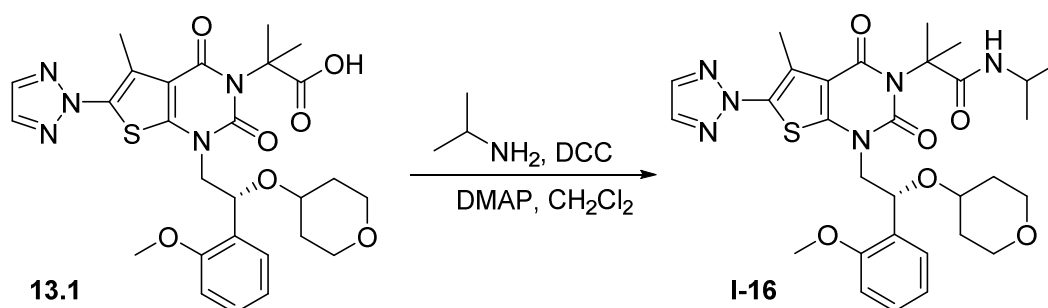
Exemplo 15. Síntese de (R)-N-etil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-15



[00415] Composto **I-15** foi preparado a partir de composto **13.1** e cloridrato de etanamina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-

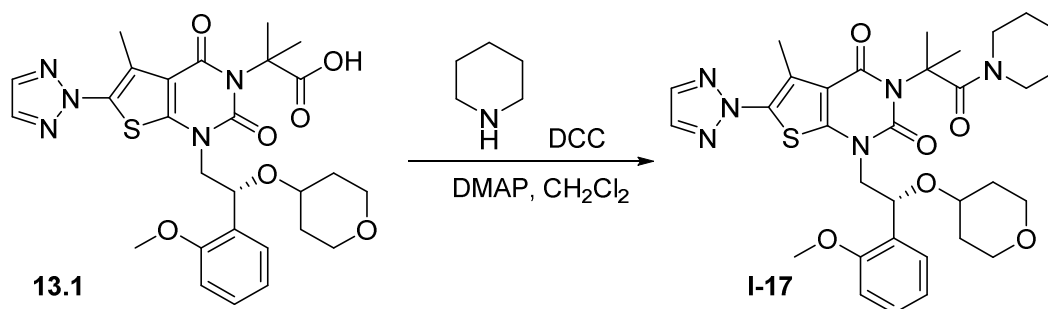
EM (ES, m/z): $[M-C_2H_6N]^+$ 552; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97-1,00 (t, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,88-4,03 (m, 2H), 5,25-5,28 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,27-7,32 (t, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 16. Síntese de (R)-N-isopropil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-16



[00416] Composto **I-16** foi preparado a partir de composto **13.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 611; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00-1,03 (dd, 6H), 1,24-1,32 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,98-4,18 (m, 1H), 5,25-5,29 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

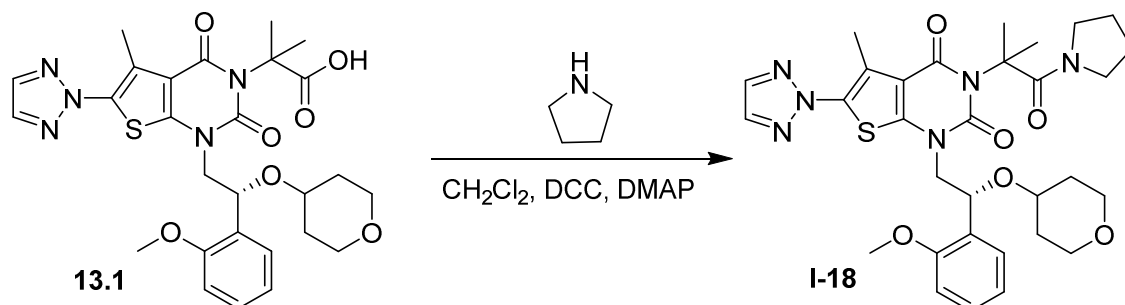
Exemplo 17. Síntese de (R)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-17



[00417] Composto **I-17** foi preparado a partir de composto **13.1** e

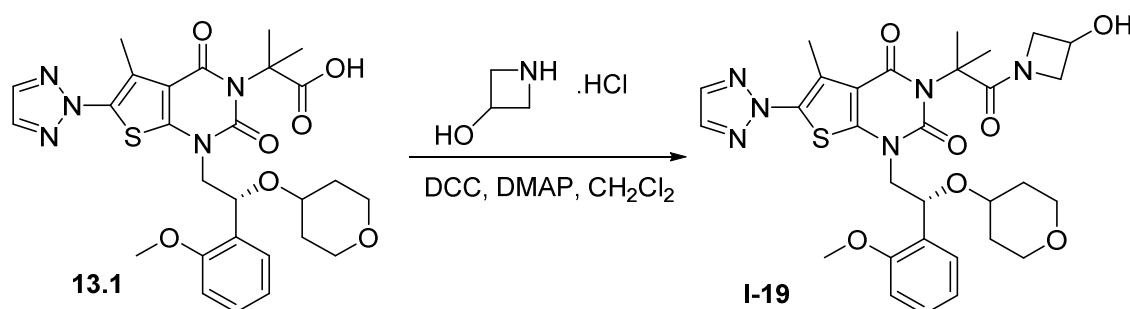
propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+ 659$; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,15-1,73 (m, 16H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,33 (m, 4H), 3,35-3,47 (m, 3H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,81-4,30 (m, 5H), 5,30 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,29-7,31 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 18. Síntese de composto (R)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-18



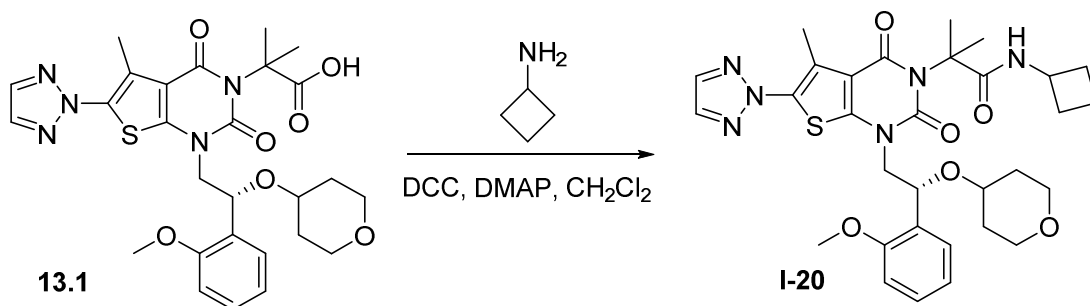
[00418] Composto **I-18** foi preparado a partir de composto **13.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+ 552$; RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD-d_6): δ 7,95 (s, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,46-5,43 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 12H), 1,52-1,40 (m, 2H).

Exemplo 19. Síntese de (R)-3-(1-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-19



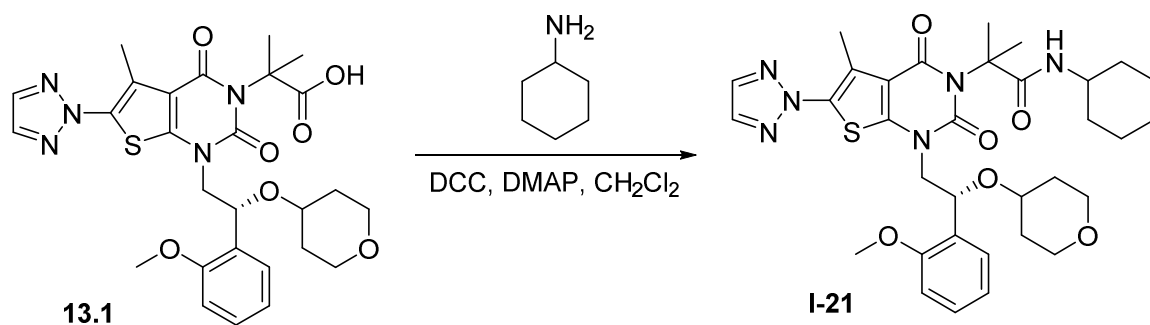
[00419] Composto **I-19** foi preparado a partir de composto **13.1** e cloridrato de 3-hidroxiazetidina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_6NO]^+$ 552; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,18-1,35 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 8H), 2,57 (s, 3H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 4H), δ 3,80 (s, 3H), 4,06-4,07 (m, 4H), 3,36-3,40 (m, 1H), 5,26-5,29 (m, 1H), 5,65-5,67 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,29-7,33 (t, 1H), 7,45-7,47 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 20. Síntese de (R)-N-ciclobutil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-20



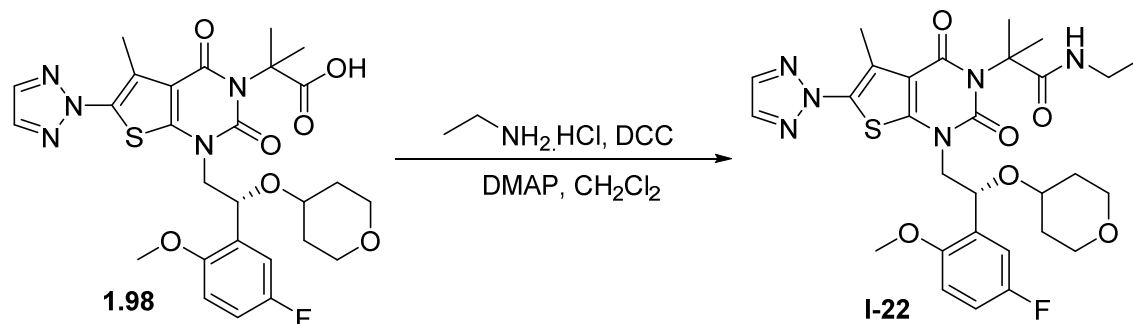
[00420] Composto **I-20** foi preparado a partir de composto **13.1** e cloridrato de 3-hidroxiazetidina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 623 $[M+Na]^+$ 645; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24-1,32 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 10H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,81-4,20 (m, 3H), 5,26-5,29 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,65-7,67 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 21. Síntese de (R)-N-ciclo-hexil-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-21



[00421] Composto **I-21** foi preparado a partir de composto **13.1** e ciclo-hexanamina usando o procedimento descrito no Exemplo 13. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}]^+$ 552; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,03-1,19 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 4H), 1,53-1,74 (m, 13H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,76(s, 3H), 3,80-4,15 (m, 2H), 5,25-5,29 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,28-7,31 (t, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 8,17(s, 2H).

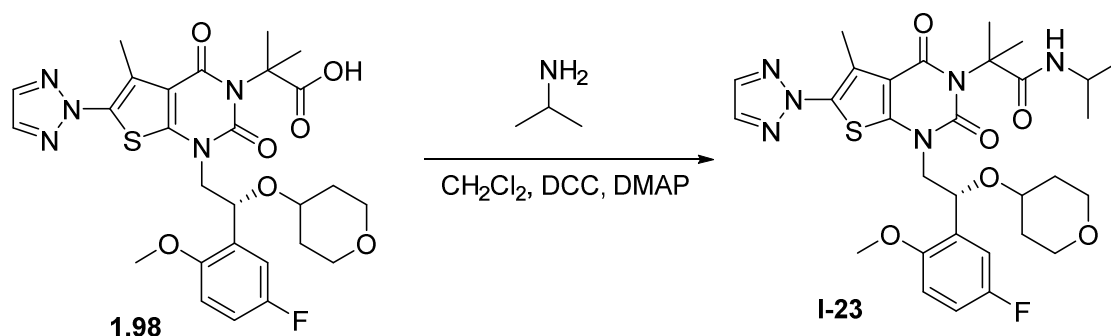
Exemplo 22. Síntese de (R)-N-etil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-22.



[00422] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **1.98** (500 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), DCC (351 mg, 1,70 mmol, 2,00 equiv), DMAP (208 mg, 1,70 mmol, 2,00 equiv), CH_2Cl_2 (10 mL), etanamina (138 mg, 3,06 mmol, 3,60 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C . A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 328,1 mg (63%) de **I-22** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615; RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,978 (t, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 8H), 2,51

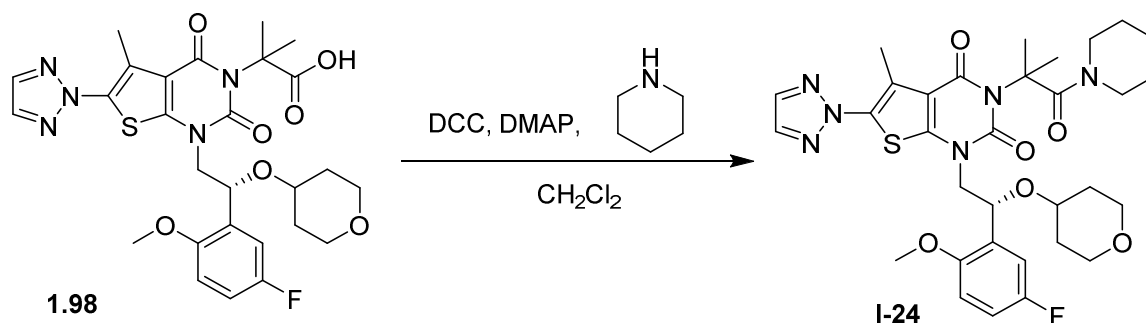
(s, 3H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,74-4,03 (m, 2H), 5,23 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 23. 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-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-23



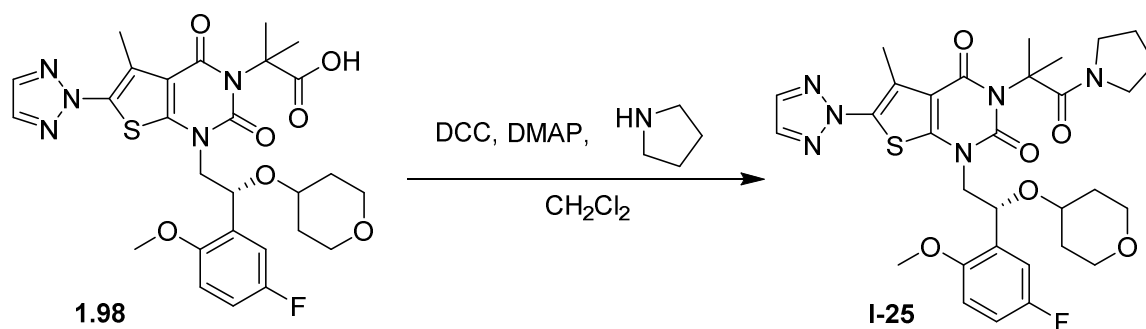
[00423] Composto **I-23** foi preparado a partir de composto **1.98** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 629; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00-1,03 (dd, 6H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 5,23 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 24. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-24



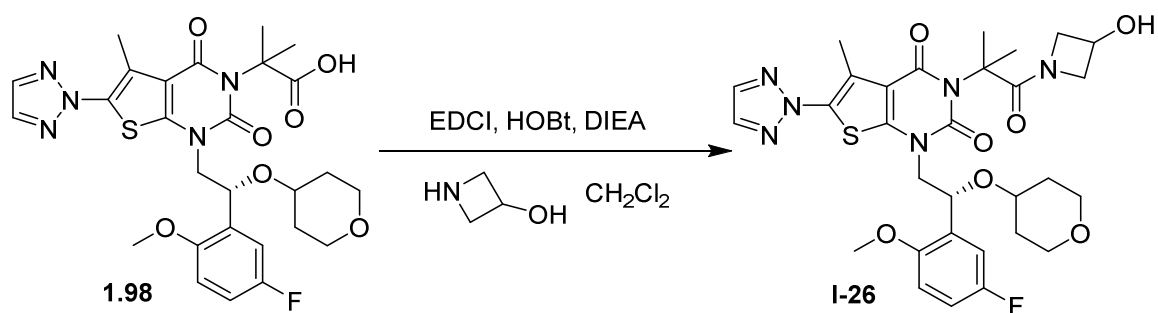
[00424] Composto **I-24** foi preparado a partir de composto **1.98** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_5H_{10}N]^+ 570$; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,20-1,71 (m, 16H), 2,54 (s, 3H), 3,25-3,28 (m, 4H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,95-4,28 (m, 2H), 5,23-5,27 (t, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,03-7,26 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 25. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-25



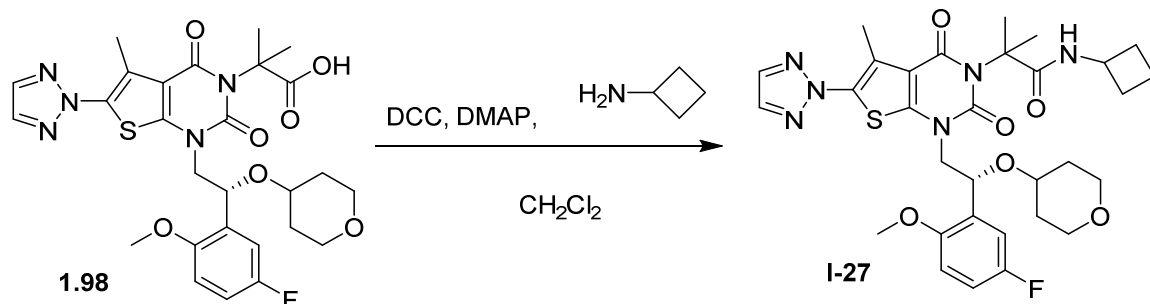
[00425] Composto **I-25** foi preparado a partir de composto **1.98** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+ 570$; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24-1,45 (m, 2H), 1,53-1,85 (m, 12H), 2,73 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,11-3,30 (m, 3H), 3,32-3,48 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,98-4,15 (m, 2H), 5,23-5,27 (t, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,07-7,27 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 26. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-3-(1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-26



[00426] A um reator de tanque de pressão, de 8 mL, foram adicionados **1.98** (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), EDCI (97,8 mg, 0,51 mmol, 1,50 equiv), HOBT (46 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), DIEA (131,6 mg, 1,02 mmol, 3,00 equiv), cloridrato de azetidin-3-ol (75 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL). A reação foi agitada durante 8h a 25°C. A mistura foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CEF preparativa e HPLC preparativa para fornecer 73,6 mg (34%) de **I-26** como um sólido amarelo claro. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₆NO]⁺ 570; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32-1,52 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 3,21-3,29(m, 2H), 3,33-3,42(m, 1H), 3,57-3,65 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,36-4,38 (m, 1H), 5,22-5,26 (t, 1H), 5,64-5,66 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

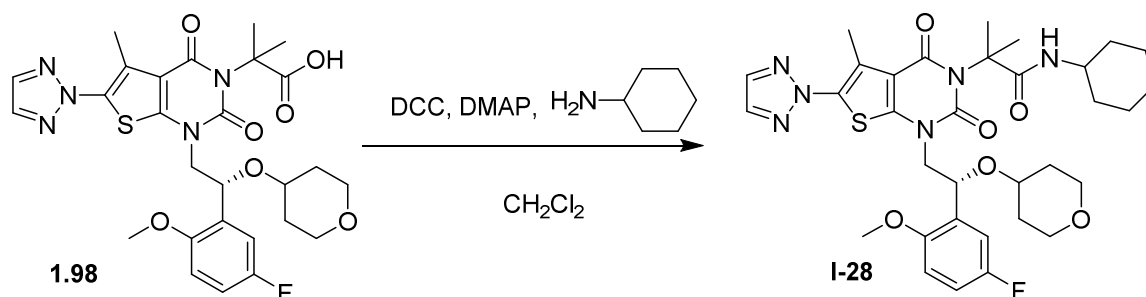
Exemplo 27. Síntese de (R)-N-ciclobutil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-27



[00427] Composto **I-27** foi preparado a partir de composto **1.98** e ciclobutilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 570; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15-1,33 (m, 2H),

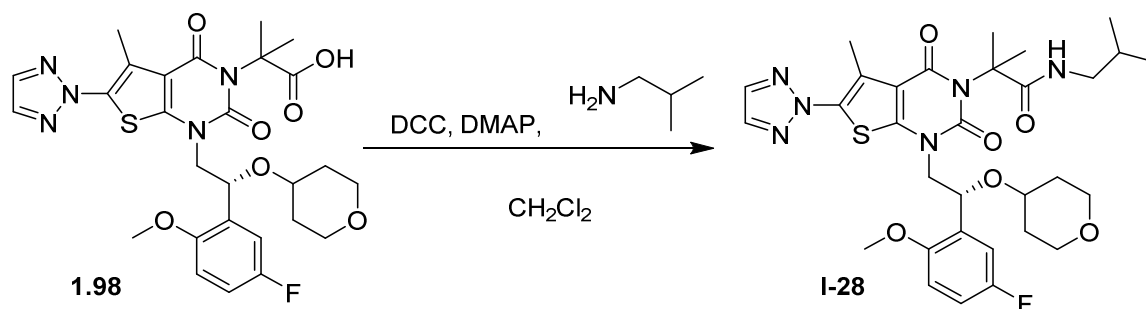
1,43-1,65 (m, 10H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,09-2,28 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 3H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,92-4,20 (m, 3H) 5,24 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 1H), 7,23-7,25(m, 1H), 7,64-7,66 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 28. Síntese de (R)-N-ciclo-hexil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-28



[00428] Composto **I-28** foi preparado a partir de composto **1.98** e ciclo-hexilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_6H_{12}N]^+$ 570; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25-1,53 (m, 8H), 1,61-1,66 (m, 12H), 2,73(s, 3H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,34-3,61 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 5,22-5,26 (t, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

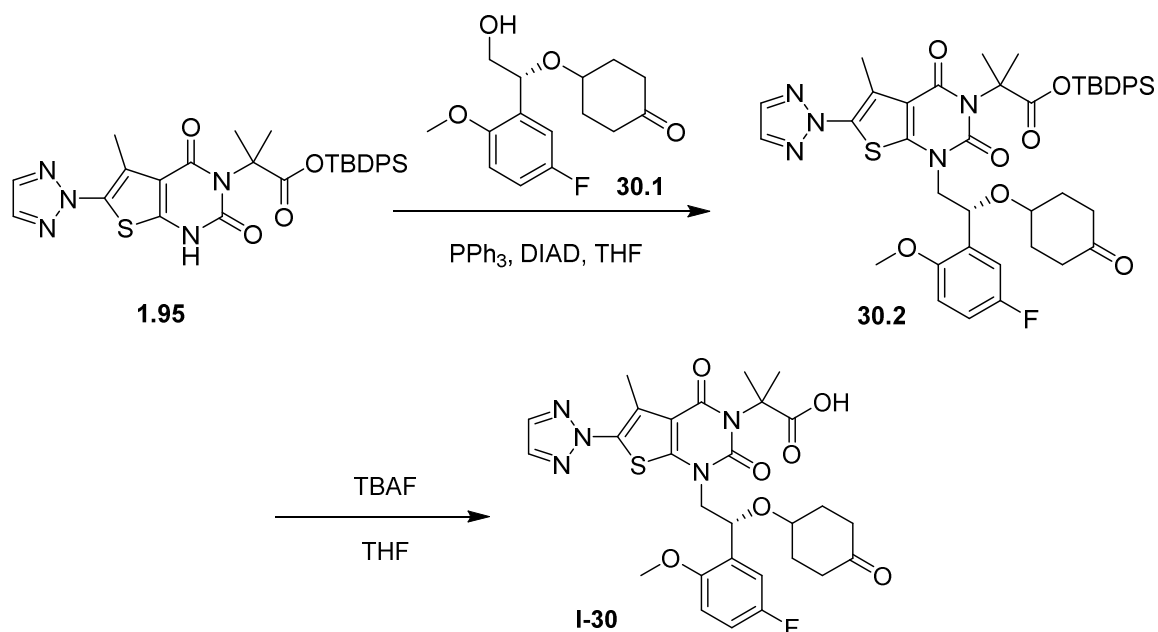
Exemplo 29. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isobutil-2-metilpropanamida, I-29



[00429] Composto **I-28** foi preparado a partir de composto **1.98** e 2-

metilpropan-1-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 22. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_{10}N]^+$ 570; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,70-0,82 (dd, 6H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 9H), 2,73 (s, 3H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,95-4,07 (m, 2H), 5,23-5,27 (t, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 30. Síntese de ácido (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanoico, I-30

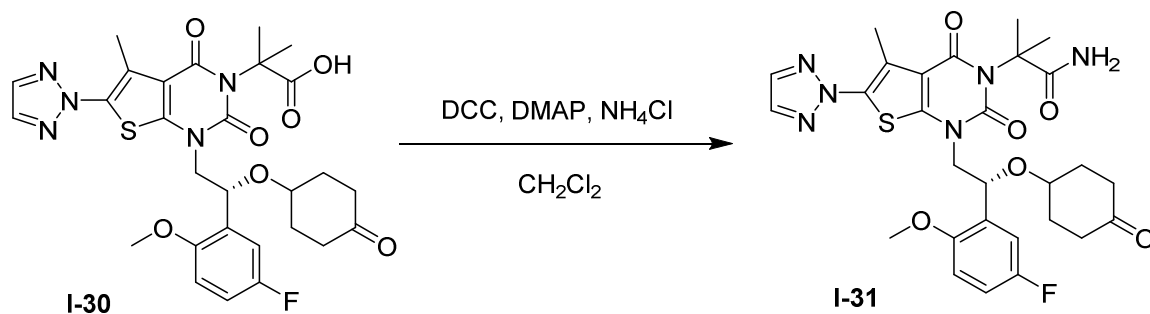


[00430] **Síntese de composto 30.2.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **1.95** (5,34 g, 9,31 mmol, 1,00 equiv), **30.1** (2,89 g, 10,24 mmol, 1,10 equiv), DIAD (2,82 g, 13,95 mmol, 1,50 equiv), THF (60 mL) e PPh_3 (3,67 g, 13,99 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 8 g (bruto) de **30.2** como um sólido branco.

[00431] **Síntese de composto I-30.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **30.2** (2,5 g, 2,98 mmol, 1,00 equiv), oxolano (25 mL) e TBAF (2,5 g, 7,92 mmol, 2,66 equiv). A reação foi agitada durante 12h

a 25°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, então diluída com EtOAc. A mistura resultante foi lavada com H₂O e os solventes foram removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 298,4 mg de **I-30** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 600; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,60-1,70 (m, 6H), 1,73-1,88 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 3H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,50(s, 3H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,98-4,17 (m, 2H), 5,28-5,34 (t, 1H), 6,96-7,10 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H).

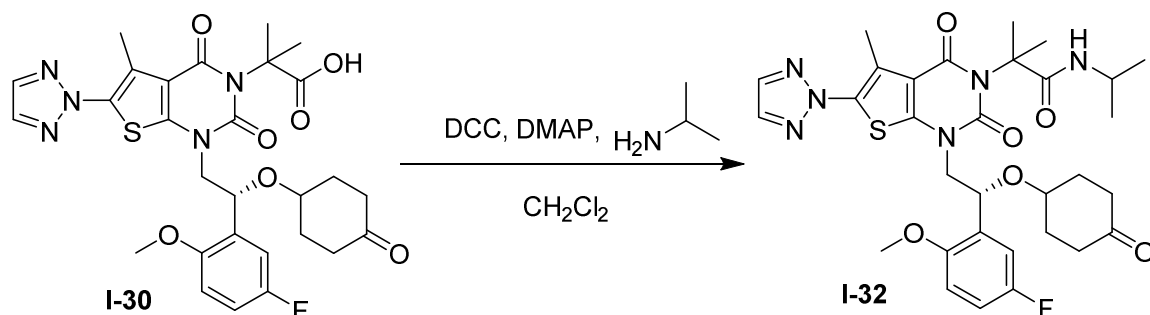
Exemplo 31. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-31



[00432] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **I-30** (200 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), DCC (206 mg, 1,00 mmol, 2,99 equiv), DMAP (81 mg, 0,66 mmol, 1,99 equiv), NH₄Cl (53 mg, 0,99 mmol, 2,97 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL). A reação foi agitada durante 12 horas a 50°C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 87,4 mg (44%) de **I-31** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 582; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,58-1,66 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,08-2,30 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88-4,05 (m, 2H), 5,27-5,32 (t, 1H), 6,74 (brs, 1H), 6,92-7,34 (m, 4H), 8,22 (s, 2H).

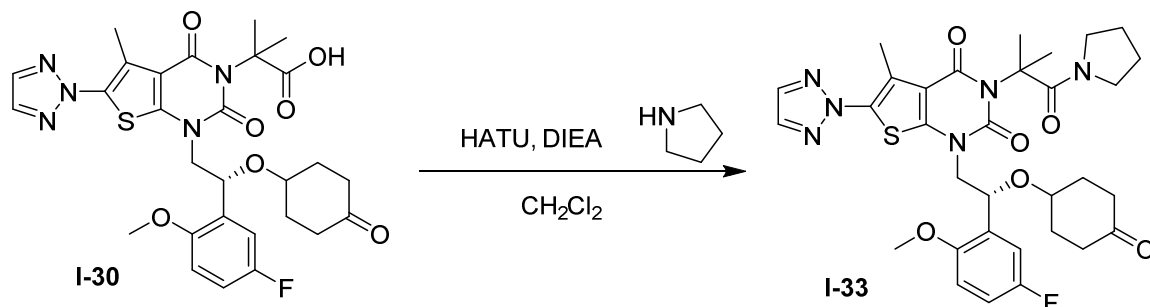
Exemplo 32. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-hexil)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-

32



[00433] Composto **I-32** foi preparado a partir de composto **I-30** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 31. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 641; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00-1,03 (dd, 6H), 1,60-1,64 (d, 6H), 1,78-1,82 (m, 4H), 2,02-2,16 (m, 3H), 2,17-2,37 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 2H), 5,28-5,32 (t, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 8,22 (s, 2H).

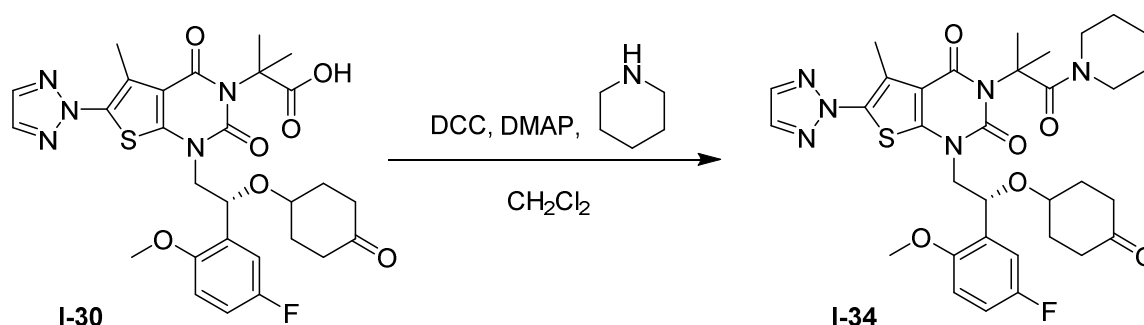
Exemplo 33. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclohexil)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-33



[00434] Composto **I-33** foi preparado a partir de composto **I-30** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 31. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 653; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,64-1,73 (m, 7H), 1,74-1,82 (m, 7H), 2,06-2,19 (m, 3H), 2,20-2,37 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,60 a 3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10-4,14 (m, 2H), 5,29-5,33 (t, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

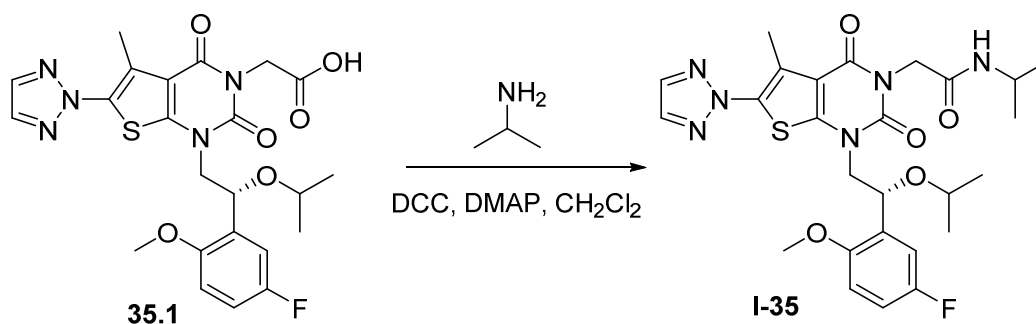
Exemplo 34. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((4-oxociclo-

hexil)oxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-34



[00435] Composto **I-33** foi preparado a partir de composto **I-30** e piperidina usando o procedimento descrito no Exemplo 31. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 582; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13-1,45 (m, 5H), 1,46-1,55 (m, 3H), 1,56-1,78 (m, 6H), 1,79-1,99 (m, 5H), 2,06-2,20 (m, 3H), 2,21 a 2,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10-4,14 (m, 2H), 5,29-5,33 (t, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

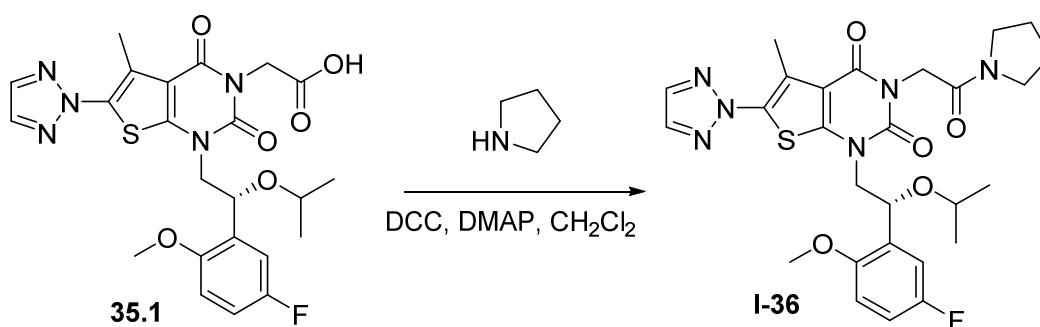
Exemplo 35. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilacetamida, I-35



[00436] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados uma solução de **35.1** (300 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv) em CH_2Cl_2 (5 mL), propan-2-amina (68 mg, 1,15 mmol, 2,00 equiv), DMAP (141 mg, 1,15 mmol, 2,00 equiv) e DCC (239 mg, 1,16 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 16h a 50°C em um banho de óleo. A reação foi então inativada pela adição de 5 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram combinadas e

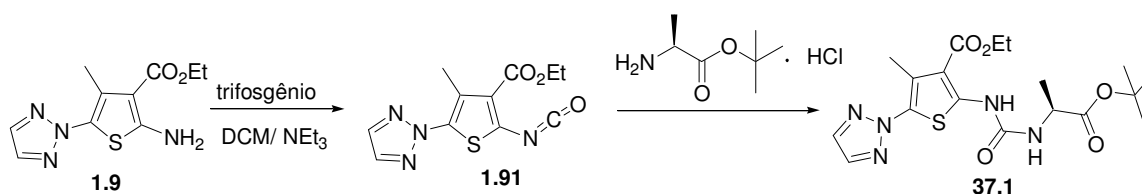
secadas com sulfato de sódio anidro. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CEF preparativa e HPLC para fornecer 53,8 mg (36%) de **I-35** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 559,2; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, 1H) 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,05-3,80 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,09-1,07 (d, 6H), 0,98-0,92 (dd, 6H).

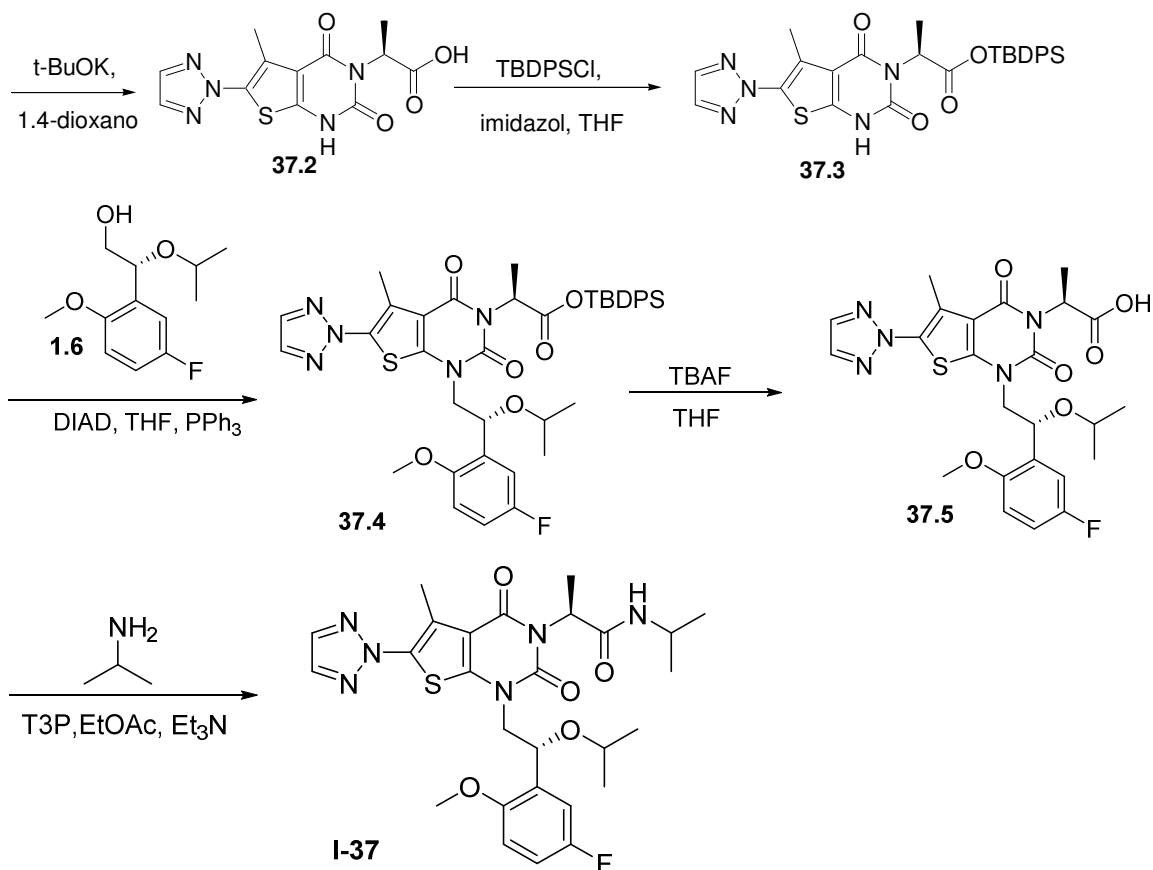
Exemplo 36. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-36



[00437] Composto **I-36** foi preparado a partir de composto **35.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 35. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 571,2; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19 (s, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,70 a 4,69 (m, 2H), 4,11 a 4,07 (brs, 1H), 3,97-3,91 (brs, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).

Exemplo 37. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-37





[00438] **Síntese de composto 1.91.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **1.9** (5 g, 19,82 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (100 mL), trifosgênio (2 g). Isto foi seguido pela adição de Et₃N (8 g, 79,06 mmol, 3,99 equiv) por gotejamento com agitação a -10°C. A solução resultante foi agitada durante 10 min a -10°C, então diretamente usada na etapa seguinte.

[00439] **Síntese de composto 37.1.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **1.91** (5 g, 17,97 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (150 mL), (2S)-2-aminopropanoato de terc-butila (3,7 g, 25,48 mmol, 1,42 equiv). A reação foi agitada durante 10 min a -10°C. A reação foi então inativada pela adição de 150 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro então filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por recristalização para fornecer 8 g de **37.1** como um sólido branco.

[00440] **Síntese de composto 37.2.** A um frasco de fundo redondo, de

3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **37.1** (8 g, 18,89 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (100 mL), t-BuOK (4,2 g, 37,43 mmol, 1,98 equiv). A reação foi agitada durante 1h a 40°C. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x100 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para fornecer 2,0 g (33%) de **37.2** como um sólido branco.

[00441] **Síntese de composto 37.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **37.2** (2 g, 6,22 mmol, 1,00 equiv), THF (100 mL), imidazol (640 mg, 9,40 mmol, 1,51 equiv) e TBDPSCl (2,6 g). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 3,2 g (92%) de **37.3** como um sólido branco.

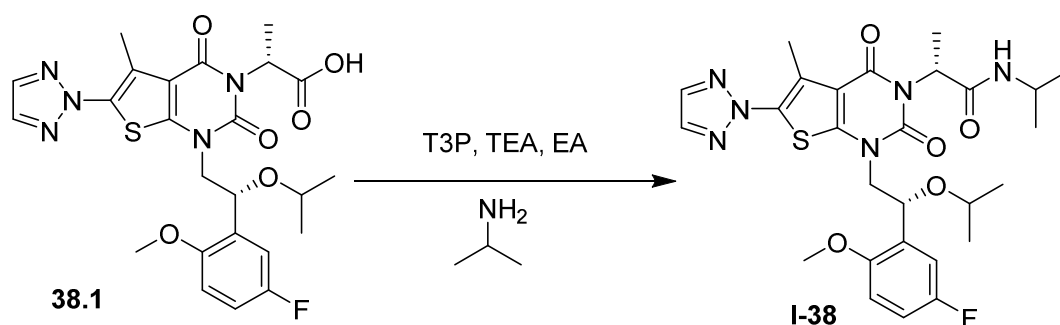
[00442] **Síntese de composto 37.4.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **37.3** (1,0 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv), **1.6** (490 mg, 2,15 mmol, 1,20 equiv), DIAD (430 mg, 2,13 mmol, 1,19 equiv), THF (20 mL) e PPh₃ (700 mg, 2,67 mmol, 1,49 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para fornecer 1,3 g (95%) de **37.4** como um sólido branco.

[00443] **Síntese de composto 37.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **37.4** (1,3 g, 1,69 mmol, 1,00 equiv), TBAF (1,3 g, 4,97 mmol, 2,94 equiv), em THF (10 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna 0,6 g (67%) de **37.5** como um sólido branco.

[00444] **Síntese de composto I-37.** A um frasco de fundo redondo, de 5 mL, foram adicionados **37.5** (90 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), T3P (162 mg), Et₃N (52 mg, 0,51 mmol, 3,04 equiv), EtOAc (3 mL), propan-2-amina (20 mg,

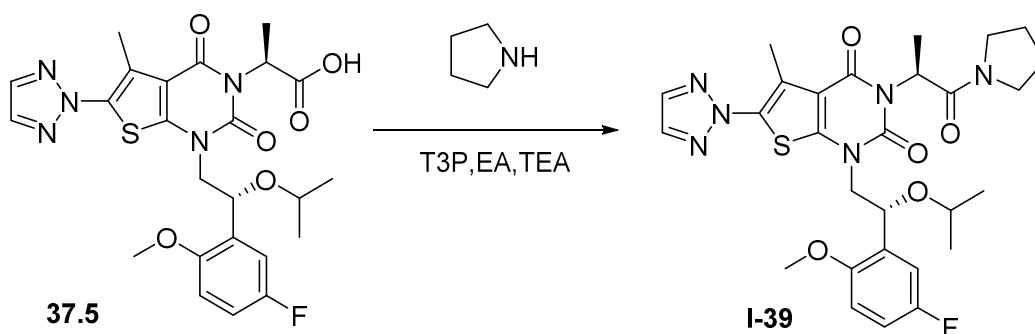
0,34 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 56,5 mg (58%) de **I-37** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92-1,05 (m, 12H), 1,39-1,42 (m, 3H), 2,58-2,59 (d, 3H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,74-3,77 (d, 3H), 3,80 a 4,15 (m, 3H), 5,12-5,31 (m, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 1H), 7,15-7,28 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 1H), 8,19 (d, 2H).

Exemplo 38. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-38



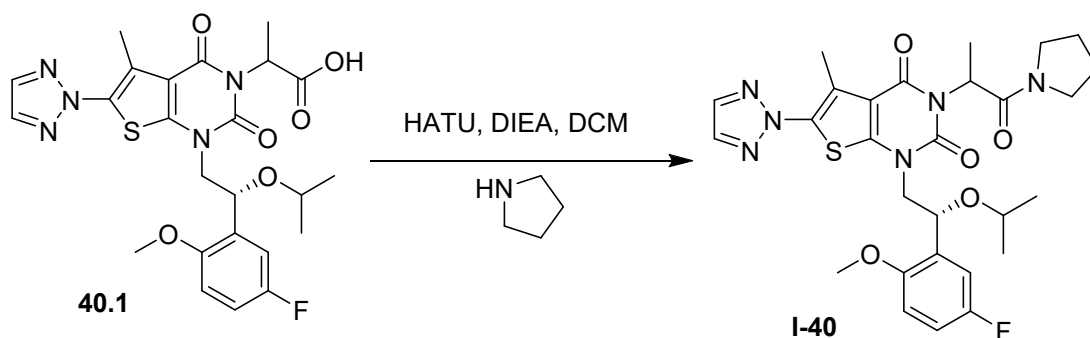
[00445] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **38.1** (400 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv), T3P (720 mg, 2,26 mmol, 1,50 equiv), EtOAc (2 mL), Et₃N (228 mg, 2,25 mmol, 2,99 equiv) e propan-2-amina (89 mg, 1,51 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 12 horas a 25°C. A mistura resultante foi lavada com 1x10 mL de água. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e HPLC preparativa para fornecer 45,3 mg (11%) de **I-38** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,80-1,10 (m, 12H), 1,34-1,44 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,34-3,60 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,83-4,12 (m, 3H), 5,10 a 5,30 (m, 2H), 6,96-7,23 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 1H), 8,10-8,23 (s, 2H).

Exemplo 39. 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-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-39



[00446] Composto **I-39** foi preparado a partir de composto **37.5** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 37. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,90 a 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 (d, 3H), 3,89-4,10 (m, 2H), 5,17-5,21 (m, 1H), 5,40-5,43 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

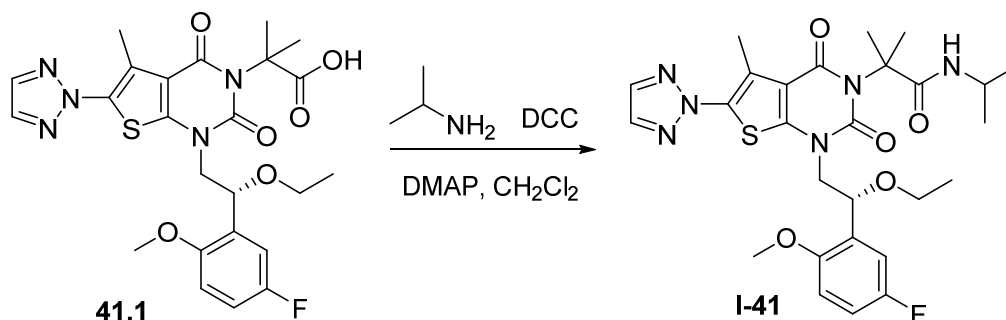
Exemplo 40. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-3-(1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-40



[00447] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **40.1** (300 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv), pirrolidina (80 mg, 1,12 mmol, 1,99 equiv), HATU (429 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), DIEA (146 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL). A reação foi agitada durante 12h a 25°C. A mistura resultante foi lavada com 10mL de água. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 68,4 mg (21%) de **I-40** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 585; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,88-0,95 (d, 3H), 0,96-1,04 (d, 3H), 1,32-1,40 (m, 3H), 1,51-

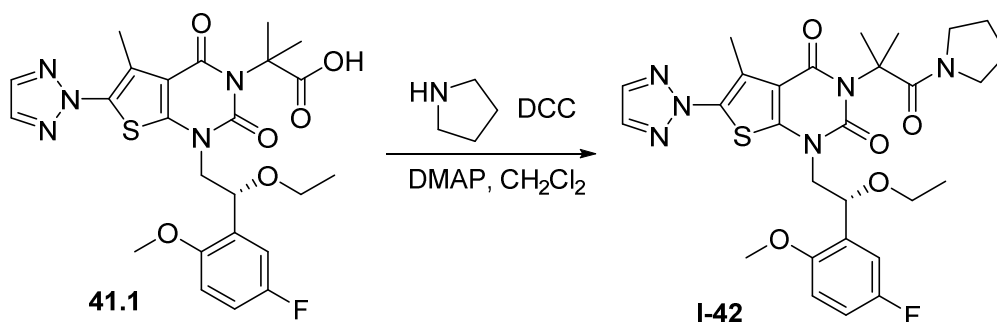
1,68 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 1H), 3,19-3,31 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,86-4,16 (m, 2H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,38-5,46 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 8,21 (s, 2H).

Exemplo 41. Síntese de (R)-2-(1-(2-etoxi-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-41



[00448] Composto **I-41** foi preparado a partir de composto **41.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_7N]^+$ 514; RMN- 1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 0,99-1,06 (m, 9H), 1,60-1,64 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 2H), 5,03-5,06 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

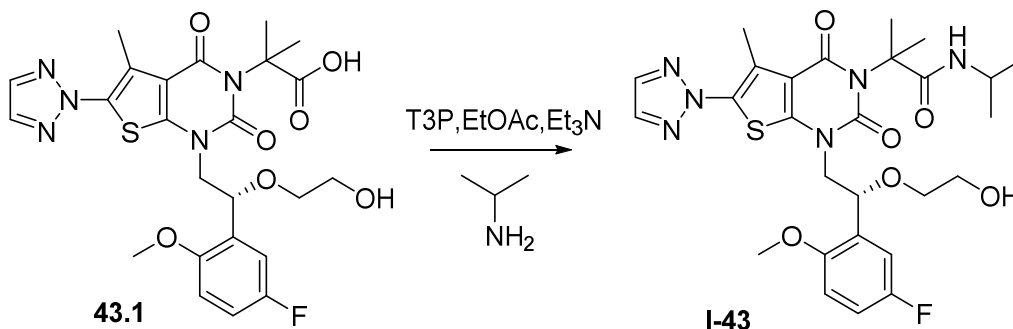
Exemplo 42. Síntese de (R)-1-(2-etoxi-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-42



[00449] Composto **I-42** foi preparado a partir de composto **41.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 514; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,03-1,06 (t, 3H), 1,62-1,72 (m, 10H), 2,49 (s, 3H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,22-3,33

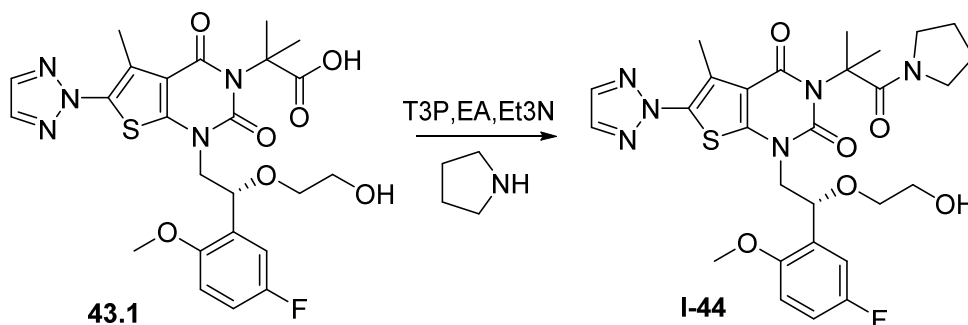
(m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 5,05-5,08 (t, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,10-7,14 (t, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 43. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-43



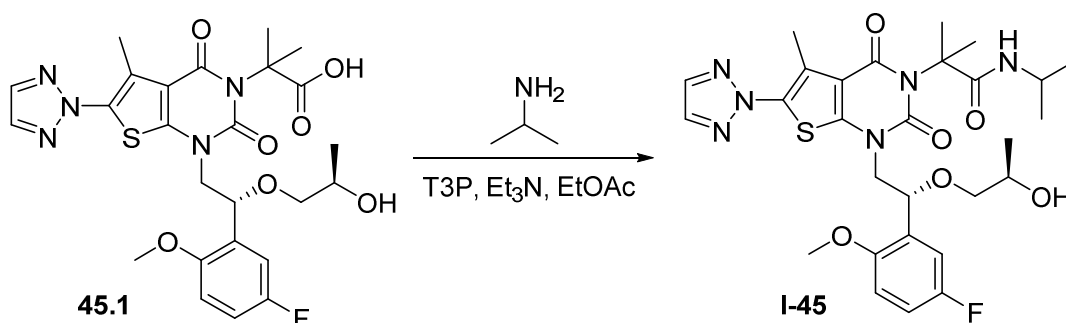
[00450] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **43.1** (100 g, 182,63 mmol, 1,00 equiv), T3P (87 mg, 0,27 mmol), Et₃N (55 mg, 0,54 mmol), EtOAc (10 mL) e propan-2-amina (22 mg, 0,37 mmol). A solução resultante foi agitada durante 12h a 25°C. A reação foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica e HPLC preparativa para fornecer 3,0 mg de **I-43** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 611; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98-1,02 (t, 6H), 1,59-1,62 (d, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,84-3,86 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 5,08-5,09 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 8,13 (s, 2H).

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



[00451] Composto **I-44** foi preparado a partir de composto **43.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 43. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+623$; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,52-1,78 (m, 10H), 3,31 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,57-4,60 (m, 1H), 5,10-5,12 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

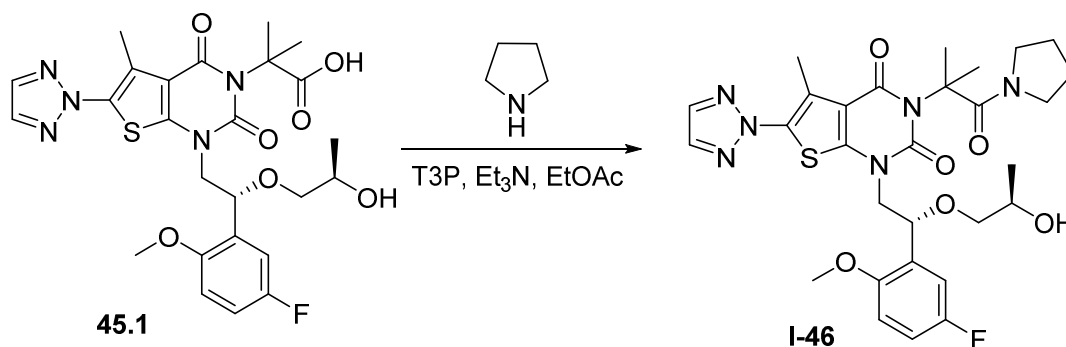
Exemplo 45. Síntese de 2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((R)-2-hidroxiopropoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-45



[00452] A um tubo vedado, de 6 mL, foram adicionados **45.1** (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) EtOAc (1 mL), propan-2-amina (16,9 mg, 0,29 mmol, 2,01 equiv), T3P (68,4 mg), Et $_3$ N (43,3 mg, 0,43 mmol, 3,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CCF preparativa e HPLC preparativa para fornecer 17,4 mg (20%) de **I-45** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+ 603$; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00 a 1,02 (m, 9H), 1,60-1,64 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,13-3,15 (d, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,00-4,03 (m,

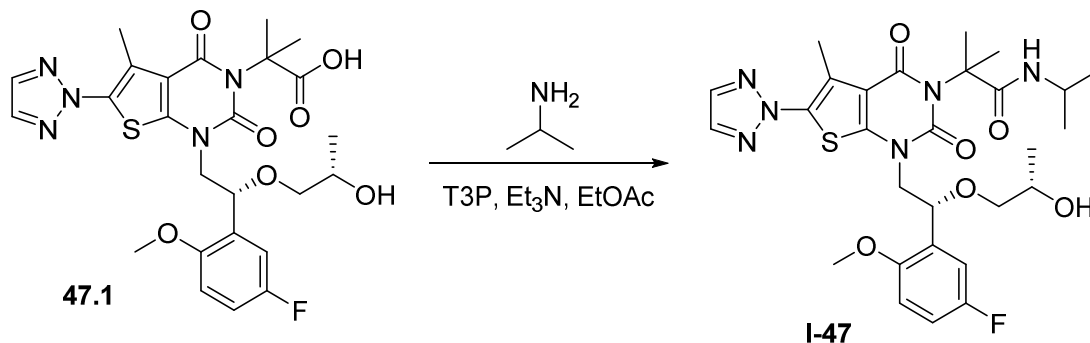
2H), 4,51-4,53 (d, 1H), 5,07-5,12 (t, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 46. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((R)-2-hidroxiopropoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-46.



[00453] Composto **I-46** foi preparado a partir de composto **45.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 45. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 615; RMN- 1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 0,86-0,89 (d, 3H), 1,62-1,73 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 3H), 3,23-3,30 (m 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,97-4,16 (m, 2H), 4,51-4,53 (d, 1H), 5,12 (t, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,26 (s, 2H).

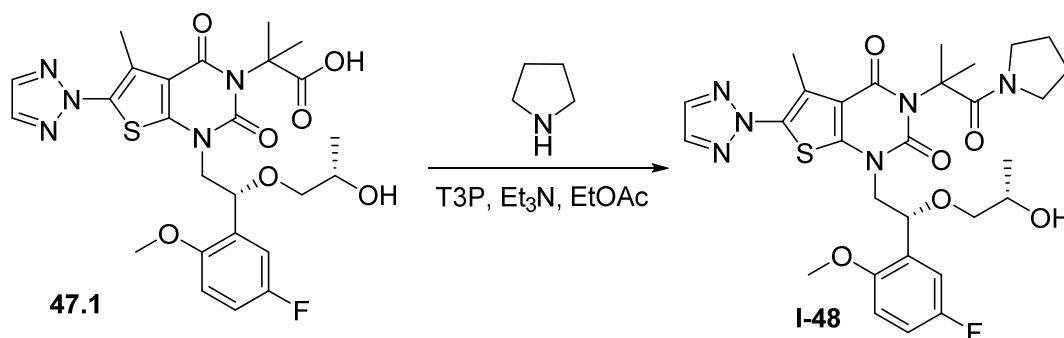
Exemplo 47. Síntese de 2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((S)-2-hidroxiopropoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-47



[00454] Composto **I-47** foi preparado a partir de composto **47.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 45. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 603; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,95-0,97 (d, 3H), 1,01-

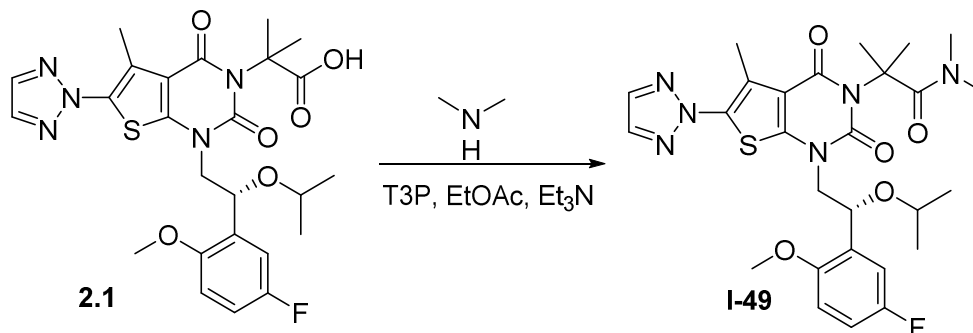
1,04 (t, 6H), 1,62-1,65 (dd, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,08-3,11 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,90 a 4,06 (m, 2H), 4,56-4,58 (d, 1H), 5,07-5,12 (t, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 48. 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-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-48



[00455] Composto **I-48** foi preparado a partir de composto **47.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 45. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 615; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,91-0,93 (d, 3H), 1,62-1,81 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 3,06-3,30 (m, 6H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,06-4,18 (m, 2H), 4,56-4,57 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,20-7,23 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

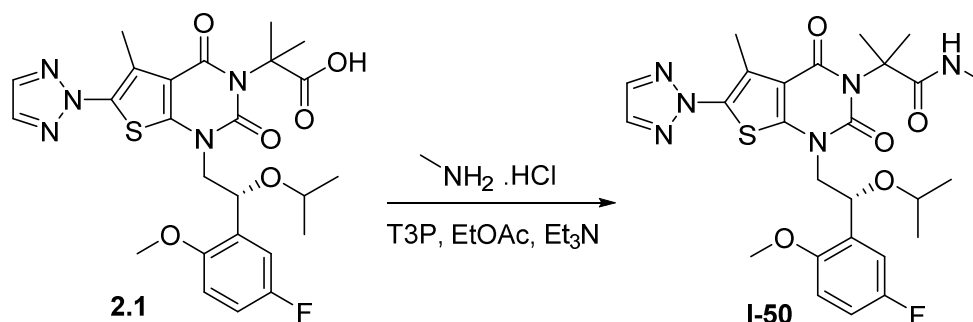
Exemplo 49. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimi-din-3(2H)-il)-N,N,2-trimetilpropanamida, I-49



[00456] Composto **I-49** foi preparado a partir de composto **2.1** and dimetilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES,

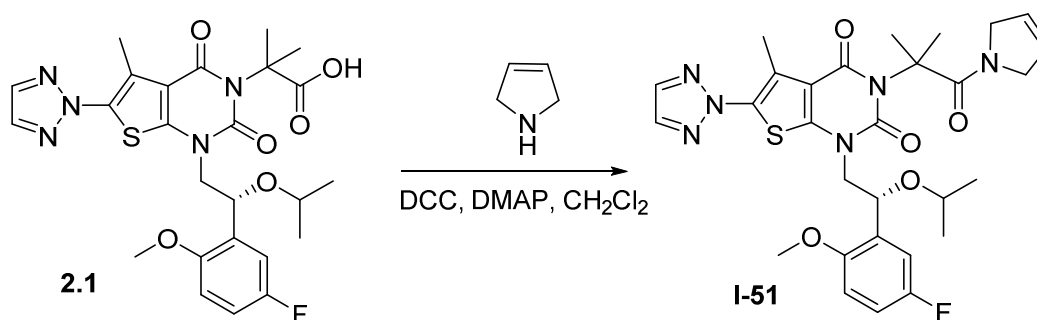
m/z): $[M-C_2NH_6]^+$ 528; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,90 a 1,01 (m, 6H), 1,46-1,75 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,3.86-4,18 (m, 2H), 5,18-5,20 (m, 1H), 6,99-7,10 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 8,18-8,22 (d, 2H).

Exemplo 50. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N,2-dimetilpropanamida, I-50



[00457] Composto **I-50** foi preparado a partir de composto **2.1** e metilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M-CN H_4]^+$ 528; RMN- 1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 0,97-1,00 (m, 6H), 1,63-1,78 (m, 6H), 2,54 (m, 6H), 3,40 a 3,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,96-4,07 (m, 2H), 5,11 a 5,16 (t, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,45-7,51 (t, 1H), 8,18-8,22 (d, 2H).

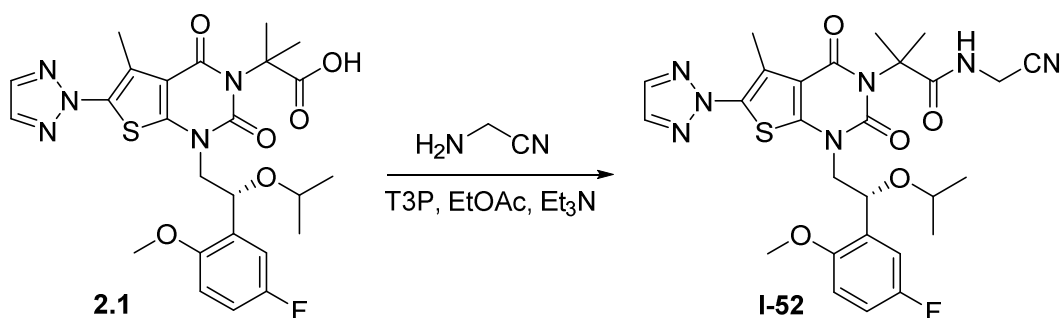
Exemplo 51. Síntese de (R)-3-(1-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-51



[00458] A um frasco de 8 mL, foram adicionados (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), DCC (75 mg, 0,36 mmol, 1,98 equiv), DMAP (45 mg, 0,37 mmol, 2,01 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), 2,5-di-hidro-1H-pirrol (25 mg, 0,36 mmol,

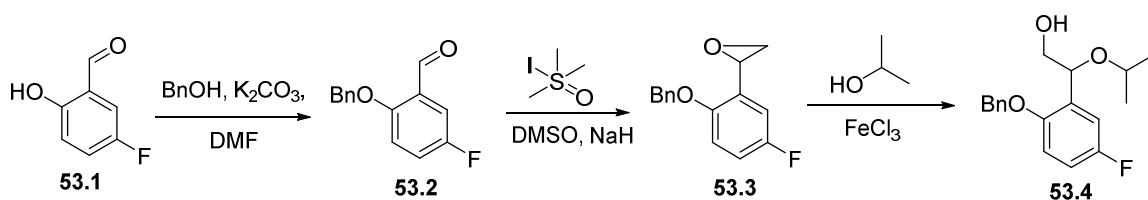
1,97 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 74 mg (68%) de **I-51** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 619; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,96-1,00 (t, 6H), 1,67 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,94-4,20 (m, 6H), 5,12-5,16 (t, 1H), 5,77-5,87 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

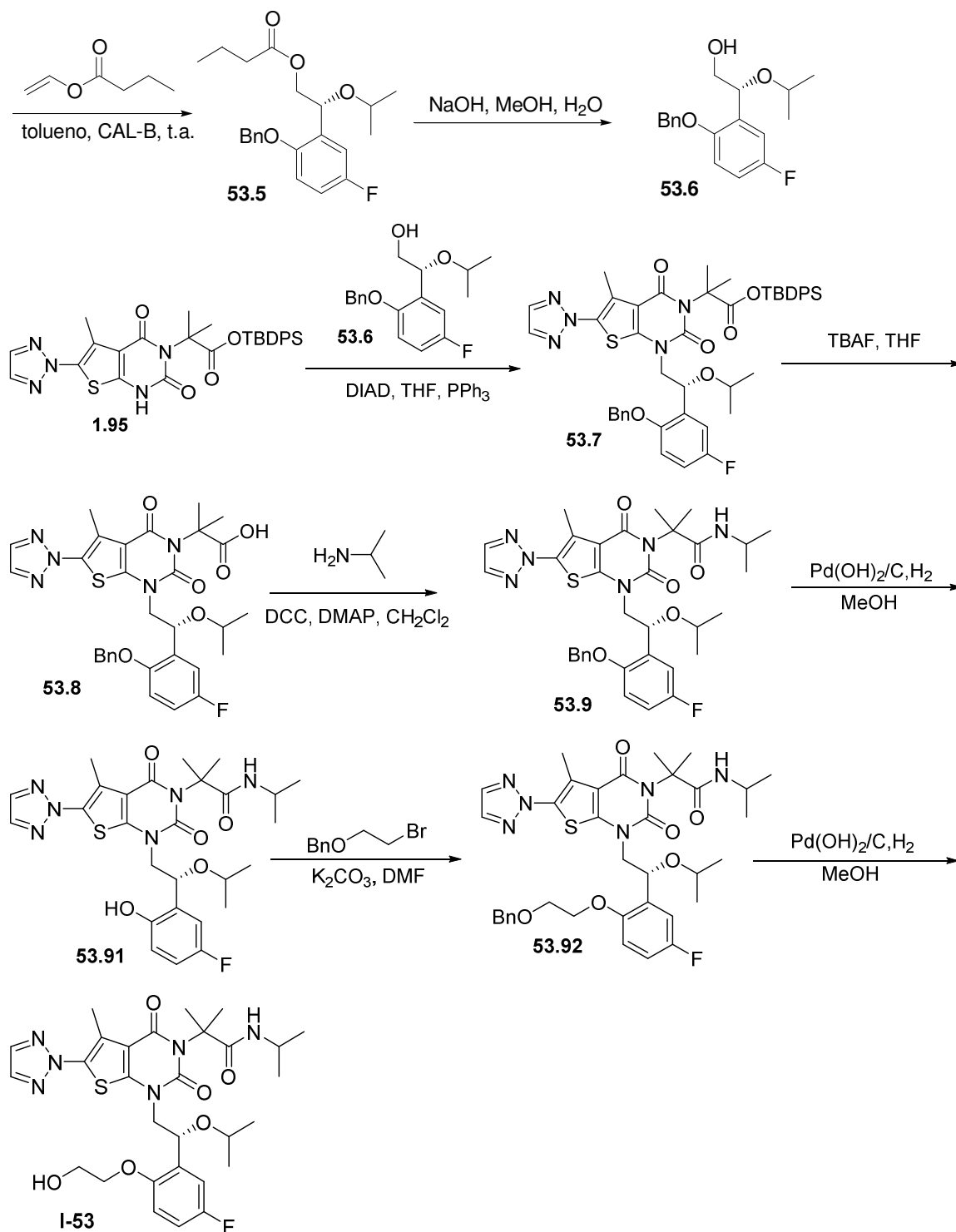
Exemplo 52. Síntese de (R)-N-(cianometil)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-52



[00459] Composto **I-52** foi preparado a partir de composto **2.1** e 2-aminoacetonitrila usando o procedimento descrito no Exemplo 2. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_2N_2H_3]^+$ 528; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,83-1,00 (m, 6H), δ 1,56-1,75 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,91-4,08 (m, 2H), 4,09-4,15 (d, 2H), 5,12-5,17 (t, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,22-8,28 (t, 1H).

Exemplo 53. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-53





[00460] **Síntese de composto 53.2.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **53.1** (50 g, 356,86 mmol, 1,00 equiv), DMF (125 mL), BnBr (66,8 g, 390,57 mmol, 1,10 equiv) e K₂CO₃ (79 g, 567,47 mmol, 1,60 equiv). A reação foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 70 mL de água. Os sólidos foram colhidos por filtração para fornecer 65 g (79%) de **53.2** como um sólido

amarelo claro.

[00461] **Síntese de composto 53.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, sob nitrogênio, foram adicionados NaH (6,3 g, 262,50 mmol, 1,20 equiv), DMSO (300 mL) e iodeto de dimetilmetanossulfinila (34 g, 154,49 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de uma solução de **53.2** (30 g, 130,30 mmol, 1,00 equiv) em DMSO (30 mL) por gotejamento com agitação à temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 1h a 40°C. A solução resultante foi permitida reagir, com agitação, durante um adicional de 2h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 200 mL de NH₄Cl. A solução resultante foi extraída com 3x200 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo para fornecer 45 g de **53.3** como um óleo amarelo claro.

[00462] **Síntese de composto 53.4.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados FeCl₃ (5 g, 30,83 mmol, 0,20 equiv), propan-2-ol (91 g, 1,51 mol, 10,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de **53.3** (37 g, 151,48 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação. A reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, então foi inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x100 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3x200 mL de H₂O. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para fornecer 23 g (50%) de **53.4** como um óleo amarelo.

[00463] **Síntese de composto 53.5.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **53.4** (23 g, 75,57 mmol, 1,00 equiv), tolueno (115 mL), butanoato de etenila (4,7 g, 41,18 mmol, 0,55 equiv) e CAL-B (345 mg). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 7 g (25%) de **53.5** como um óleo amarelo claro.

[00464] **Síntese de composto 53.6.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **53.5** (7 g, 18,69 mmol, 1,00 equiv), metanol (40 mL), água (20 mL), NaOH (1,5 g, 37,50 mmol, 2,01 equiv). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A reação foi extraída com 3x50 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para fornecer 4,2 g (74%) de **53.6** como um óleo amarelo claro.

[00465] **Síntese de composto 53.7.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **1.95** (6 g, 10,46 mmol, 1,00 equiv), THF (60 mL), DIAD (3,3 g, 25,20 mmol, 1,50 equiv), **53.6** (3,9 g, 12,81 mmol, 1,20 equiv) e PPh₃ (4,2 g, 16,01 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 10,5 g de **53.7** como um sólido quase branco.

[00466] **Síntese de composto 53.8.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **53.7** (10,5 g, 12,21 mmol, 1,00 equiv), THF (100 mL) e TBAF (9,6 g, 292,46 mmol, 3,00 equiv). A reação foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x50 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 4 g (53%) de **53.8** como um sólido quase branco.

[00467] **Síntese de composto 53.9.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **53.8** (4 g, 6,43 mmol, 1,00 equiv), DMAP (1,57 g, 12,85 mmol, 2,00 equiv), CH₂Cl₂ (40 mL), DCC (4 g, 19,42 mmol, 3,00 equiv), propan-2-amina (760 mg, 12,86 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 10h a 50°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2,7 g (63%) de **53.9** como um sólido quase branco.

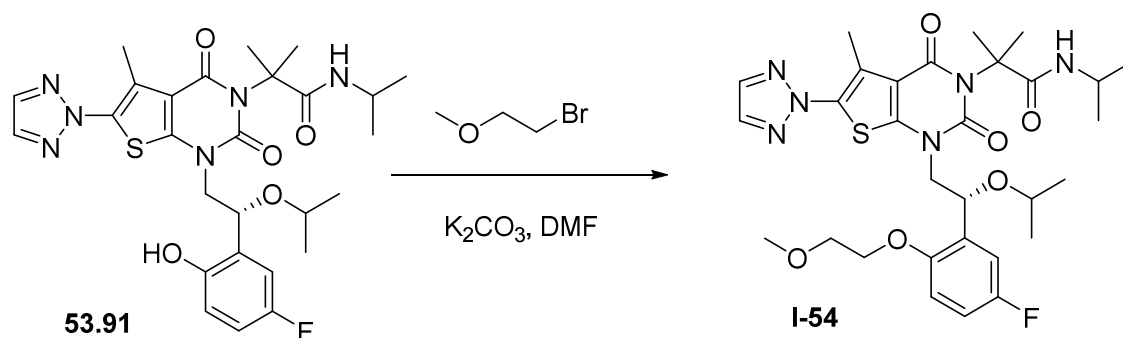
[00468] **Síntese de composto 53.91.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **53.9** (2,7 g, 4,07 mmol, 1,00 equiv), metanol (50 mL), Pd(OH)₂/C (500 mg). À suspensão H₂(g) foi introduzido. A reação foi

agitada durante 10h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo para fornecer 1,8 g (77%) de **53.91** como um sólido branco.

[00469] **Síntese de composto 53.92.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **53.91** (400 mg, 0,70 mmol, 1,00 equiv), [(2-bromoetoxi)metil]benzeno (600 mg, 2,79 mmol, 4,00 equiv), DMF (5 mL), K₂CO₃ (200 mg, 1,44 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 5h à temperatura ambiente, então foi inativada pela adição de 2 mL de água. A solução resultante foi extraída com 20 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas sob vácuo para fornecer 240 mg (49%) de **53.92** como um sólido quase branco.

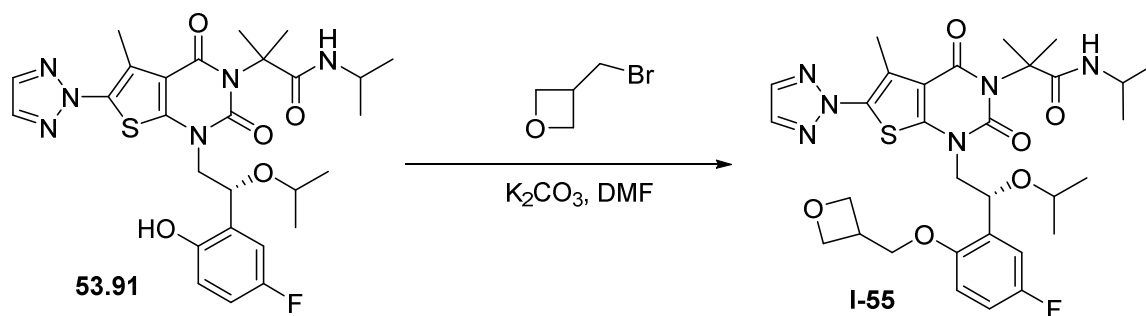
[00470] **Síntese de composto I-53.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **53.92** (240 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), MeOH (10 mL) e Pd(OH)₂/C (24 mg). À mistura de reação foi introduzido gás H₂. A solução resultante foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 140,5 mg (67%) de **I-53** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 617; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,95-1,01 (m, 12H), 1,59-1,65 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,99-4,02 (m, 2H), 4,11 a 4,21 (m, 1H), 4,62-4,66 (t, 1H), 5,15-5,17 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 54. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-54



[00471] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **53.91** (300 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv), 1-bromo-2-metoxietane (144 mg, 1,04 mmol, 2,00 equiv), DMF (3 mL) e K_2CO_3 (144 mg, 1,03 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 70,1 mg (21%) de **I-54** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 639; RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,96-1,02 (m, 12H), 1,60 a 1,65 (dd, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,71-3,86 (m, 4H), 3,99-4,02 (m, 2H), 4,10 a 4,25 (m, 1H), 4,63-4,67 (t, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

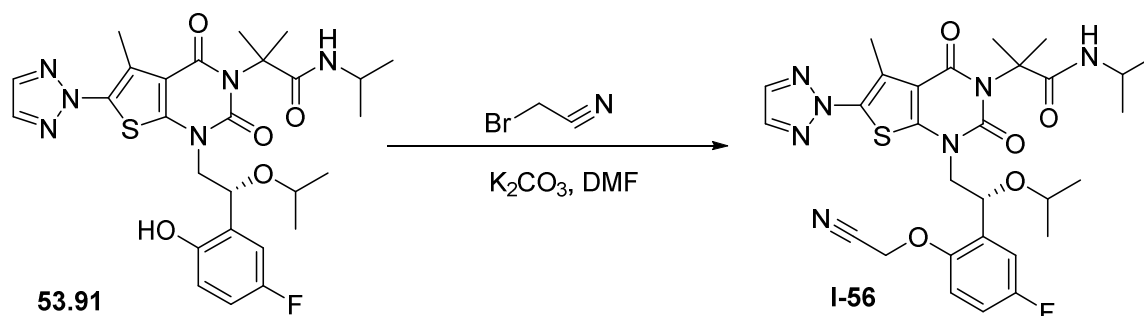
Exemplo 55. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-55



[00472] Composto **I-55** foi preparado a partir de composto **53.91** e 3-(bromometil)oxetano usando o procedimento descrito no Exemplo 54. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 665; RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,88-0,93 (dd, 6H), 0,95-1,02 (m, 6H), 1,60-1,66 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 4,12-4,26 (m, 3H), 4,35-

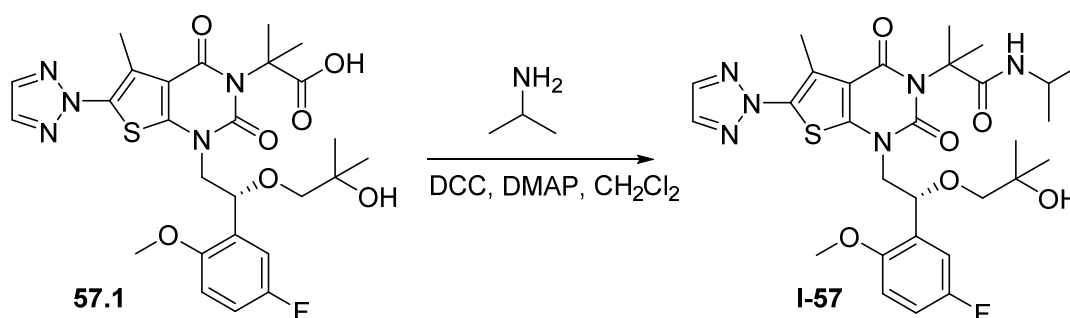
4,42 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 2H), 5,06-5,10 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 56. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-(cianometoxi)-5-fluorofenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-56



[00473] Composto **I-56** foi preparado a partir de composto **53.91** e 2-bromoacetonitrila usando o procedimento descrito no Exemplo 54. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 612, $[M+Na]^+$ 634; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,95-1,04 (m, 12H), 1,60-1,66 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 5,10-5,17 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 4H), 8,16 (s, 2H).

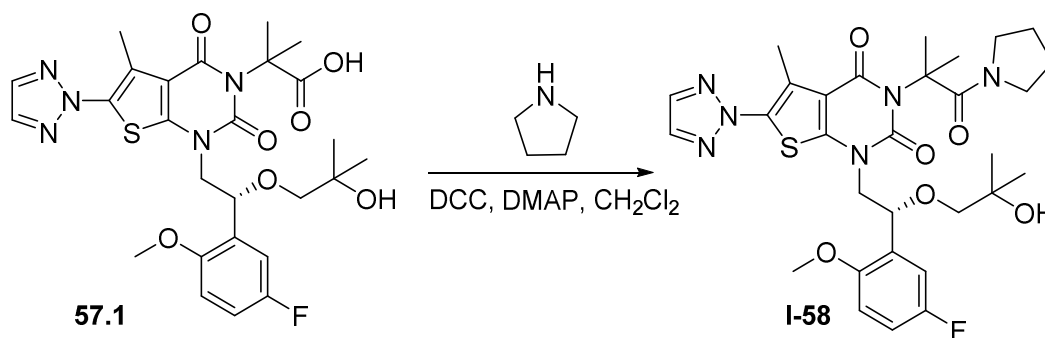
Exemplo 57. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-57



[00474] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **57.1** (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), DCC (71,5 mg, 0,35 mmol, 1,99 equiv), DMAP (42,3 mg, 0,35 mmol, 1,99 equiv), CH_2Cl_2 (3 mL), propan-2-amina (20 mg, 0,34 mmol,

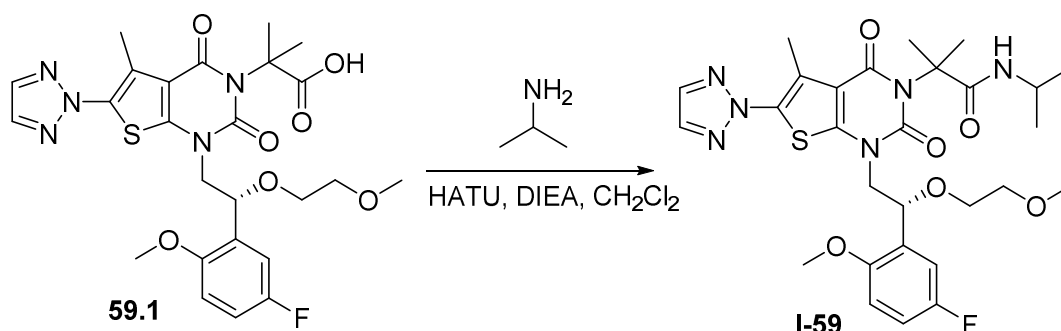
1,95 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 88,9 mg (83%) de **I-57** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 639; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,93-1,01 (m, 12H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,92-2,95 (d, 1H), 3,08-3,11 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,80 a 3,85 (m, 1H), 4,00 a 4,02 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,09-5,14 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,08-7,27 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 8,17(s, 2H).

Exemplo 58. 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-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-58



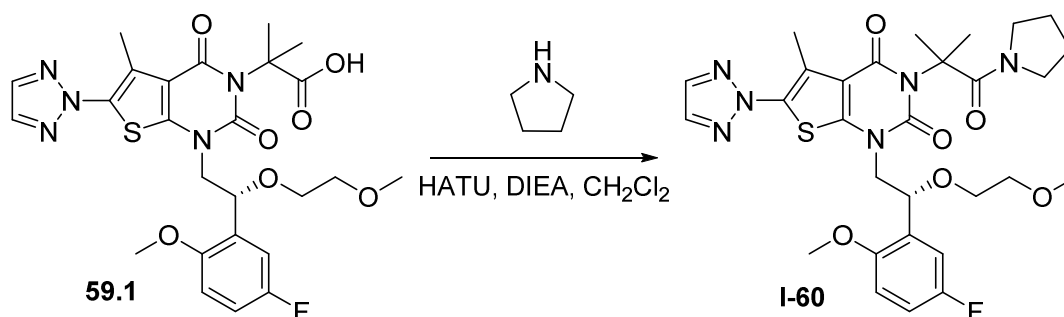
[00475] Composto **I-58** foi preparado a partir de composto **57.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 57. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 629 $[M+Na]^+$ 651; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,93-0,99 (dd, 6H), 1,61-1,80 (m, 10H), 2,52 (s, 3H), 2,85-3,30 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,95-4,13 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,09-5,13 (t, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 59. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-59



[00476] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **59.1** (200 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), HATU (275 mg, 0,72 mmol, 2,03 equiv), DIEA (93 mg, 0,72 mmol, 2,02 equiv), propan-2-amina (42 mg, 0,71 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x2 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x2 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 120,5 mg (56%) de **I-59** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₂H₈N]⁺ 544 [M+H]⁺ 603 [M+Na]⁺ 625; RMN-¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,91-1,06 (m, 6H), 1,59-1,72 (m, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 3H), 3,46-3,47 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,01 a 4,03 (d, 2H), 5,09-5,12 (t, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

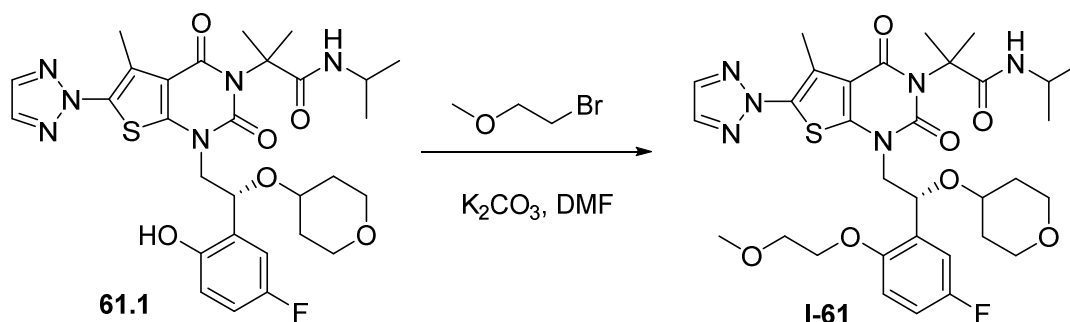
Exemplo 60. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-60



[00477] Composto **I-60** foi preparado a partir de composto **59.1** e pirrolidina usando o procedimento descrito no Exemplo 59. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 544 [M+H]⁺ 615 [M+Na]⁺ 637; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ

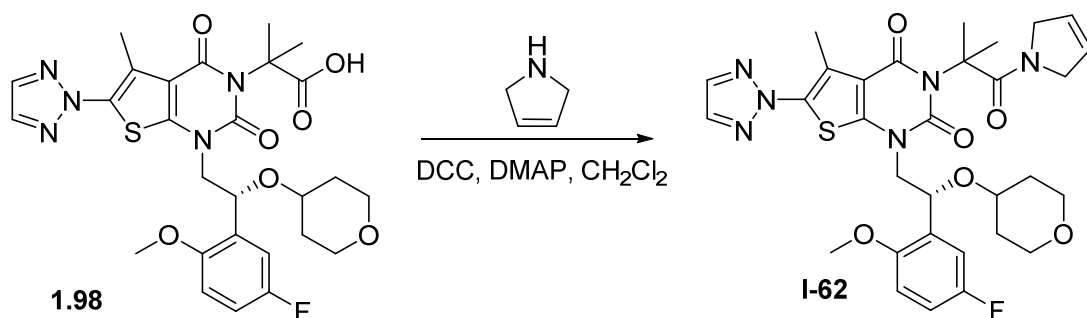
1,77-1,89 (m, 10H), 2,57 (s, 3H), 3,15-3,17 (d, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 5H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,24-5,26 (t, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,98 (s, 2H).

Exemplo 61. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-61



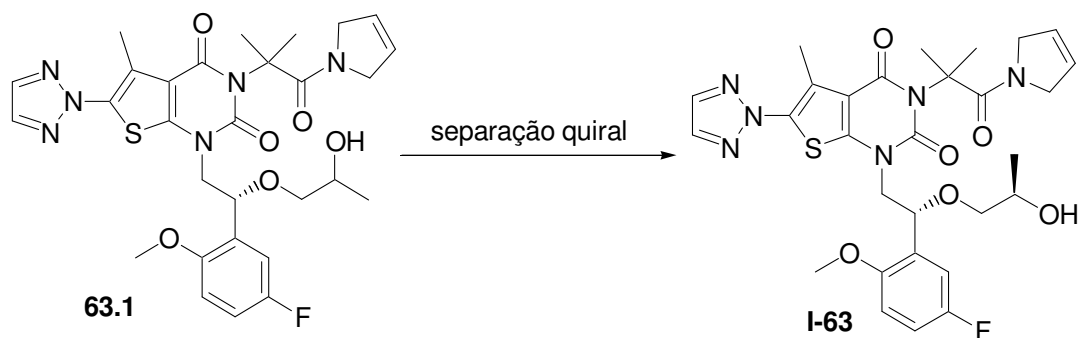
[00478] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **61.1** (100 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), DMF (2 mL), 1-bromo-2-metoxietano (45 mg, 0,32 mmol, 2,00 equiv), K₂CO₃ (45 mg, 0,33 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 5 horas a 45°C. A reação foi então inativada pela adição de 3 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x5 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 70,3 mg (64%) de **I-61** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₆N]⁺ 614 [M+H]⁺ 673; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 0,99-1,01 (m, 6H), 1,15-1,32 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 8H), 2,58 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 5H), 3,35-3,39(m, 1H), 3,49-3,67(m, 4H), 3,81-3,88(m, 2H), 4,10-4,15(m, 3H), 5,24-5,29 (m, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 62. Síntese de (R)-3-(1-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)-2-metil-1-oxopro-pan-2-il)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-62



[00479] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados 1,98 (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), DCC (210 mg, 1,02 mmol, 2,99 equiv), DMAP (83,1 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv) e 2,5-di-hidro-1H-pirrol (47 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 71,2 mg (33%) de **I-62** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₆N]⁺ 570 [M+Na]⁺ 661; RMN-¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15-1,29 (m, 1H), 1,34-1,36 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,63-3,66 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,97-4,11 (m, 6H), 5,23-5,26 (m, 1H), 5,77-5,85(m, 1H), 5,88-5,95 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), δ 8,19 (s, 2H).

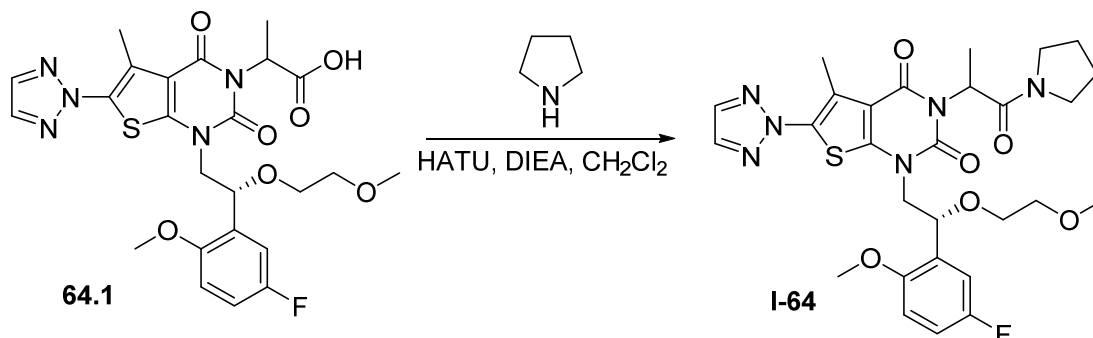
Exemplo 63. Síntese de 3-(1-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((R)-2-hidroxipropoxi)etil)-5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-63



[00480] **63.1** Bruto (200 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 46,3 mg (23%) de **I-63** como sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺613; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,94-0,96 (d, 3H),

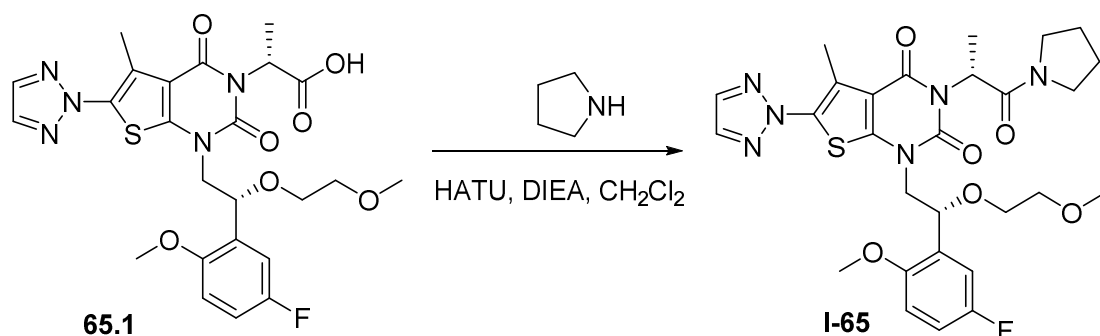
δ 1,65 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,60 a 3,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,89-4,20 (m, 6H), 4,49-4,55 (d, 1H), 5,07-5,09 (t, 1H), 5,77-5,87 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 64. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-3-(1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-64



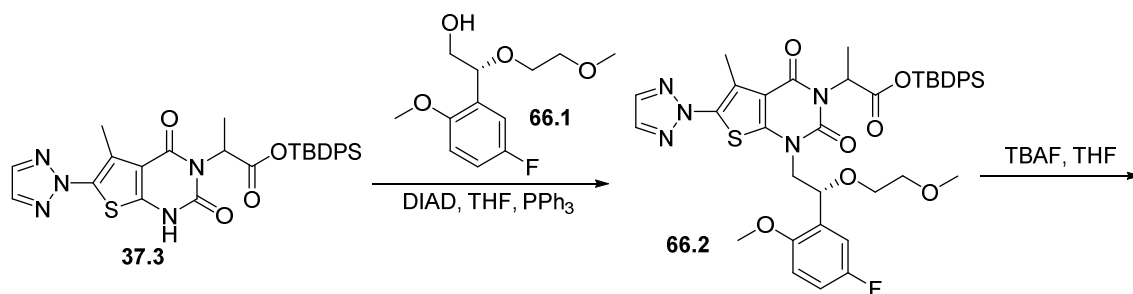
[00481] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados uma solução de **64.1** (180 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv) em CH_2Cl_2 (3 mL), HATU (250 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), DIEA (85 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv) e pirrolidina (47 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH_2Cl_2 . A mistura resultante foi lavada com H_2O e então concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 121,3 mg (61%) de **I-64** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 601; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 8,00 (s, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 5,57-5,55 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,86-3,84 (d, 3H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,50 a 3,30 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,50 a 1,49 (d, 3H).

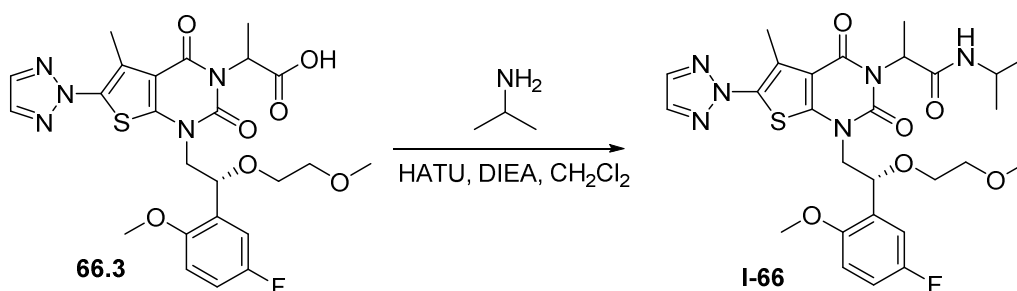
Exemplo 65. Síntese de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-3-((R)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-65



[00482] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados uma solução de **65.1** (180 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (3 mL), HATU (250 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), DIEA (85 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), pirrolidina (47 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH₂Cl₂. A mistura resultante foi lavada com H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 128,7 mg (65%) de **I-65** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 601; RMN-¹H: (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 7,99 (s, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 5,57-5,55 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,86-3,84 (d, 3H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,50 a 3,30 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,50 a 1,49 (d, 3H).

Exemplo 66. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-66





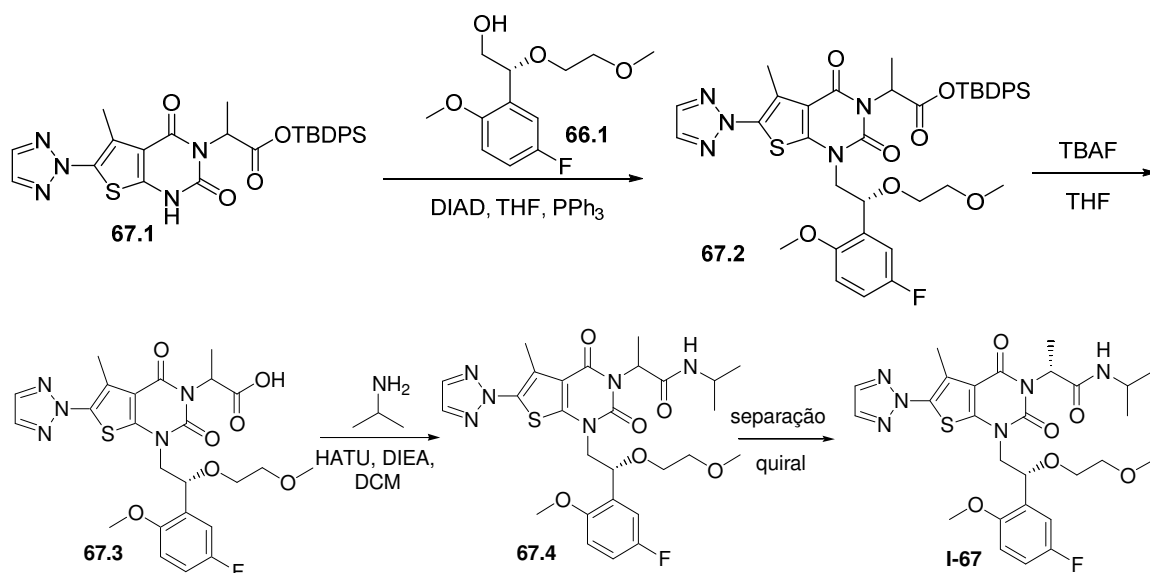
[00483] **Síntese de composto 66.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **37.3** (1 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv), **66.1** (654 mg, 2,68 mmol, 1,50 equiv), DIAD (542 mg, 2,68 mmol, 1,50 equiv), PPh₃ (940 mg, 3,58 mmol, 2,00 equiv) em THF (10 mL). A reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2,0 g (bruto) de **66.2** como óleo incolor.

[00484] **Síntese de composto 66.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados uma solução de **66.2** (2,0 g, 2,54 mmol, 1,00 equiv) em THF (20 mL), TBAF (2,0 g, 7,66 mmol, 3,01 equiv). A reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x10 mL de água e 2x10 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 365 mg (24%) de **66.3** como um sólido branco.

[00485] **Síntese de composto I-66.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados uma solução de **66.3** (180 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (3 mL), HATU (250 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), DIEA (85 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv) e propan-2-amina (40 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH₂Cl₂ e então lavada com H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 127,1 mg (66%) de **I-66** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 589; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,17 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 1H), 5,24-5,05 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,74-3,72 (d, 3H), 3,50 a

3,42 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,58-2,56 (d, 3H), 1,41-1,39 (m, 3H), 1,04-1,02 (d, 3H), 1,00 a 0,98 (m, 3H).

Exemplo 67. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-67



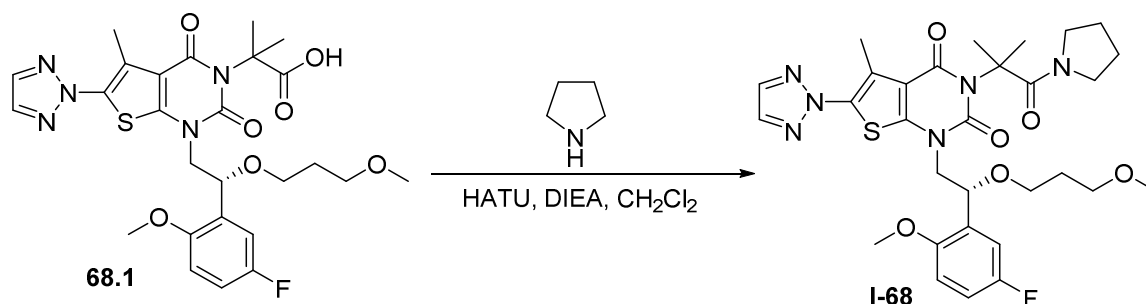
[00486] **Síntese de composto 67.2.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **67.1** (2,5 g, 4,47 mmol, 1,00 equiv), **66.1** (1,31 g, 5,36 mmol, 1,20 equiv), THF (30 mL), DIAD (1,35 g, 6,68 mmol, 1,49 equiv), PPh₃ (1,75 g, 6,67 mmol, 1,49 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 4 g (bruto) de **67.2** como um sólido branco.

[00487] **Síntese de composto 67.3.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **67.2** (4 g, 5,09 mmol, 1,00 equiv), THF (50 mL), TBAF (4 g, 15,30 mmol, 3,01 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 50 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,25 g (45%) de **67.3** como um sólido branco.

[00488] **Síntese de composto 67.4.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **67.3** (1,25 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv), propan-2-amina (270 mg, 4,57 mmol, 2,00 equiv), diclorometano (30 mL), HATU (1,3 g, 3,42 mmol, 1,50 equiv), DIEA (580 mg, 4,49 mmol, 1,97 equiv). A reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de água. A solução resultante foi extraída com 30 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1 g (74%) de **67.4** como um sólido branco.

[00489] **Síntese de composto I-67.** O produto bruto (1 g) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 337,4 mg de **I-67** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 589; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,97-1,05 (dd, 6H), 1,38-1,40 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), δ3,08 (s, 3H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,40 a 3,51 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 5,13-5,19 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), δ7,41-7,44 (d, 1H), δ8,17 (s, 2H).

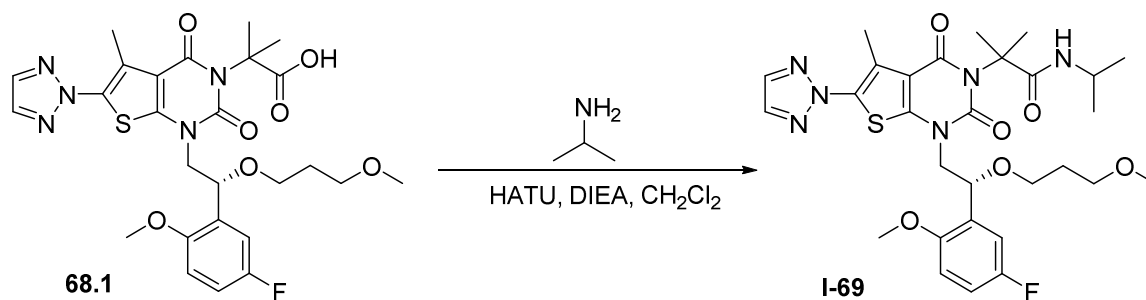
Exemplo 68. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-metoxipropoxi)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-68



[00490] A um frasco de fundo redondo, de 8 mL, foram adicionados **68.1** (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), HATU (105,5 mg, 0,28 mmol, 2,00 equiv), DIEA (35,83 mg, 0,28 mmol, 1,99 equiv) e pirrolidina (20 mg, 0,28 mmol, 2,02 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 2 mL de

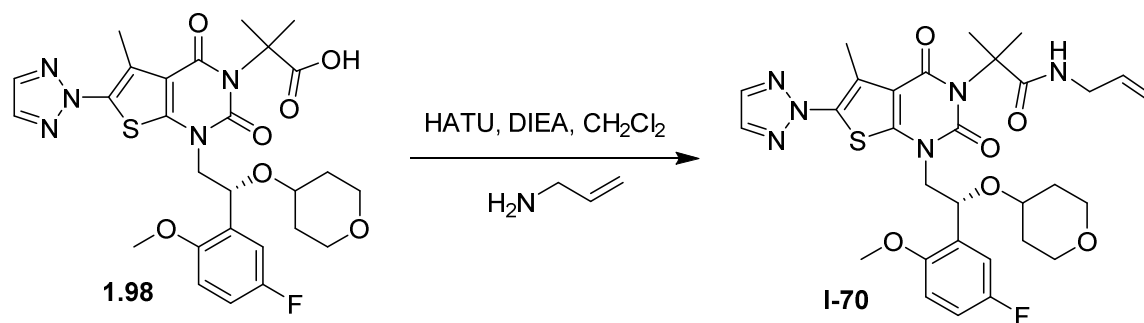
água. A solução resultante foi extraída com 2x2 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 24,8 mg (28%) de **I-68** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 558; RMN-¹H(300 MHz, CD₃OD): δ 1,76-1,83 (m, 12H), 2,53 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,72-3,74 (m, 3H), 3,42-3,51 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 2H), 5,11 a 5,15 (t, 1H), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,94 (s, 2H).

Exemplo 69. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-metoxipropoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno [2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-69



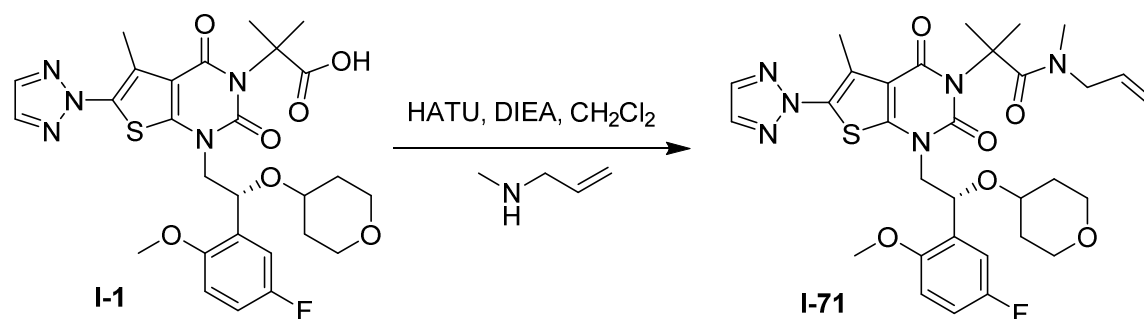
[00491] Composto **I-69** foi preparado a partir de **68.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 68. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 558; [M+H]⁺ 617; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,99-1,03 (m, 6H), 1,61-1,63 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,75-4,14 (m, 3H), 4,95-5,15 (t, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 70. Síntese de (R)-N-alil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-70



[00492] A um reator de tanque de pressão, de 8 mL, foram adicionados **1.98** (200 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), HATU (259 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv), DIEA (100 mg, 0,77 mmol, 2,27 equiv), cloridrato de prop-2-en-1-amina (64 mg, 0,68 mmol, 2,01 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 1x2 mL de H₂O. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 105,2 mg (49%) de **I-70** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): [M-C₃NH₆]⁺ 570; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19-1,37 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 8H), 2,53 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 4H), 3,75(s, 3H), 3,80 a 4,12 (m, 2H), 4,98-5,02 (m, 1H), 5,10 a 5,19 (m, 1H), 5,20-5,27 (m, 1H), 5,70 a 5,86 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,74-7,80 (t, 1H), 8,19 (s, 3H).

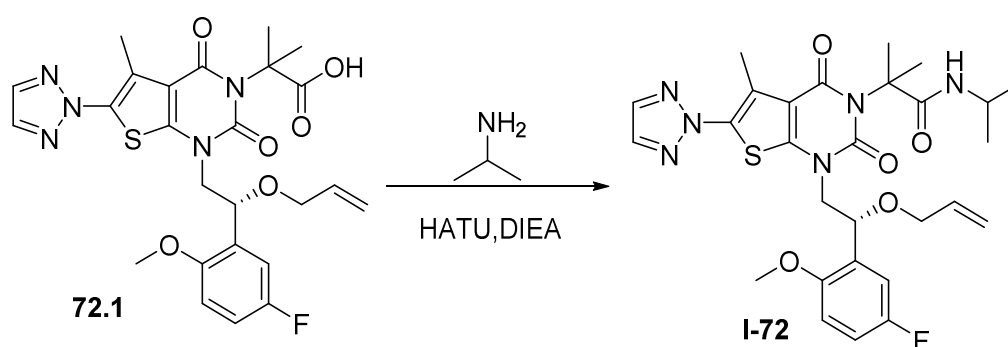
Exemplo 71. Síntese de (R)-N-alil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N,2-dimetilpropanamida, I-71



[00493] Composto **I-71** foi preparado a partir de composto **I-1** e metil(prop-2-en-1-il)amina usando o procedimento descrito no Exemplo 70. CL-EM (ES, m/z): [M-C₄NH₉]⁺ 570; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19-

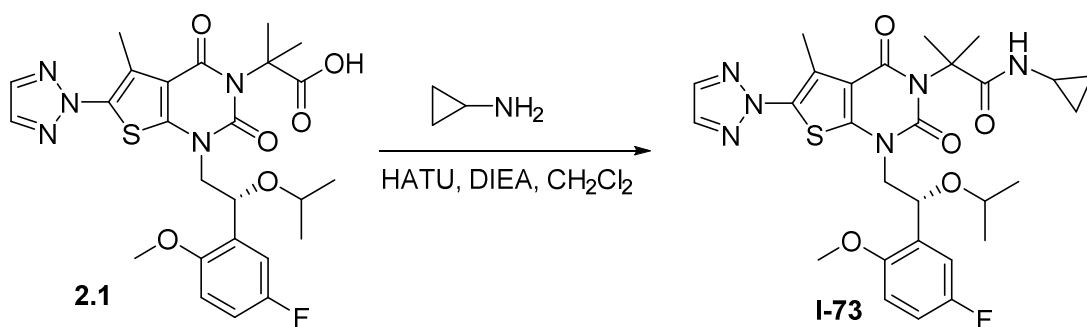
1,37 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 8H), 2,53 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,85-4,28 (m, 3H), 5,03-5,28 (m, 3H), 5,70 a 5,86 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 72. Síntese de (R)-2-(1-(2-(aliloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-72



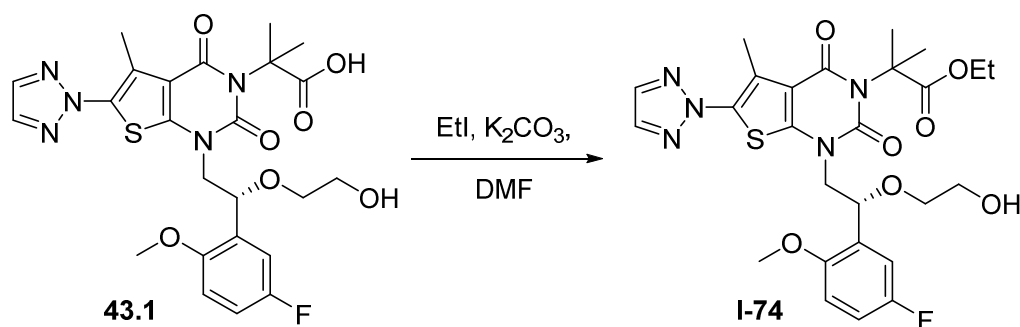
[00494] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados uma solução de **72.1** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (2 mL), HATU (280 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv), DIEA (95 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (43 mg, 0,73 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH₂Cl₂. A mistura resultante foi lavada com H₂O e então concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 126,3 mg (59%) de **I-72** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 607; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (s, 2H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 2H), 5,87-5,80 (m, 1H), 5,29-5,15 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 4H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,78(s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,77 (d, 6H), 1,16-1,13 (d, 6H).

Exemplo 73. Síntese de (R)-N-ciclopropil-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanamida, I-73



[00495] A um tubo vedado, de 6 mL, foram adicionados **2.1** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (1 mL), ciclopropanamina (31,4 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv), HATU (209 mg, 0,87 mmol, 3,15 equiv), DIEA (106,4 mg, 0,82 mmol, 2,99 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 5 mL de água e então foi extraída com 2x5 mL de CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 58,9 mg (37%) de **I-73** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₆N]⁺ 528; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,38-0,39 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H), 0,96-0,98 (m, 6H), 1,59-1,63 (d, 6H), 2,46 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,43-3,46 (m, 1H), 3,72(s, 3H), 3,97 (m, 2H), 5,10 a 5,14 (t, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,53-7,54 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

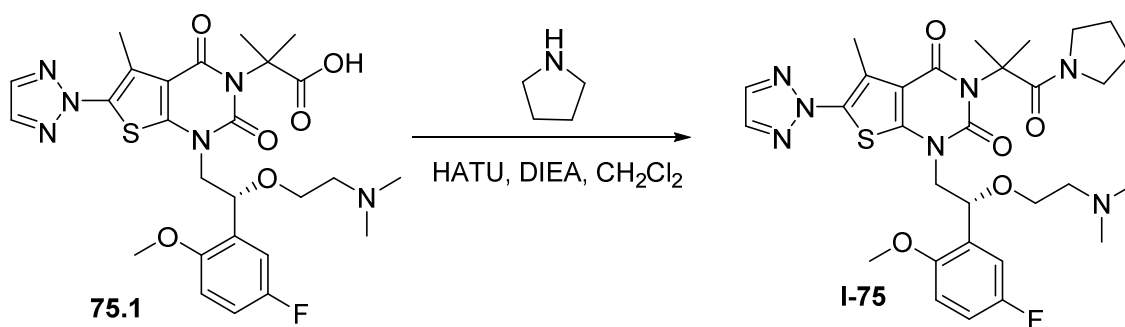
Exemplo 74. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-metilpropanoato de etila, I-74



[00496] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **43.1** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), EtI (57 mg, 0,37 mmol, 2,01 equiv), K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol, 1,98 equiv), DMF (2 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro

a 80°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 78,9 mg (75%) de **I-74** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+576$, $[M+Na]^+598$; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 a 1,18 (t, 3H), 1,63-1,66 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,33-3,47 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,97-4,15 (m, 4H), 4,56-4,59 (t, 1H), 5,09-5,12 (t, 1H), 6,93-6,69 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

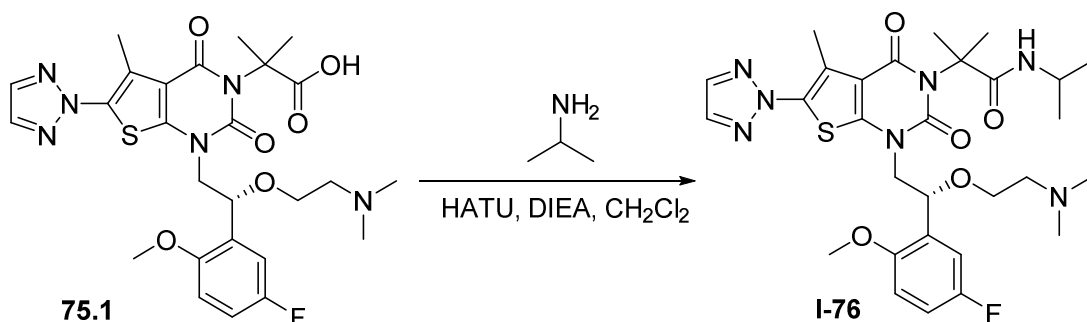
Exemplo 75. Síntese de (R)-1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-3-(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-75



[00497] A um frasco de 8 mL, foram adicionados 75,1 (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), HATU (99 mg, 0,26 mmol, 1,50 equiv), DIEA (34 mg, 0,26 mmol, 1,51 equiv) e pirrolidina (25 mg, 0,35 mmol, 2,02 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 2 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 13 mg (12%) de **I-76** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+ 628$; RMN- 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,67-1,86 (m, 10H), 2,28 (s, 6H), 2,51 a 2,59 (m, 5H), 3,00 a 3,16 (m, 1H), 3,16-3,18 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 3H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,81 (s, 3H) 4,11 a 4,16 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 5,23-5,26 (t, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,98 (s, 2H).

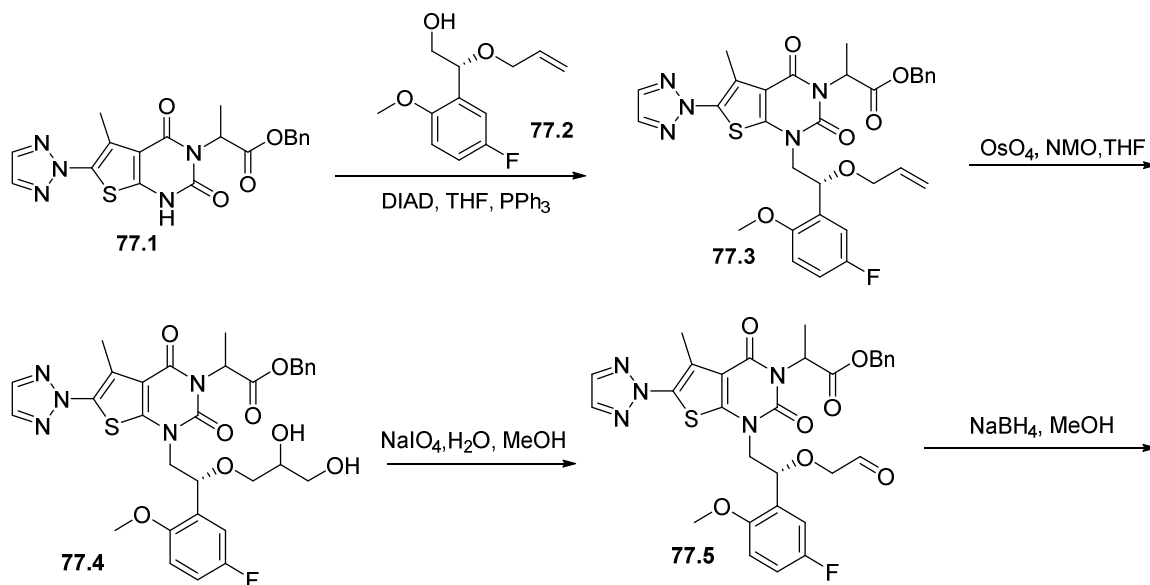
Exemplo 76. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(5-fluoro-2-

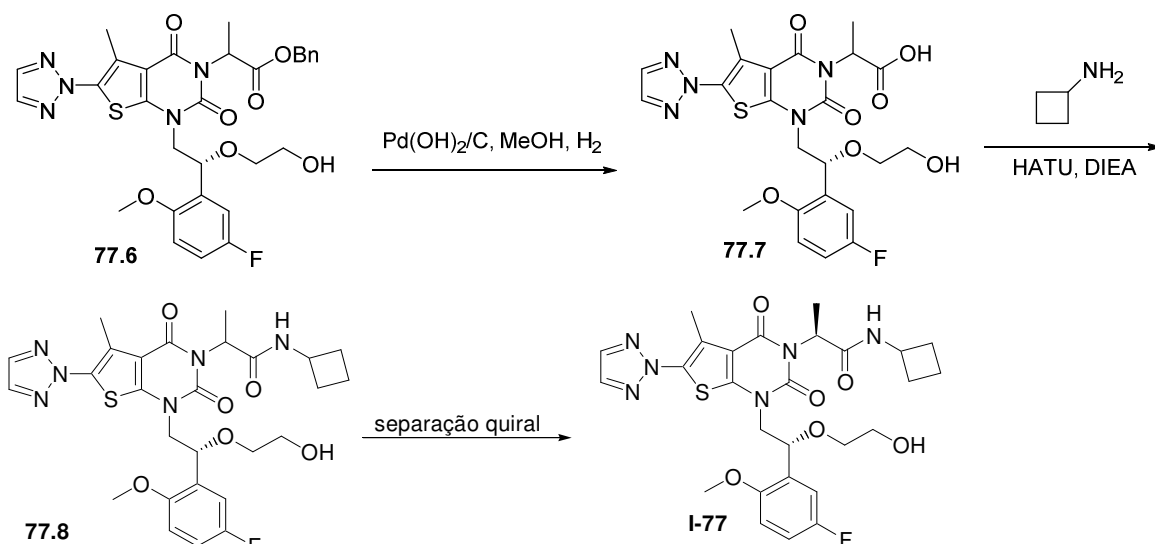
metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-76



[00498] Composto **I-75** foi preparado a partir de **75.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 75. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+616$, $[M+Na]^+638$; RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,13-1,16 (dd, 6H), 1,77-1,78 (d, 6H), 2,29 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,60 a 2,72 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,00 a 4,08 (m, 2H), 4,17-4,23 (m, 1H), 5,24-5,27 (t, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), δ 6,99-7,04 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,97 (s, 2H).

Exemplo 77. Síntese de (S)-N-ciclobutil-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)propanamida, I-77





[00499] **Síntese de composto 77.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **77.1** (4 g, 9,72 mmol, 1,00 equiv), THF (30 mL), DIAD (2,35 g, 11,62 mmol, 1,20 equiv), **77.2** (2,64 g, 11,67 mmol, 1,20 equiv). A reação foi esfriada para 0°C e PPh_3 (3,8 g, 14,49 mmol, 1,50 equiv) foi adicionada. A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2,3 g (bruto) de **77.3** como um sólido branco.

[00500] **Síntese de composto 77.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **77.3** (2,4 g, 3,87 mmol, 1,00 equiv), THF (30 mL), água (2 mL), NMO (900 mg, 7,68 mmol, 2,00 equiv) e OsO_4 (0,029 g, 0,03 equiv). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de H_2O . A solução resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo, para fornecer 2 g (79%) de **77.4** como um sólido branco.

[00501] **Síntese de composto 77.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **77.4** (1,9 g, 2,91 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL), água (4 mL), NaIO_4 (1,36 g, 2,20 equiv). A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 20 mL de H_2O . A

solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para fornecer 1,9 g (bruto) de **77.5** como um sólido branco.

[00502] **Síntese de composto 77.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 20 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **77.5** (1,9 g, 3,06 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL) e NaBH₄ (230 mg, 6,08 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,8 g (94%) de **77.6** como um sólido branco.

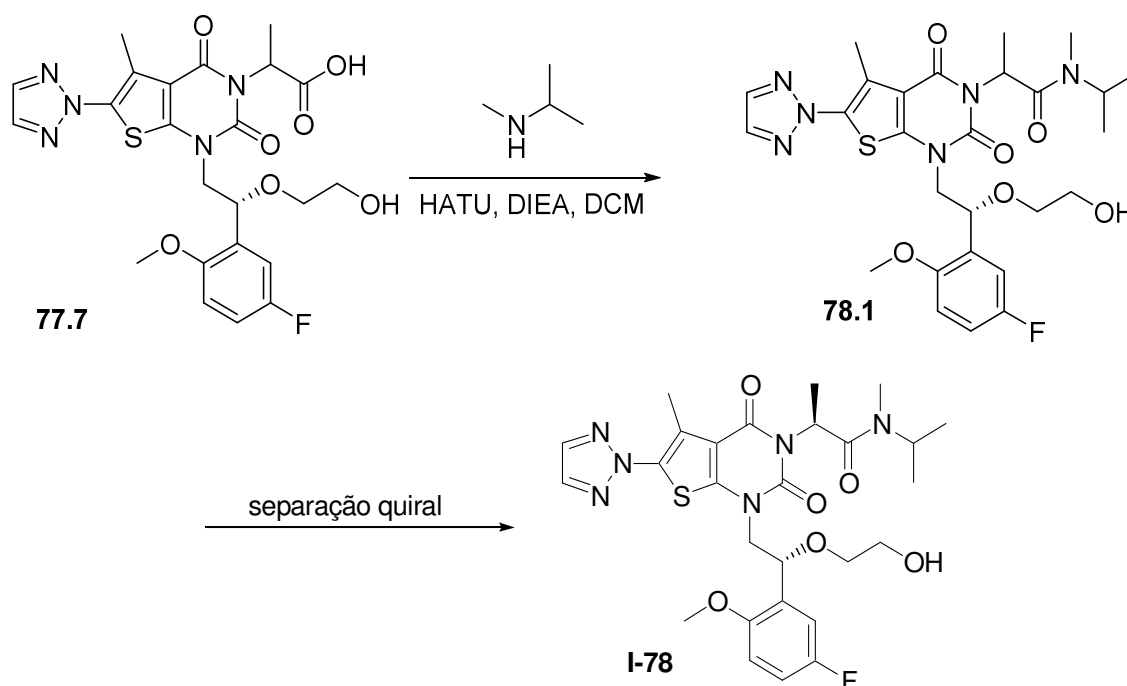
[00503] **Síntese de composto 77.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **77.6** (1,8 g, 2,89 mmol, 1,00 equiv), MeOH (30 mL). Isto foi seguido pela adição de Pd(OH)₂/C (0,4 g). O frasco foi evacuado e submetido três vezes ao fluxo de nitrogênio, seguido por fluxo de hidrogênio. A reação foi agitada durante 6h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo para fornecer 1,5 g (97%) de **77.7** como um sólido branco.

[00504] **Síntese de composto 77.8.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **77.7** (395 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv), THF (10 mL), DIEA (173 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv), ciclobutanamina (95,5 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv), HATU (306 mg, 0,80 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 10h à temperatura ambiente, então foi inativada pela adição de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 320 mg de **77.8** como um sólido branco.

[00505] **Síntese de composto I-77.** 230 mg De produto bruto foram

purificados por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 109,3 mg (41%) de **I-77** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,38-1,40 (d, 3H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,30 a 3,42 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,05-4,07 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,52-4,55 (t, 1H), 5,08-5,10 (t, 1H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,83-7,86 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 78. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida, I-78

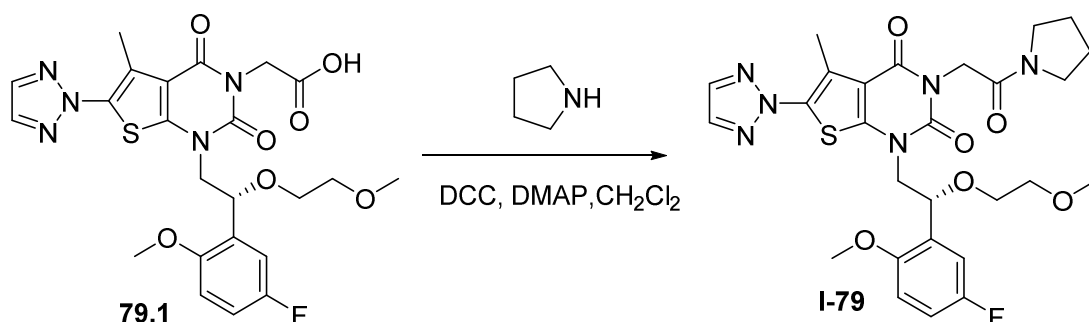


[00506] **Síntese de composto 78.1.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **77.7** (500 mg, 0,94 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (20 mL), metil(propan-2-il)amina (82,3 g, 1,13 mol, 1,20 equiv), DIEA (242 mg, 1,87 mmol, 2,00 equiv), HATU (428 mg, 1,13 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 12h à temperatura ambiente então foi inativada pela adição de 50 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com CH_2Cl_2 , as camadas orgânicas foram combinadas e

concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 230 mg (13%) de **78.1** como um sólido branco.

[00507] **Síntese de composto I-78.** **78.1** (230 mg) foi resolvido por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 70 mg (42%) de **I-78** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,77-0,87 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 5H), 1,33-1,35(d, 3H), 2,47-2,49 (m, 2H), 2,57-2,60 (m, 4H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,36-3,61 (m, 3H), 3,75(s, 3H), 4,08-4,09 (m, 2H), 4,52-4,61 (m, 2H), 5,10 a 5,12 (m, 1H), 5,34-5,55 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

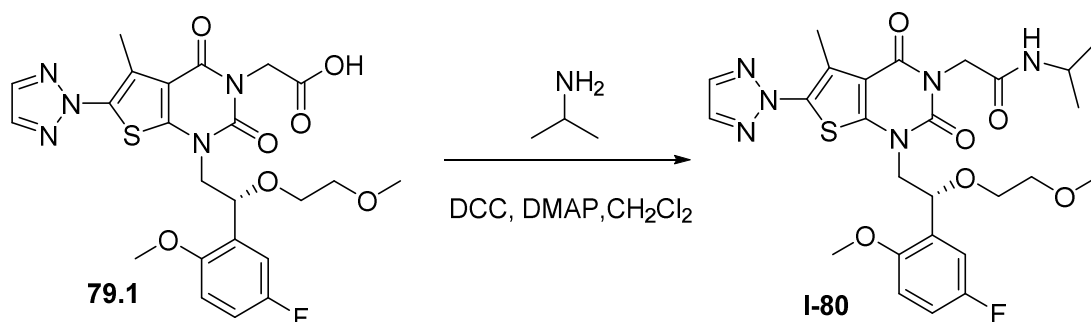
Exemplo 79. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-79



[00508] A um tubo vedado, de 8 mL, foram adicionados **79.1** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), pirrolidina (53,3 mg, 0,75 mmol, 2,00 equiv), DMAP (137,3 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv) e DCC (154,5 mg, 0,75 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi lavada com água (5 ml) e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 71,3 mg (32%) de **I-79** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587; RMN- 1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,78-1,85 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,26-3,28 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 3H), 3,77(s, 3H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,11-5,15 (t, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

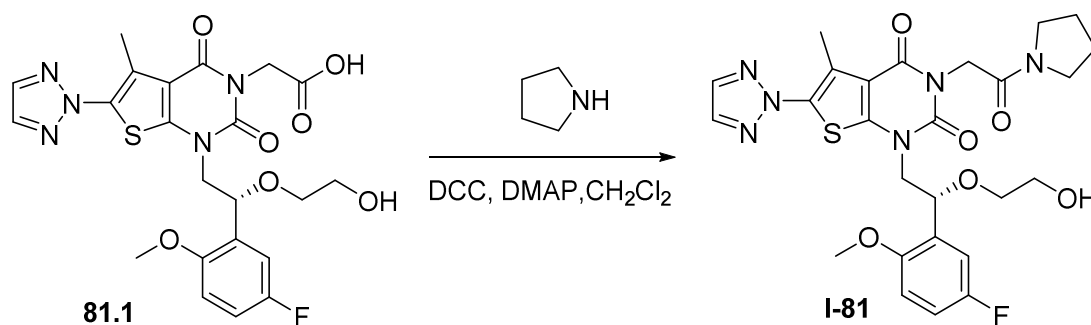
Exemplo 80. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-

etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilacetamida, I-80



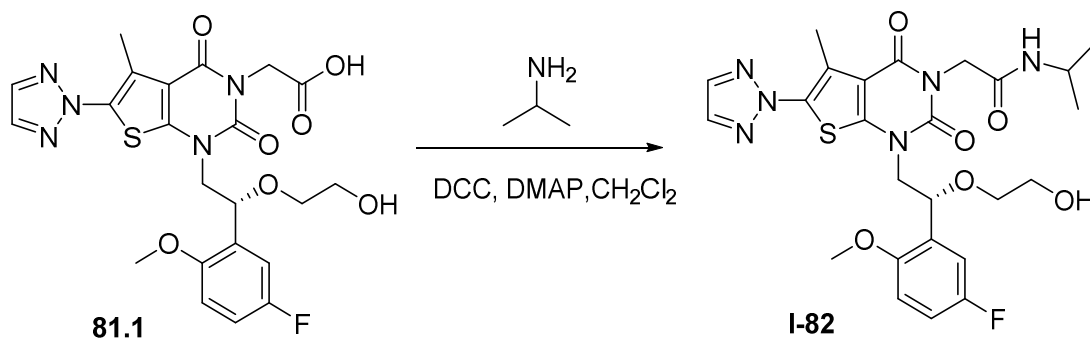
[00509] Composto **I-80** foi preparado a partir de composto **79.1** e propan-2-amina usando o procedimento descrito no Exemplo 79. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08-1,09 (d, 6H), 2,59 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 2H), 5,11-5,15 (t, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,99-8,01 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 81. Síntese de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, I-81



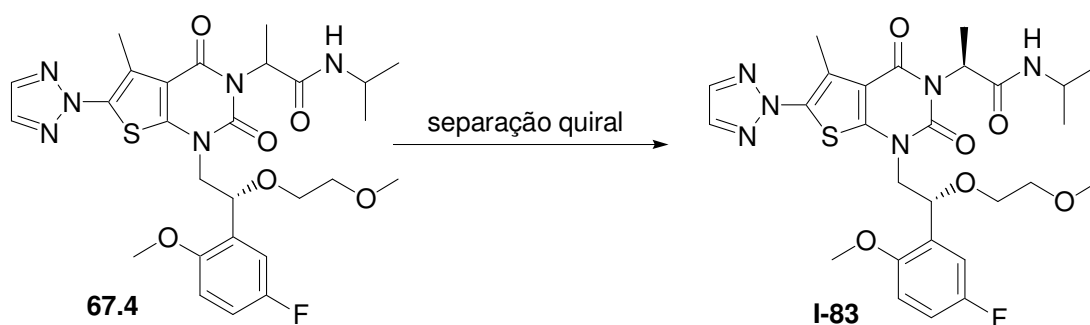
[00510] Composto **I-81** foi preparado a partir de composto **81.1** e pirazol usando o procedimento descrito no Exemplo 79. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; RMN- 1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,78-1,84 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 3H), 3,54-3,58 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,52-4,54 (t, 1H), 4,67 (s, 2H), 5,12-5,15 (t, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 82. Síntese de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-

tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilacetamida, I-82

[00511] Composto **I-82** foi preparado a partir de composto **81.1** e isopropilamina usando o procedimento descrito no Exemplo 79. CL-EM (ES, m/z): $[M-H]^+$ 559; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,07-1,09 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,80 a 3,86 (m, 1H), 4,00 a 4,10 (m, 2H), 4,45(s, 2H), 4,52-4,55 (t, 1H), 5,11 a 5,14 (t, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 8,01-8,02 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

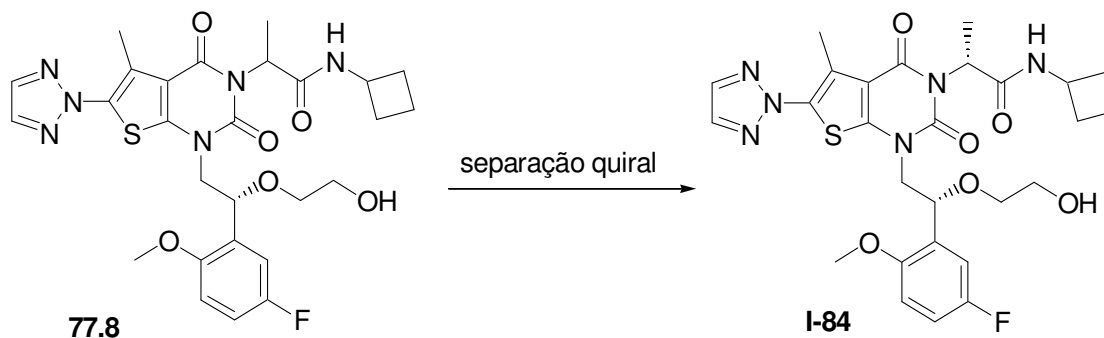
Exemplo 83. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-83



[00512] Composto **I-83** foi preparado por separação quiral de composto **67.4**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,99-1,05 (dd, 6H), 1,39-1,42 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,33-3,50 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 2H), 5,07-5,11 (m, 1H), 5,20 a 5,27 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,45-7,48 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

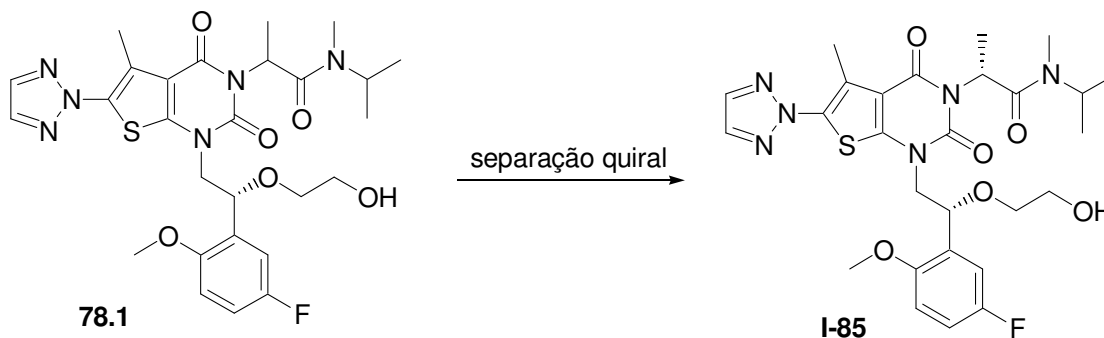
Exemplo 84. Síntese de (R)-N-ciclobutil-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)propanamida, I-84



[00513] Composto **I-84** foi preparado por separação quiral de composto **77.8**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,36-1,40 (m, 3H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,86-1,96(m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,29-3,41 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,08-4,10 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 5,13-5,23 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,81-7,83 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

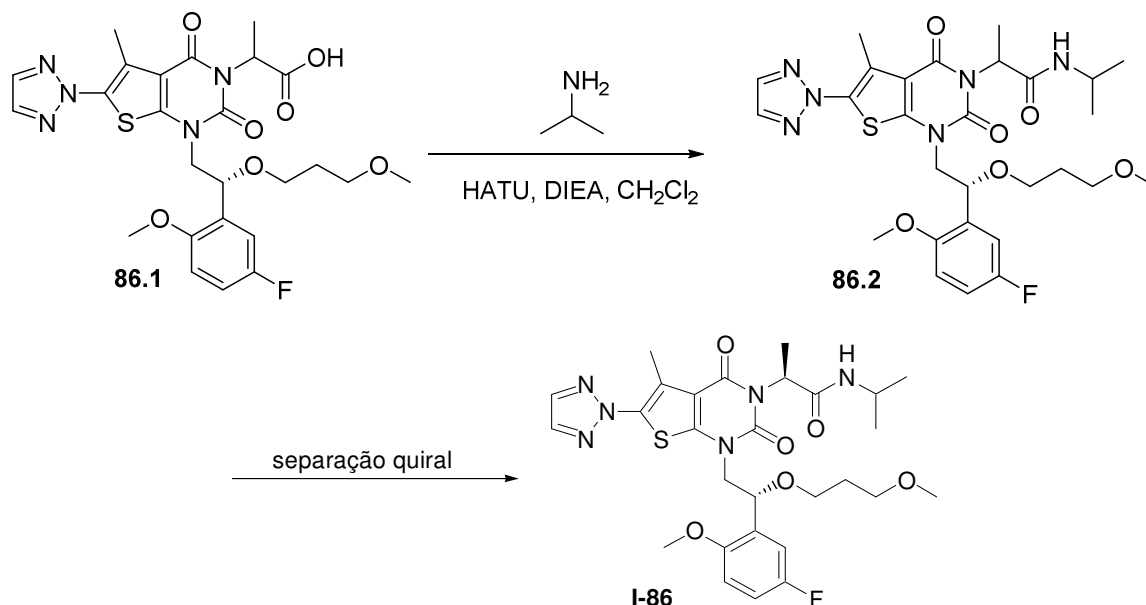
Exemplo 85. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida, I-85



[00514] Composto **I-85** foi preparado por separação quiral de **78.1**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,75-0,85 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 5H), 1,31-1,33 (d, 3H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 4H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,38-3,39 (m, 3H), 3,40-3,72 (m, 3H), 4,09-4,10 (m, 2H), 4,53-4,61 (m, 2H), 5,10-5,16 (m, 1H), 5,34-5,49 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 86. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-

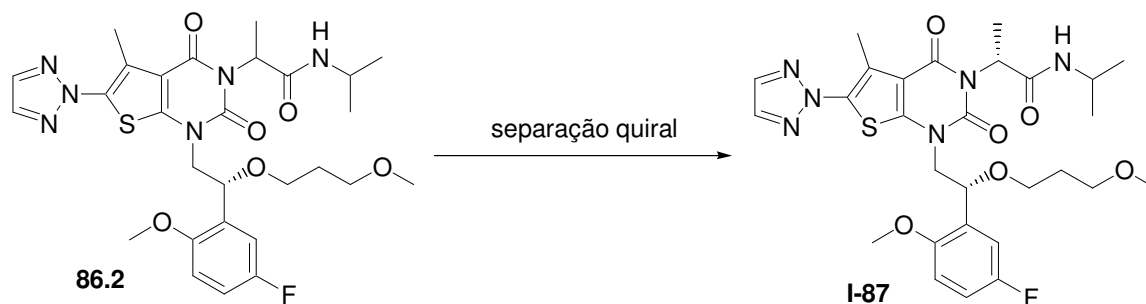
metoxi-propoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-86



[00515] **Síntese de composto 86.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **86.1** (600 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv), propan-2-amina (128 mg, 2,17 mmol, 2,03 equiv), CH₂Cl₂ (10 mL), DIEA (275 mg, 2,13 mmol, 1,99 equiv), HATU (609 mg, 1,60 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 10 mL de CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 420 mg (65%) de **86.2** como um sólido branco.

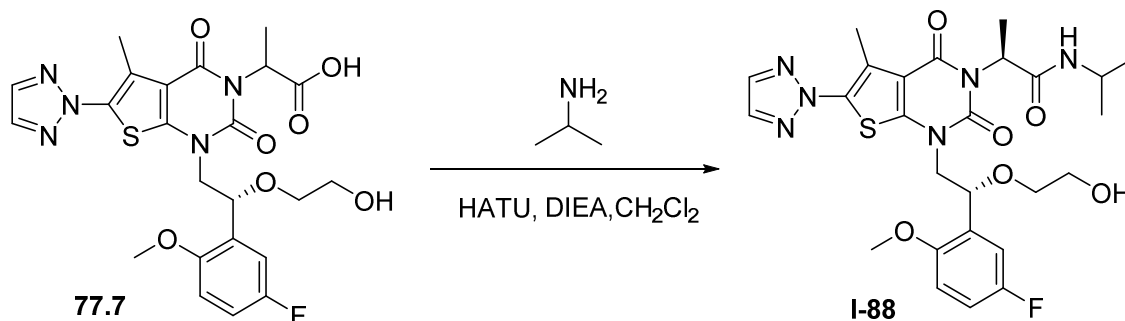
[00516] **Síntese de composto I-86.** O produto bruto (400 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 177,4 mg de **I-86** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 603; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,95-1,01 (dd, 6H), 1,34-1,37 (d, 3H), 1,54-1,60(m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,29-3,32 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,44-7,47 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 87. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-metoxi-propoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-

hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-87

[00517] Composto **I-87** foi preparado por separação quiral de composto **86.2**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 603; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92-1,00 (dd, 6H), 1,34-1,37 (d, 3H), 1,55-1,60 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,14-3,27 (m, 3H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,77-3,88 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 2H), 5,01-5,05 (m, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,40-7,43 (d, 1H), 8,12 (s, 2H).

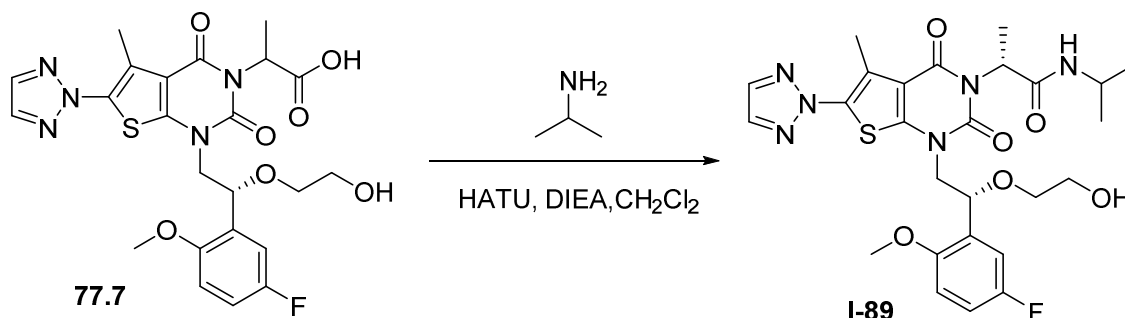
Exemplo 88. Síntese de (S)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida, I-88



[00518] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **77.7** (350 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (4 mL), propan-2-amina (77 mg, 1,30 mmol, 2,00 equiv), DIEA (170 mg, 1,32 mmol, 2,00 equiv) e HATU (500 mg, 1,31 mmol, 2,00 equiv). A reação foi agitada durante 16h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com CH₂Cl₂. A mistura resultante foi lavada com H₂O e então foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CCF preparativa e por HPLC-Quiral preparativa para fornecer 94,8 mg (25%) de **I-88** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575; RMN- 1H ; (300 MHz, CD₃OD): δ 7,98 (s, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,26-7,22

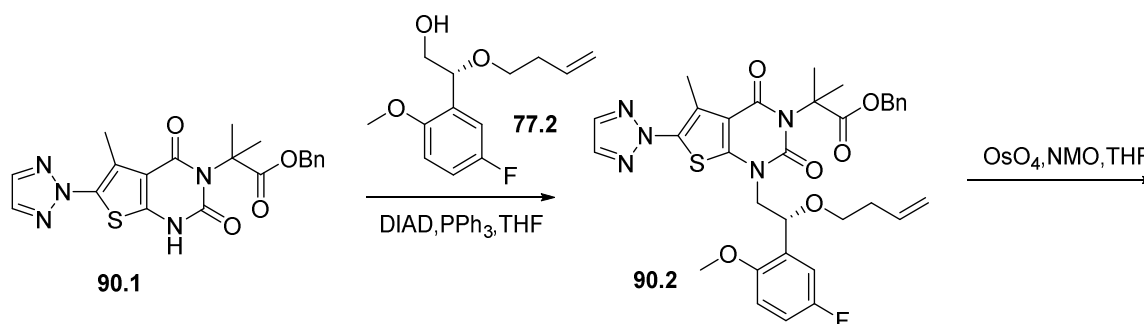
(m, 1H), 7,00 a 6,88 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 5,30 a 5,26 (m, 1H), 4,30 a 3,98 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70 a 3,50 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,52-1,50 (d, 3H), 1,13-1,07 (dd, 6H).

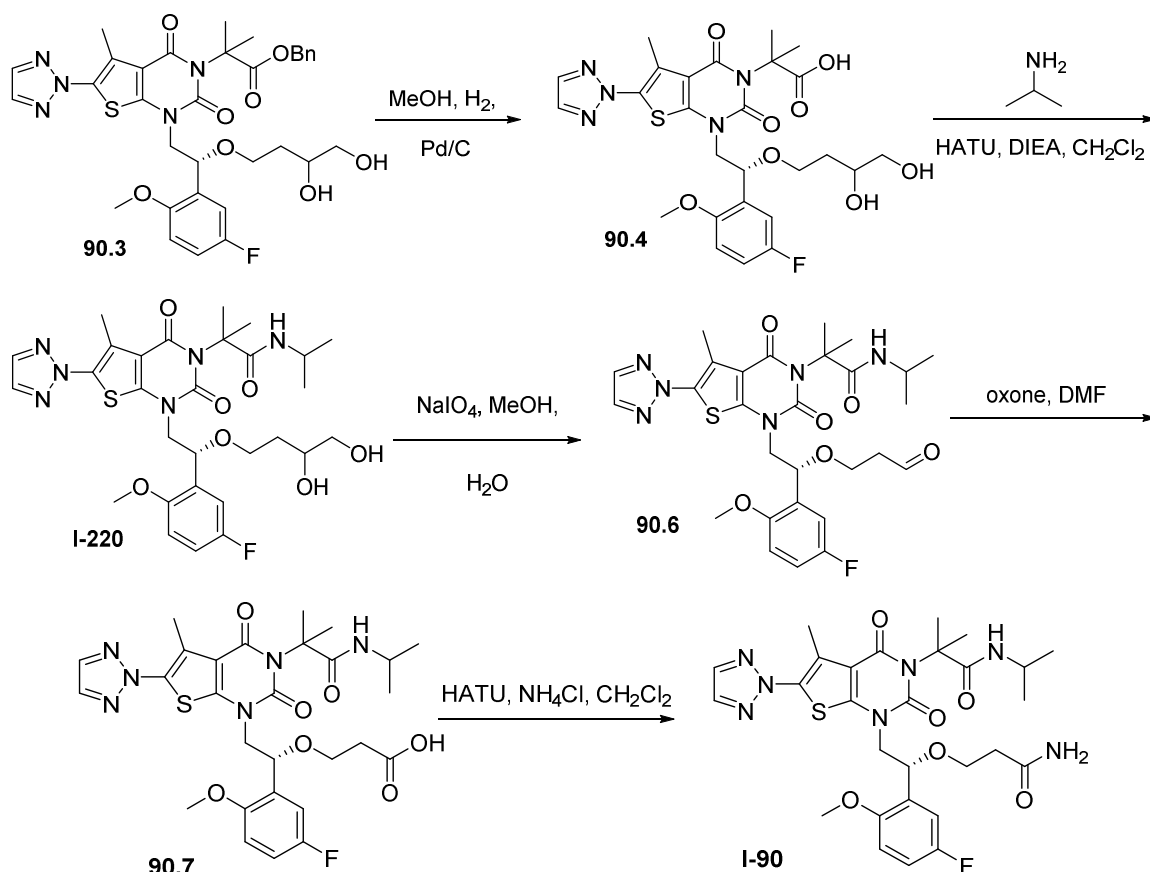
Exemplo 89. Síntese de (R)-2-(1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropilpropanamida I-89



[00519] Composto **I-89** foi preparado a partir de composto **77.7** usando o procedimento descrito no Exemplo **88**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575; RMN- 1H : (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,00 a 6,88 (m, 2H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,30 a 5,20 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 a 3,45 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,53-1,50 (d, 3H), 1,13-1,07 (t, 6H).

Exemplo 90. Síntese de (R)-2-(1-(2-(3-amino-3-oxopropoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-90





[00520] **Síntese de composto 90.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **90.1** (2 g, 4,70 mmol, 1,00 equiv), THF (20 mL), **77.2** (1,35 g, 5,62 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,14 g, 5,64 mmol, 1,20 equiv) e PPh_3 (1,8 g, 6,86 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 1,2 g (39%) de **90.2** como um sólido branco.

[00521] **Síntese de composto 90.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **90.2** (1,2 g, 1,85 mmol, 1,00 equiv), THF (20 mL), água (1,5 mL), NMO (430 mg, 3,67 mmol, 2,00 equiv) e OsO_4 (0,014 g, 0,03 equiv). A reação foi agitada durante 2h à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 30 mL de água. A reação foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para fornecer 1,0 g (79%) de **90.3** como um sólido branco.

[00522] **Síntese de composto 90.4.** A um frasco de fundo redondo, de

25 mL, foram adicionados **90.3** (1 g, 1,47 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL) e Pd/C (200 mg). O frasco foi evacuado e submetido três vezes ao fluxo de nitrogênio, seguido por fluxo com gás H₂. A reação foi agitada 3h à temperatura ambiente sob uma atmosfera de gás H₂ (de cilindro). Isto resultou em 720 mg (83%) de **90.4** como um sólido branco.

[00523] **Síntese de composto I-220.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **90.4** (720 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (10 mL), propan-2-amina (143,51 mg, 2,43 mmol, 2,00 equiv), DIEA (313,78 mg, 2,43 mmol, 1,20 equiv) e HATU (554,59 mg, 1,46 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 680 mg (88%) de **I-220** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺655; H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,03 (t, 6H), 1,38-1,42 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 3,15-3,19 (t, 2H), 3,33-3,45 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,84-3,88(m, 1H), 4,00-4,01(m, 2H), 4,34-4,44 (m, 2H), 5,03-5,08 (t, 1H), 6,94-6,98(m, 1H), 7,06-7,18(m, 2H), 7,27-7,31(m, 1H), 8,18(s, 2H).

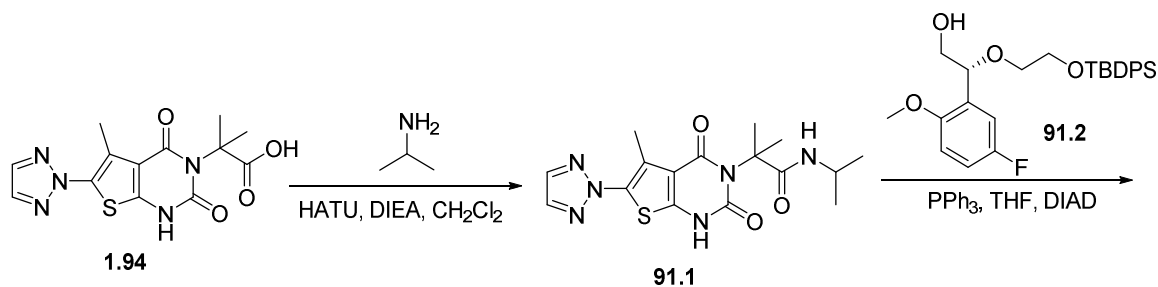
[00524] **Síntese de composto 90.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **I-220** (660 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv), MeOH (10 mL), água (2 mL) e NaIO₄ (490,88 mg, 2,20 equiv). A reação foi agitada durante 1h à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 30 mL de água. A reação foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 585 mg (93%) de **90.6** como um sólido branco.

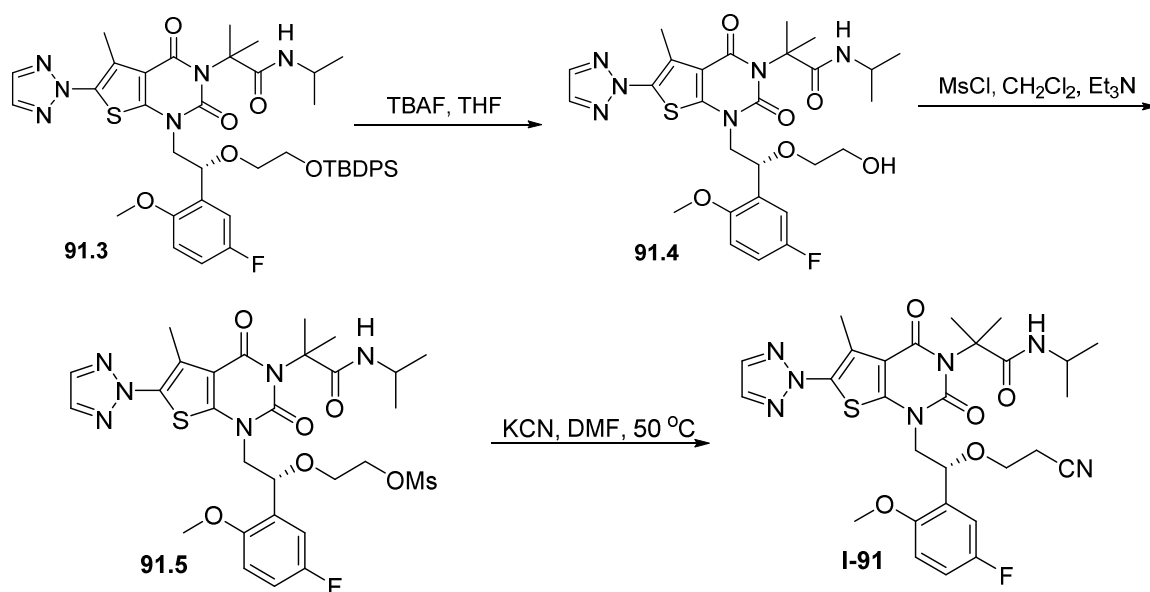
[00525] **Síntese de composto 90.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **90.6** (660 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv), DMF (5 mL) e oxone® (809 mg, 1,20 equiv). A solução

resultante foi agitada durante 5h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 40 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 300 mg (44%) de **90.7** como um sólido branco.

[00526] **Síntese de composto I-90.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **90.7** (150 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (3 mL), DIEA (62,7 mg, 0,49 mmol, 2,00 equiv), NH₄Cl (51,54 mg, 0,96 mmol, 4,00 equiv), HATU (110,85 mg, 0,29 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 12h à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CEF preparativa para fornecer 123,2 mg (82%) de **I-90** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 616; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98-1,05 (t, 6H), 1,62-1,66 (d, 6H), 2,24-2,29 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,40 a 3,48 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,83-4,04 (m, 3H), 5,06-5,10 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 91. Síntese de (R)-2-(1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenila)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,4-di-hidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, I-91





[00527] **Síntese de composto 91.1.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **1.94** (3 g, 8,95 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (30 mL), DIEA (2,31 g, 17,87 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (1,06 g, 17,93 mmol, 2,00 equiv) e HATU (4,08 g, 10,73 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente, então foi inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2,0 g (bruto) de **91.1** como um sólido branco.

[00528] **Síntese de composto 91.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **91.1** (2,0 g, 5,31 mmol, 1,00 equiv), THF (20 mL), DIAD (1,29 g, 6,38 mmol, 1,20 equiv), **91.2** (2,98 g, 6,36 mmol, 1,20 equiv) e PPh₃ (2,09 g, 7,97 mmol, 1,50 equiv). A reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 3 g (bruto) de **91.3** como um sólido branco.

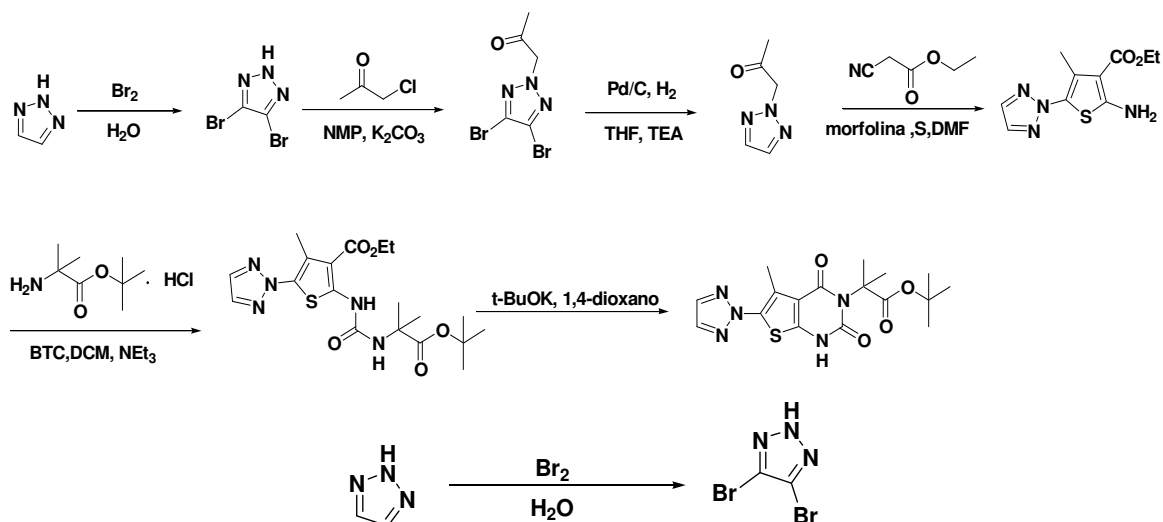
[00529] **Síntese de composto 91.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **91.3** (3 g, 3,63 mmol, 1,00 equiv), THF (30 mL), água (5 mL) e TBAF (2,81 g, 10,75 mmol, 3,00 equiv). A reação foi

agitada durante 24h à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 500 mg (23%) de **91.4** como um sólido branco.

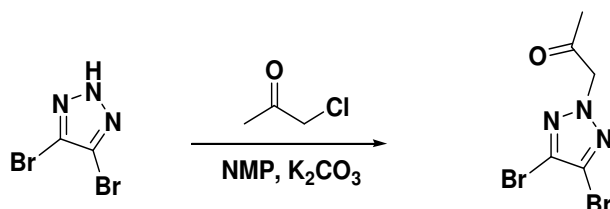
[00530] **Síntese de composto 91.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, sob nitrogênio, foram adicionados **91.4** (500 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (5 mL), Et₃N (171 mg, 1,69 mmol, 2,00 equiv) e MsCl (116 mg, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 15 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo para fornecer 408 mg (61%) de **91.5** como um sólido branco.

[00531] **Síntese de composto I-91.** Em um frasco de 25-mL, sob nitrogênio, foram adicionados **91.5** (160 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (3 mL), DIEA (74,11 mg, 0,57 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (59 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv) e HATU (130,98 mg, 0,34 mmol, 1,20 equiv). A reação foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente e então foi inativada pela adição de 5 mL de água. A solução resultante foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 103,9 mg (60%) de **I-91** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 598; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,00-1,23 (t, 6H), 1,63-1,66 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,68-2,72 (t, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,72-3,87 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 2H), 5,13-5,18 (t, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,11-7,27 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

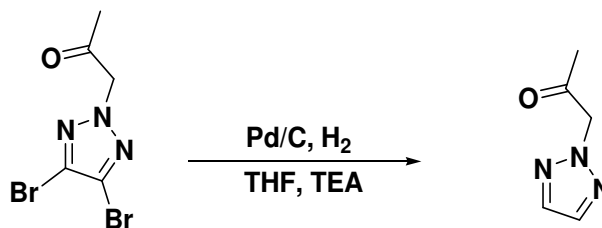
Exemplo 92. Síntese alternativa de G-2



[00532] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3.000 mL, foram adicionados 2H-1,2,3-triazol (100 g, 1,45 mol, 1,00 equiv), água (1.000 mL), Br₂ (522 g, 3,27 mol, 2,25 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 50°C em um banho de óleo. A reação foi então inativada pela adição de 1.000 mL de Na₂SO₃ (aq.). O sólido foi colhido por filtração e secado em um forno sob pressão reduzida. Isto resultou em 313 g (95%) de 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol como um sólido branco.



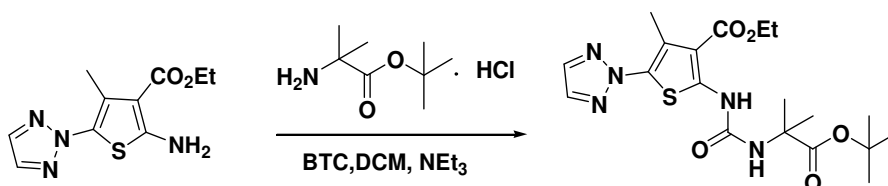
[00533] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 5.000 mL, foram adicionados 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (301 g, 1,33 mol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (92,5 g, 669,27 mmol, 0,50 equiv) e NMP (3.000 mL). Isto foi seguido pela adição de 1-cloropropan-2-ona (148 g, 1,60 mol, 1,21 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 9.000 mL de água. O sólido foi colhido por filtração e secado em um forno. Isto resultou em 346 g (92%) de 1-(dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-ona como um sólido branco.



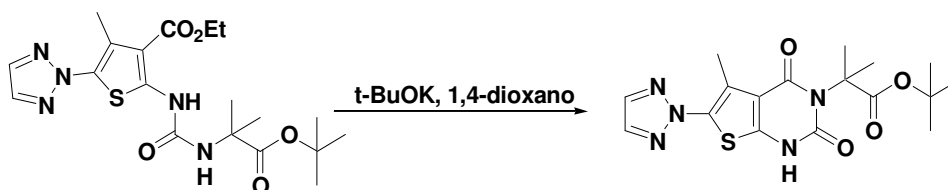
[00534] Em um reator de tanque de pressão, de 3.000 mL (15 atm, 1.520 kPa) purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 1-(dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-ona (100 g, 353,46 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (1.000 g, 13,87 mol, 39,23 equiv), trietilamina (78 g, 770,83 mmol, 2,18 equiv) e Paládio sobre carbono (5 g). H₂ (gás) foi introduzido na mistura de reação. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 35°C. Os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob vácuo. Isto resultou em 41 g (95%) de 1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-ona como um sólido branco.



[00535] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3.000 mL, foram adicionados 1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-ona (135 g, 1,08 mol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1,3 L), 2-cianoacetato de etila (134 g, 1,18 mol, 1,10 equiv), morfolina (103,4 g, 1,19 mol, 1,10 equiv) e Enxofre (38 g, 1,19 mol, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 4.000 mL de água. Os sólidos foram colhidos por filtração. O sólido foi secado em um forno sob pressão reduzida. Isto resultou em 177g (65%) de 2-amino-4-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tiofeno-3-carboxilato de etila como um sólido cinza.



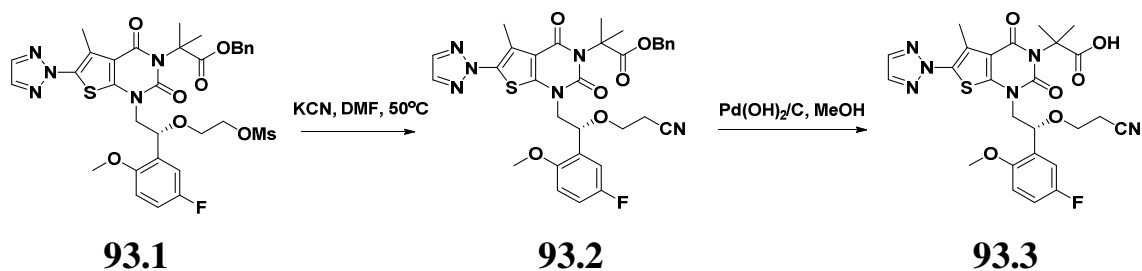
[00536] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3.000 mL, foram adicionados 2-amino-4-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tiofeno-3-carboxilato de etila (100 g, 396,36 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2.000 mL) e trifosgênio (40 g). Isto foi seguido pela adição de trietilamina (120 g, 1,19 mol, 2,99 equiv) a -15°C. A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. Então cloridrato de 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butila (77 g, 393,49 mmol, 1,00 equiv) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 1.000 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x500 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado em Éter de Petróleo/diclorometano na razão de 5:1. Isto resultou em 157,8g (91%) de 2-([1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il]carbamoil]amino)-4-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tiofeno-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo.



[00537] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3 L purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 2-([1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il]carbamoil]amino)-4-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)tiofeno-3-carboxilato de etila (75 g, 171,42 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (1.000 mL) e (terc-butoxi)potássio (57 g, 507,97 mmol, 2,96 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h a 40°C. A reação foi então inativada pela adição de 1.000 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x500 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x250 mL de salmoura. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado em Éter de Petróleo/diclorometano na razão de 2:1. Isto resultou em 52 g (77%) de 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-

1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoato de terc-butila como um sólido branco.

Exemplo 93. Síntese de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico, 93.3

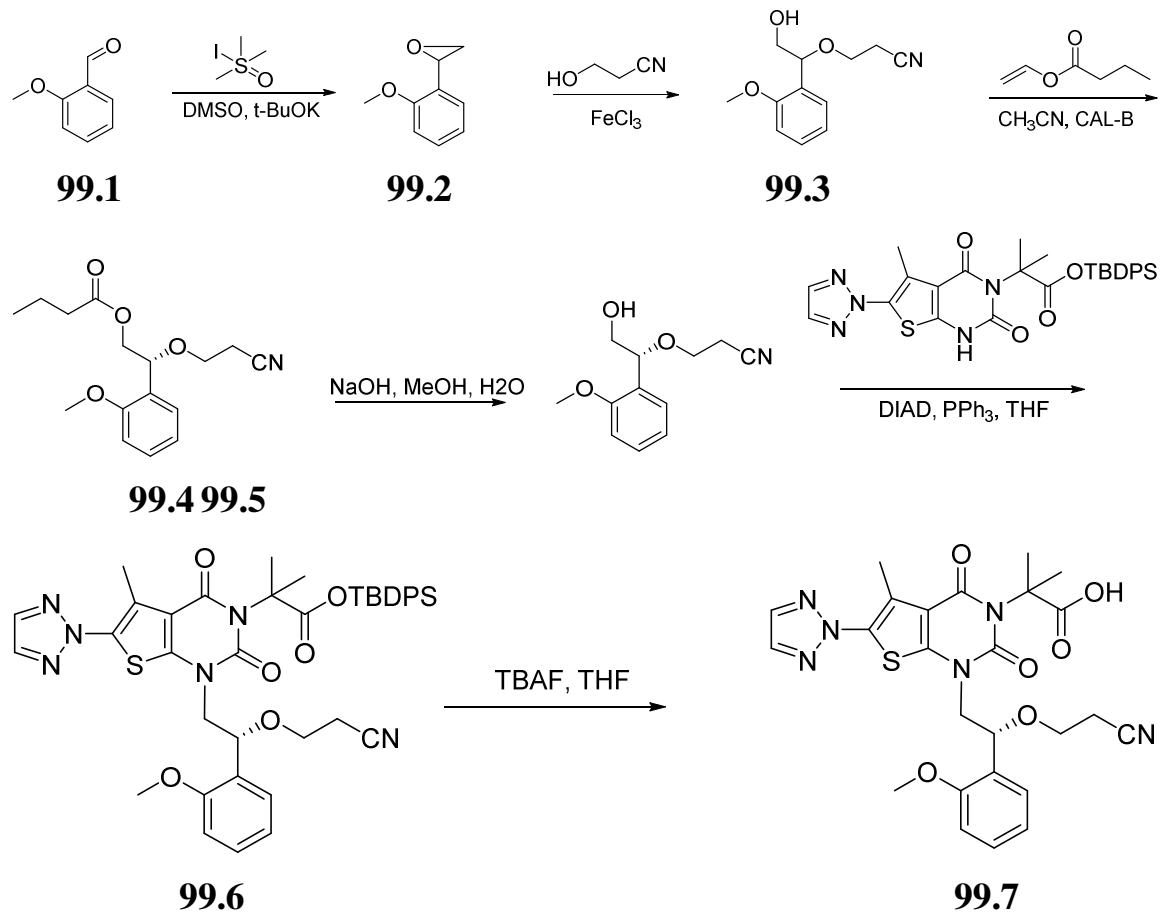


[00538] **Síntese de composto 93.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **93.1** (1 g, 1,40 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), KCN (180 mg, 2,76 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h a 50°C. A reação foi então inativada pela adição de 50mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1) para fornecer 380 mg (42%) de **93.2** como um sólido branco.

[00539] **Síntese de composto 93.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL purgado e mantido com uma atmosfera de H₂, foram adicionados **93.2** (380 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), Pd(OH)₂/C (80 mg). A solução resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por CEF preparativa para fornecer 34,0 mg (10%) de **93.3** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*); [M+H]⁺557; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,64-1,65 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,69-2,73 (t, 2H), 3,51-3,59 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 5,14-5,18 (t, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 8,17(s, 2H).

Exemplo 94. Síntese de ácido 3-[(1R)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-

metil-3-[1-metil-1-[(propan-2-il)carbamoil]etil]-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3 H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]propanoico, I-135



[00540] **Síntese de composto 94.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foram adicionados **94.1** (1 g, 1,47 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), Pd/C (20 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente sob H₂. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada para fornecer 720 mg (83%) de **2.2** como um sólido branco.

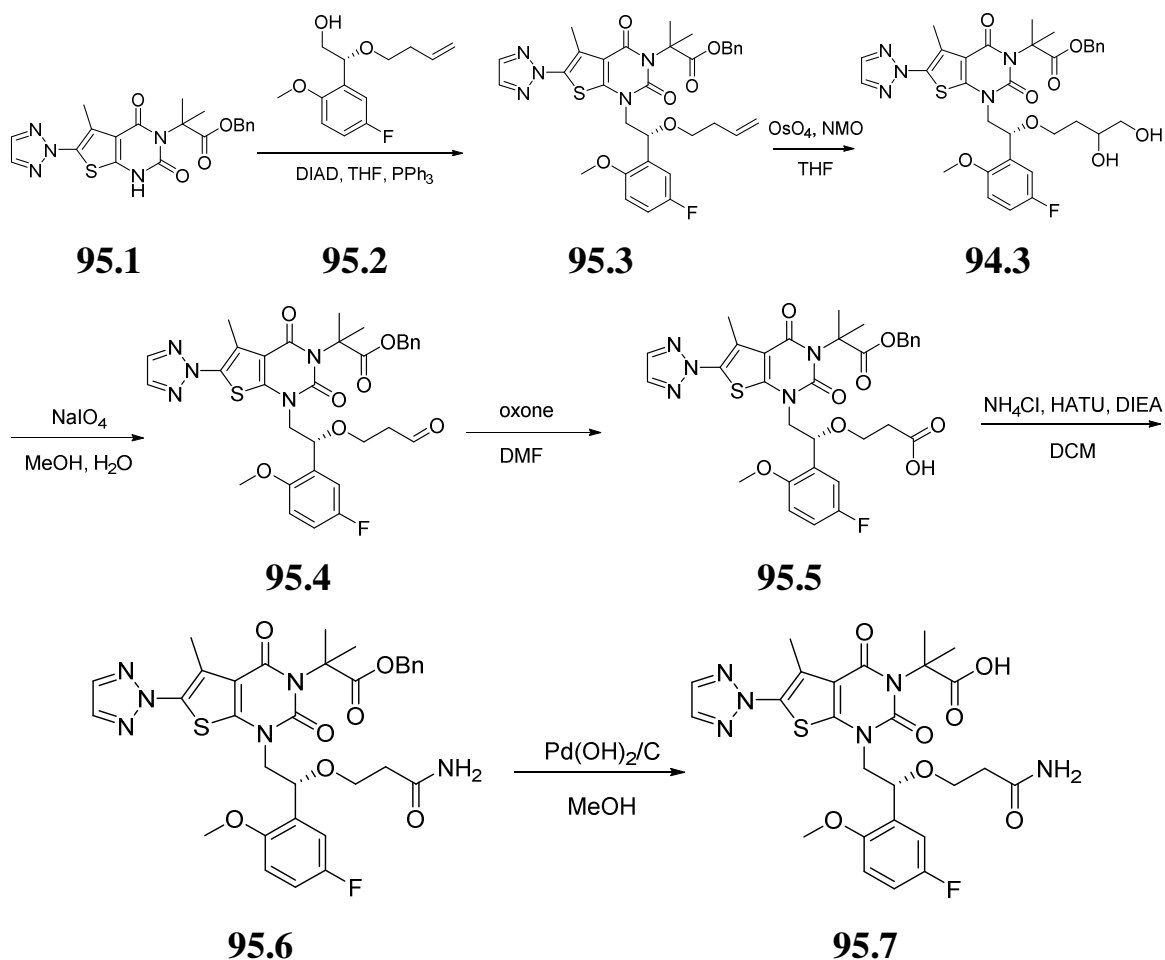
[00541] **Síntese de composto 94.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **94.2** (760 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL), propan-2-amina (151,9 mg, 2,57 mmol, 2,00 equiv), DIEA (332,1 mg, 2,57 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (586,2 mg, 1,54 mmol, 1,20 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia

para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de água. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com diclorometano/metanol (40:1) para fornecer 680 mg (84%) de **94.3** como um sólido branco.

[00542] **Síntese de composto 94.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, foram adicionados **94.3** (660 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), NaIO₄ (490,9 mg, 2,20 equiv), água (3 mL). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para fornecer 585 mg (93%) de **94.4** como um sólido branco.

[00543] **Síntese de composto I-135.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **94.4** (560 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), oxone® (687,4 mg, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 5h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de água. A solução resultante foi extraída com 2x100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1) para fornecer 115,7 mg (20%) de **I-135** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*); [M-C₃H₈N]⁺ 558, [M+H]⁺617; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,98-1,01 (t, 6H), 1,62-1,66 (d, 6H), 2,39-2,43 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,83-4,01 (m, 3H), 5,07-5,11 (t, 1H), 6,95-7,0 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 95. Síntese de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-carbamoyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico, 95.7.



[00544] **Síntese de composto 95.3.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.1** (4 g, 9,40 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (40 mL), **95.2** (2,71 g, 11,28 mmol, 1,20 equiv), DIAD (2,28 g, 11,28 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (3,70 g, 14,11 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1:10) para fornecer 2,4 g (39%) de **95.3** como um sólido branco.

[00545] **Síntese de composto 94.3.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.3** (2,4 g, 3,71 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 mL), NMO (872,5 mg, 7,45 mmol, 2,01 equiv) e OsO₄ (28,8 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação

foi então inativada pela adição de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas to give 2,3 g (bruto) de **94.3** como um sólido branco.

[00546] **Síntese de composto 95.4.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **94.3** (400 mg, 0,59mmol, 1,00 equiv), metanol (6mL), NaIO_4 (251 mg, 2,00 equiv), água (2mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas to give 320 mg (84%) de **95.4** como um sólido branco.

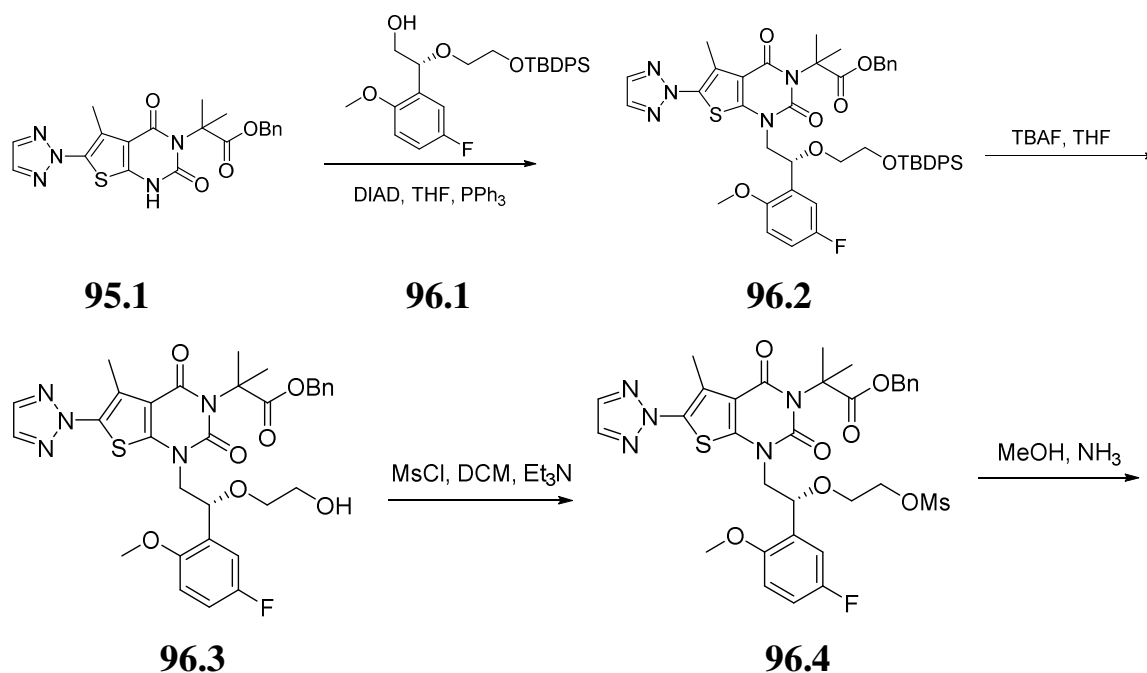
[00547] **Síntese de composto 95.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.4** (260 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5mL), oxone® (275,1 mg, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 5h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com diclorometano/metanol (100:1) para fornecer 220 mg (83%) de **95.5** como um sólido branco.

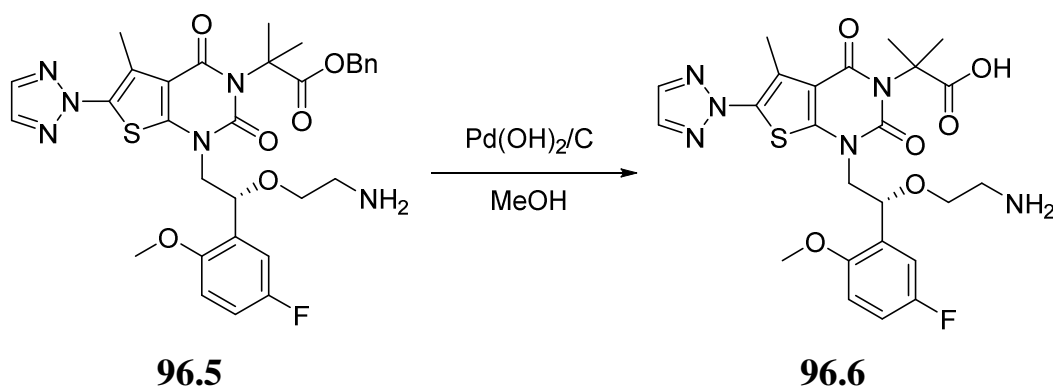
[00548] **Síntese de composto 95.6.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **95.5** (120 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), DIEA (46,5 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), NH_4Cl (19,3 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (82,1 mg, 0,22 mmol, 1,20 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 100mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi

purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1) to give 80 mg (67%) de **95.6** como um sólido branco.

[00549] **Síntese de composto 95.7.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foram adicionados **95.6** (80 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv), metanol (4 mL), Pd(OH)₂/C (20 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1) para fornecer 37,6 mg (54%) de **95.7** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*); [M-OH]⁺ 557; RMN-¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,62-1,63 (d, 6H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,90 a 4,02 (m, 2H), 5,07-5,10 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 8,15-8,16 (d, 2H), 12,49 (brs, 1H).

Exemplo 96. Síntese de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-aminoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico





[00550] **Síntese de composto 96.2.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.1** (4 g, 9,40 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (50 mL), DIAD (2,28 g, 11,28 mmol, 1,20 equiv), **96.1** (5,6 g, 11,95 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (3,70 g, 14,11 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1:10) para produzir 11 g (bruto) de **96.2** como um sólido branco.

[00551] **Síntese de composto 4.4.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **96.2** (11 g, 12,56 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (110 mL), TBAF (15,8 g, 60,43 mmol, 4,00 equiv), água (2 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x500 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1:5) para fornecer 7,4 g (bruto) de **96.3** como um sólido branco.

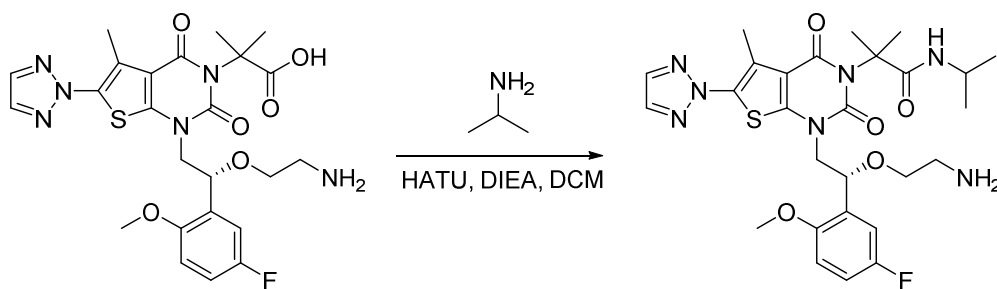
[00552] **Síntese de composto 4.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **96.3** (7,4 g, 11,60 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (80mL), MsCl (1,46 g, 1,10 equiv), trietilamina (2,35 g, 23,22 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura

ambiente. A mistura resultante foi lavada com 100mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com diclorometano/metanol (200:1) para produzir 7,3 g (88%) de **96.4** como um sólido branco.

[00553] **Síntese de composto 96.5.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **96.4** (1 g, 1,40mmol, 1,00 equiv), metanol/NH₃ (10mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 70°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com diclorometano/metanol (5:1) para fornecer 660 mg (74%) de **96.5** como um sólido branco.

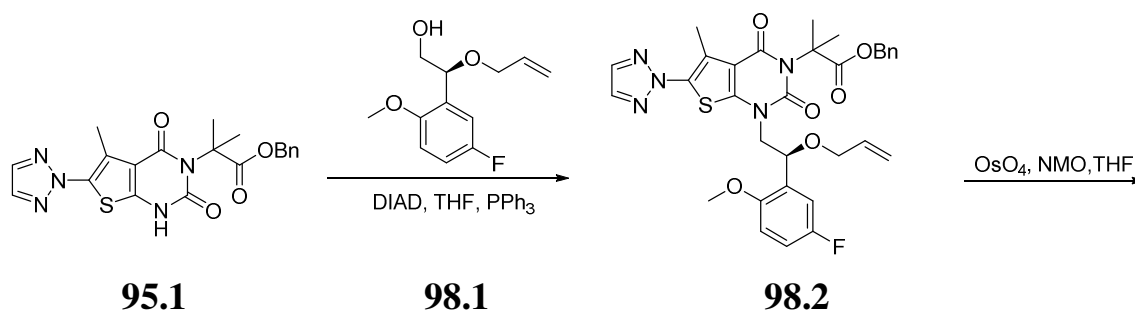
[00554] **Síntese de composto 96.6.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foram adicionados **96.5** (660 mg, 1,04mmol, 1,00 equiv), metanol (10mL), Pd(OH)₂/C (200 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (425 mg) foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 100 mg (42,5%) de **96.6** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*); [M+H]⁺ 547; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ1,75 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,09-3,13 (t, 2H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,44-4,51 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,94 (s, 2H).

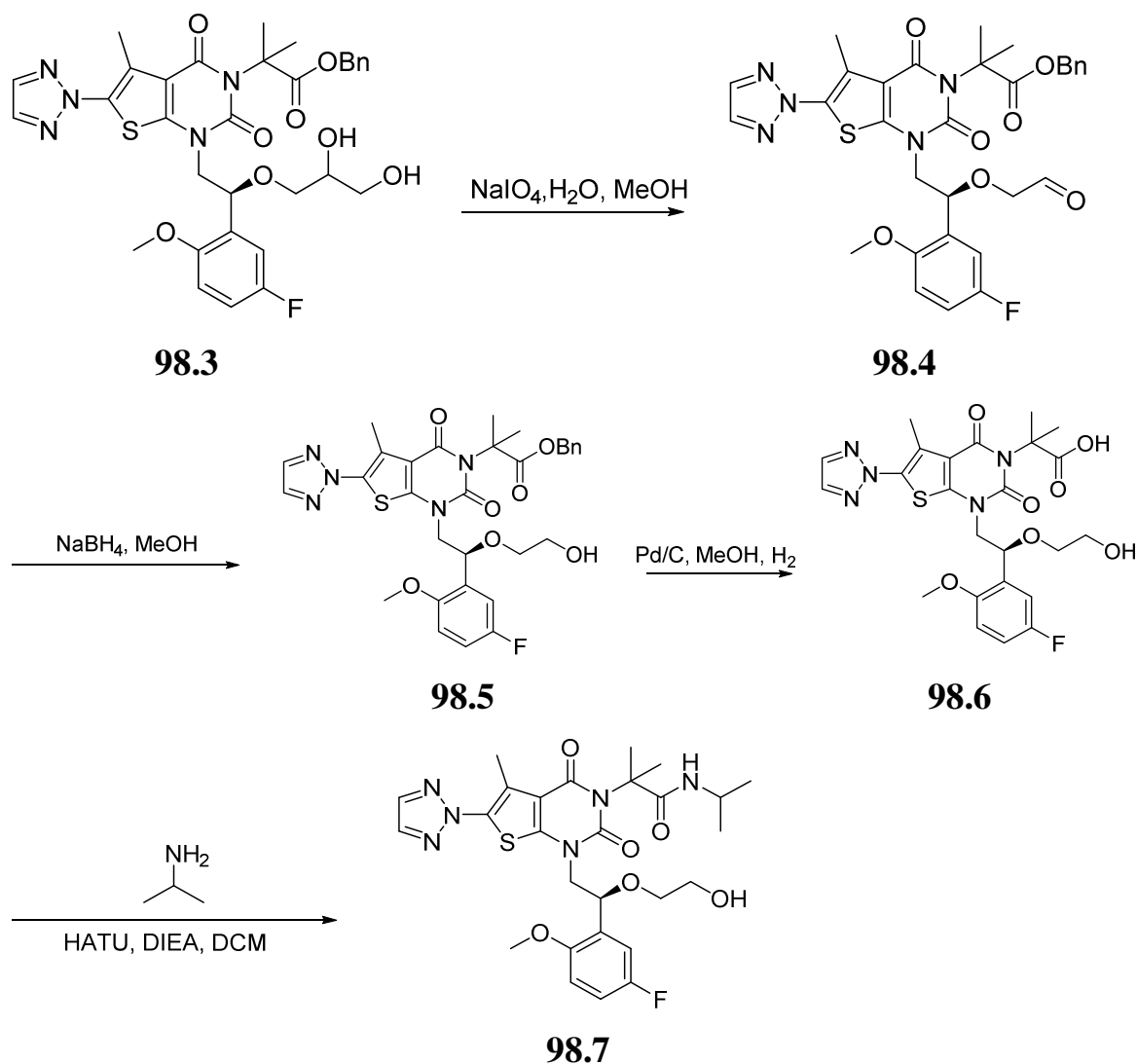
Exemplo 97. Síntese de composto 2-[1-[(2R)-2-(2-aminoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida, I-5



[00555] **Síntese de composto 97.1.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **96.6** (80 mg, 0,15 mmol, 1,00equiv), diclorometano (2 mL), HATU (83,5 mg, 0,22 mmol, 1,50 equiv), DIEA (37,8 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (17,3 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 2 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (30/1) para fornecer 44,8 mg (52%) de **97.1** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z); $[M+H]^+$ 588; RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,10-1,18 (d, 6H), 1,75-1,79 (m, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 5,22-5,28 (t, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,95 (s, 2H).

Exemplo 98. Síntese de (S)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil)-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-N-isopropil-2-metilpropanamida, 98.7





[00556] **Síntese de composto 98.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.1** (2 g, 4,70 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), **98.1** (1,59 g, 7,03 mmol, 1,50 equiv), DIAD (1,901 g, 9,40 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (2,46 g, 9,38 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 5h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1:5) para produzir 3,3 g (bruto) de **98.2** como um sólido branco.

[00557] **Síntese de composto 98.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, foram adicionados **98.2** (3,3 g, 5,21 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (33 mL), NMO (1,829 g, 15,61 mmol, 3,00 equiv), OsO₄

(39 mg, 0,03 equiv). A solução resultante foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com H₂O. A solução resultante foi extraída com 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para fornecer 3,6 g (bruto) de **98.3** como um sólido branco.

[00558] **Síntese de composto 98.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **98.3** (3,6 g, 5,39 mmol, 1,00 equiv), metanol (72 mL), NaIO₄ (2,31 g, 2,00 equiv) em água (21 mL). A solução resultante foi agitada durante 60 min à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para produzir 3,2 g (bruto) de **98.4** como um sólido branco.

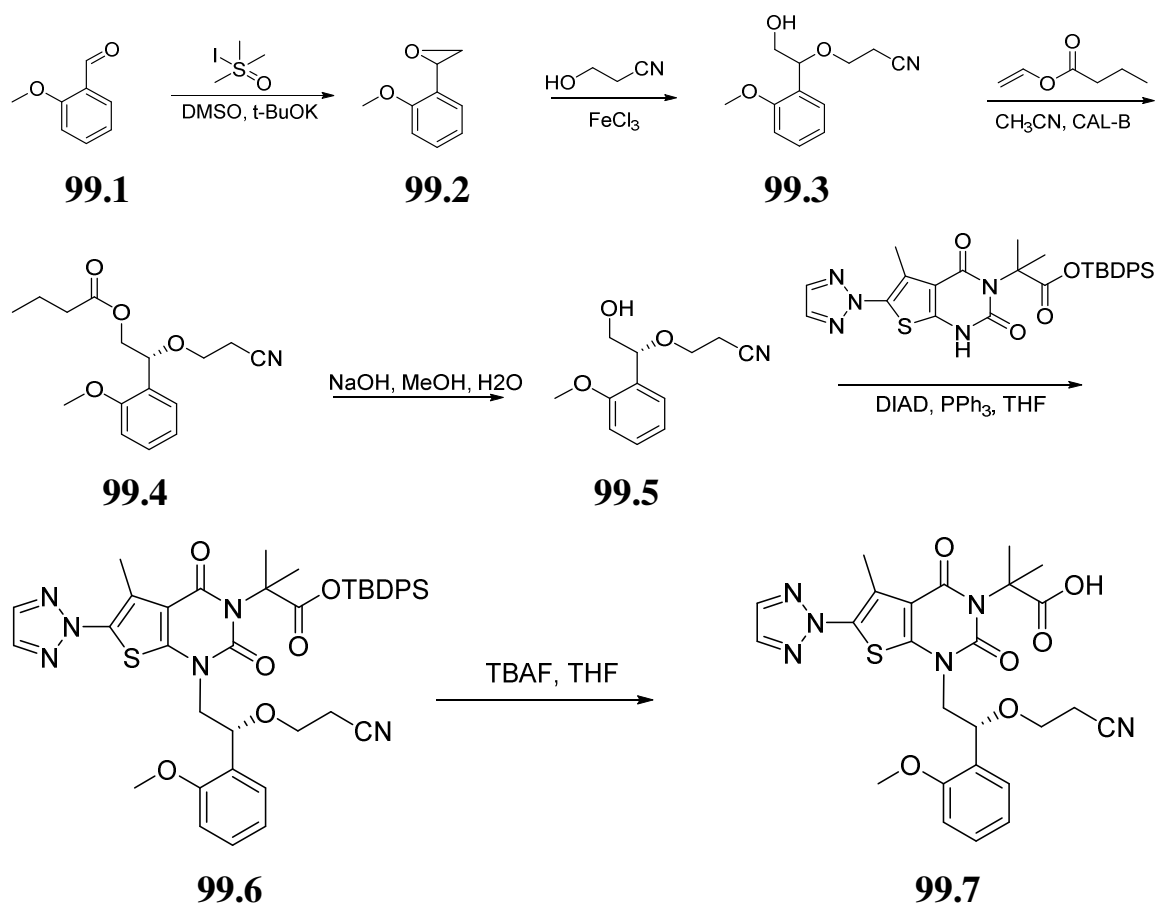
[00559] **Síntese de composto 98.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **98.4** (3,2 g, 5,03 mmol, 1,00 equiv), metanol (32 mL), NaBH₄ (187 mg, 4,94 mmol, 1,00 equiv) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 10 min a 0°C em um banho de água/gelo. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para fornecer 2,5 g (bruto) de **98.5** como um sólido branco.

[00560] **Síntese de composto 98.6.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de hidrogênio, foram adicionados **98.5** (2,5 g, 3,92 mmol, 1,00 equiv), metanol (25 mL), Paládio sobre carbono (0,5 g). A solução resultante foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada para produzir 1,6 g (bruto) de **98.6** como um sólido branco.

[00561] **Síntese de composto 98.7.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **98.6** (1,6 g, 2,92 mmol, 1,00 equiv),

diclorometano (20 mL), propan-2-amina (344 mg, 5,82 mmol, 2,00 equiv), DIEA (754 mg, 5,83 mmol, 2,00 equiv), HATU (1,66 g, 4,37 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com [sic]x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash para fornecer 489,3 mg (28%) de **98.7** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z); $[M-C_3H_7N]^+$ 530; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,16 (s, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,11-5,07 (t, 1H), 4,62-4,58 (t, 1H), 4,02-4,00 (d, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,63-1,60 (d, 6H), 1,03-0,98 (t, 6H).

Exemplo 99. Síntese de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico, 99.7



[00562] **Síntese de composto 99.2.** A um frasco de fundo redondo, de

3 bocas, de 3.000 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados DMSO (1.000 mL), t-BuOK (100,5 g, 895,64 mmol, 1,22 equiv), iodeto de S,S-dimetilmetanossulfinila (194,1 g, 881,98 mmol, 1,20 equiv) foi adicionado em várias porções a 10-20°C. A solução resultante foi agitada durante 2h a 15°C. À solução **99.1** (100 g, 734,50 mmol, 1,00 equiv) foi adicionado a 10°C. A solução resultante foi permitida reagir, com agitação, durante um adicional de 1h a 10°C. A reação foi então inativada pela adição de 500 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com MTBE (3x500mL) e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄, então concentradas para produzir 72 g (65%) de **99.2** como óleo amarelo.

[00563] **Síntese de composto 99.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1.000 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 3-hidroxipropanonitrila (400 mL), tricloreto de ferro (7,68 g, 47,35 mmol, 0,10 equiv). **99.2** (72 g, 479,44 mmol, 1,00 equiv) foi adicionado a 0°C. A solução resultante foi agitada durante 2h a 0°C. A mistura resultante foi inativada com H₂O (1L). A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1/5) para fornecer 55 g (52%) de **99.3** como óleo incolor.

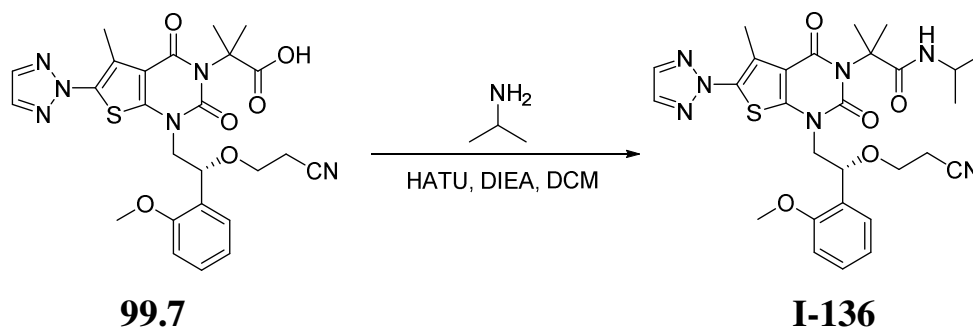
[00564] **Síntese de composto 99.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **99.3** (55 g, 248,58 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (275 mL), butanoato de etenila (15,6 g, 136,67 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (825 mg). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram colhidos por filtração. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1/5) para produzir 32 g (44%) de **15.4** como óleo amarelo.

[00565] **Síntese de composto 99.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados **99.4** (32 g, 109,84 mmol, 1,00 equiv), metanol (200 mL), água (100 mL), hidróxido de sódio (4,8 g, 120,00 mmol, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada durante 15 min a 0°C. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para fornecer 20,7 g (85%) de **99.5** como óleo amarelo.

[00566] **Síntese de composto 99.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **99.6** (3 g, 5,23 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 mL), **99.5** (1,39 g, 6,28 mmol, 1,20 equiv), DIAD (2,11 g, 10,43 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (2,73 g, 10,41 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1/1) para produzir 5 g (bruto) de **15.7** como um sólido branco.

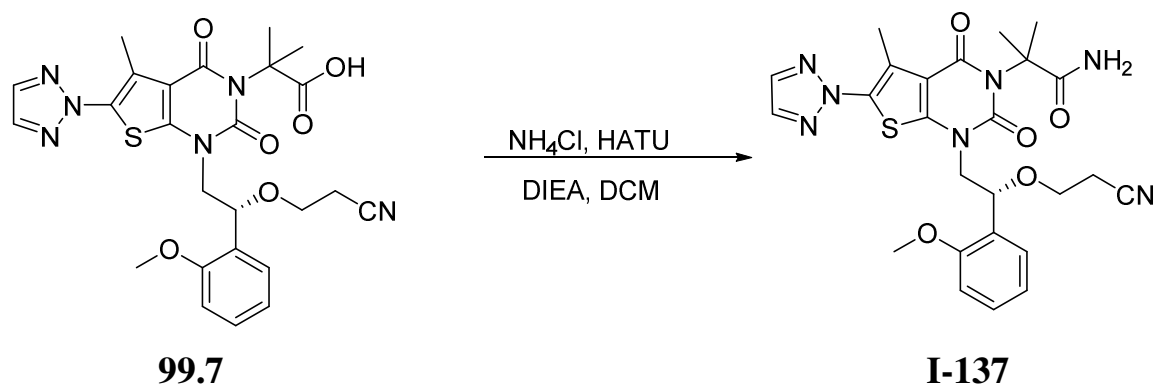
[00567] **Síntese de composto 99.7.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **99.7** (5 g, 6,44 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 mL), TBAF (5 g, 19,12 mmol, 2,97 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etila/éter de petróleo (1/1) para fornecer 700 mg (20%) de **99.7** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*); [M+H]⁺ 539; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ 12,37 (brs, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,20-5,16 (t, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,60-1,52 (d, 6H).

Exemplo 100. Síntese de 2-[1-[(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

d]pirimidin-3-il]-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida, I-136

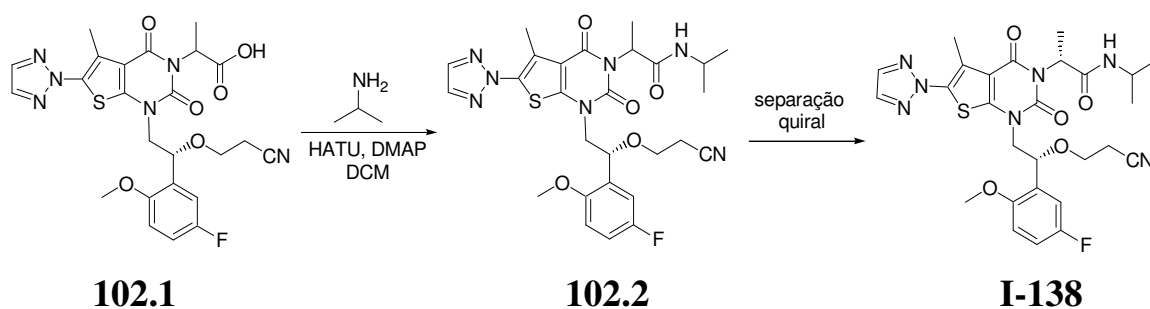
[00568] **Síntese de composto I-136.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **99.7** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (21,8 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv), DIEA (52,85 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv), HATU (116,5 mg, 0,31 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 5 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3x5 mL de DCM e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por CEF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1/1) para produzir 98 mg (91%) de **I-136** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z); [M-C₃H₆N]⁺ 521; RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,16 (s, 2H), 7,45-7,43 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,18-7,15 (d, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,19-5,15 (t, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,66-2,51 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,65-1,62 (d, 6H), 1,02-0,99 (t, 6H).

Exemplo 101. Síntese de 2-[1-[(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida, I-137



[00569] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **99.7** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), NH₄Cl (21,8 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv), DIEA (52,85 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv), HATU (116,5 mg, 0,31 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com água. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1/1). As frações colhidas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 90 mg (90%) de **I-137** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): [M-NH₂]⁺ 521; RMN-¹H: (300MHz, DMSO, ppm): δ 8,16 (s, 2H), 7,45-7,42 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,75 (brs, 1H), 5,19-5,15 (t, 3H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,52-3,4 (m, 2H), 2,69-2,6 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Exemplo 102. Síntese de I-138

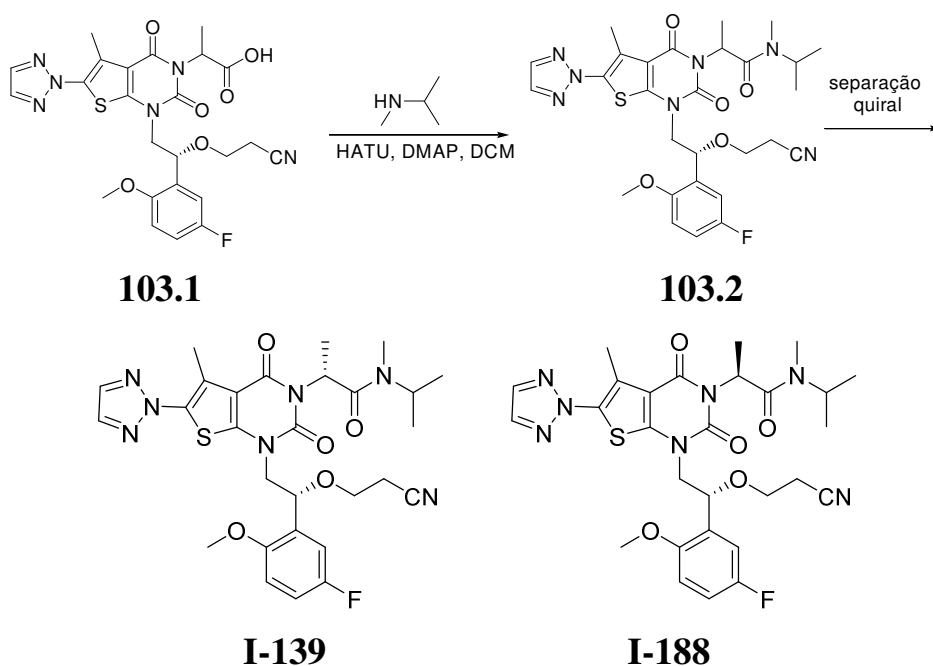


[00570] **Síntese de 102.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **102.1** (455 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), HATU (473,5 mg, 1,25 mmol, 1,50 equiv), DIEA (214,6 mg, 1,66 mmol, 2,00 equiv), propan-2-amina (98 mg, 1,66 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 250 mg (51%) de **102.2** como

um sólido branco.

[00571] **Preparação de I-138.** **102.2** (250 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 23 min, tempo de retenção: 9,592 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 72,7 mg (29%) de **I-138** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 584; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,00 (d, 3H), 1,04-1,05 (d, 3H), 1,40-1,42 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,67-2,71 (t, 2H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 5,17-5,2 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 103. Síntese de I-139 e I-188

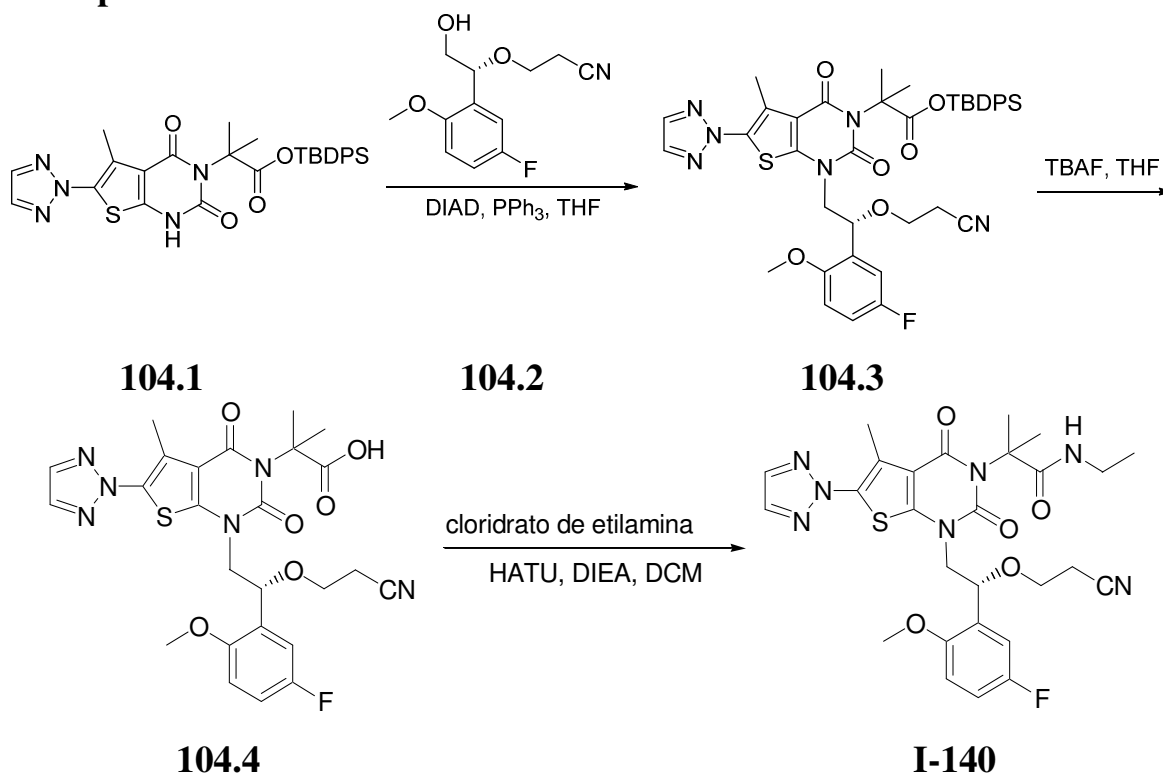


[00572] **Síntese de 103.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **103.1** (200 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), HATU (210,46 mg, 0,55 mmol, 1,50 equiv), DIEA (95,39 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv), metil(propan-2-il)amina (53,87 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente.

A reação foi então inativada pela adição de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 180 mg (82%) de **103.2** como um sólido branco.

[00573] **Preparação de I-139.** A mistura **103.2** (250 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2 mm, 5 µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 23 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 72,7 mg (29%) de **I-139** (tempo de retenção: 9,592 min) e 65,5 mg (36%) de **I-188** (tempo de retenção: 9,392 min) como sólidos brancos. **I-139**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 584 RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,00 (d, 3H), 1,04-1,05 (d, 3H), 1,40-1,42 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,67-2,71 (t, 2H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 5,17-5,24 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 104. Síntese de I-140



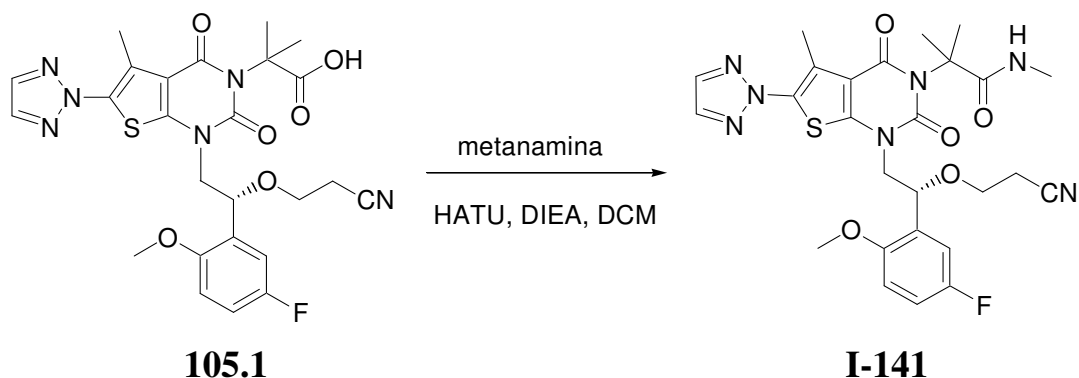
[00574] **Síntese de 104.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **104.1** (1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **104.2** (499,5 mg, 2,09 mmol, 1,20 equiv), DIAD (421,8 mg, 2,09 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (683,8 mg, 2,61 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 970 mg de **104.3** como óleo amarelo.

[00575] **Síntese de 104.4.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **104.3** (970 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), TBAF (1,54 g, 5,89 mmol, 4,00 equiv), água (0,5 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). Isto resultou em 300 mg (44%) de **104.4** como um sólido branco.

[00576] **Síntese de I-140.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **104.4** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2,5 mL), HATU (204,79 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), DIEA (104,42 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv), cloridrato de etilamina (43,63 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 95,8 mg (61%) de **I-140** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₂H₆N]⁺ 539; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,62-1,64 (d, 6H),

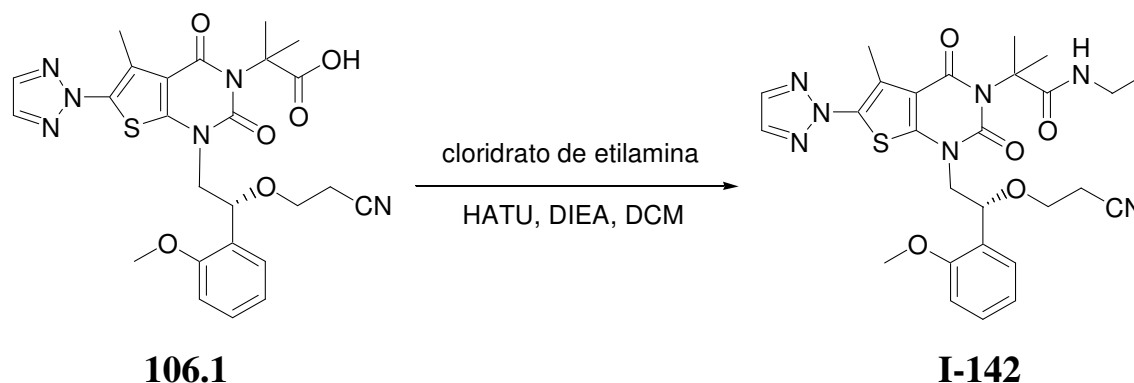
2,67-2,71 (m, 5H), 3,02-3,09 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 2H), 5,11-5,16 (t, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,44-7,48 (t, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 105. Síntese de I-141



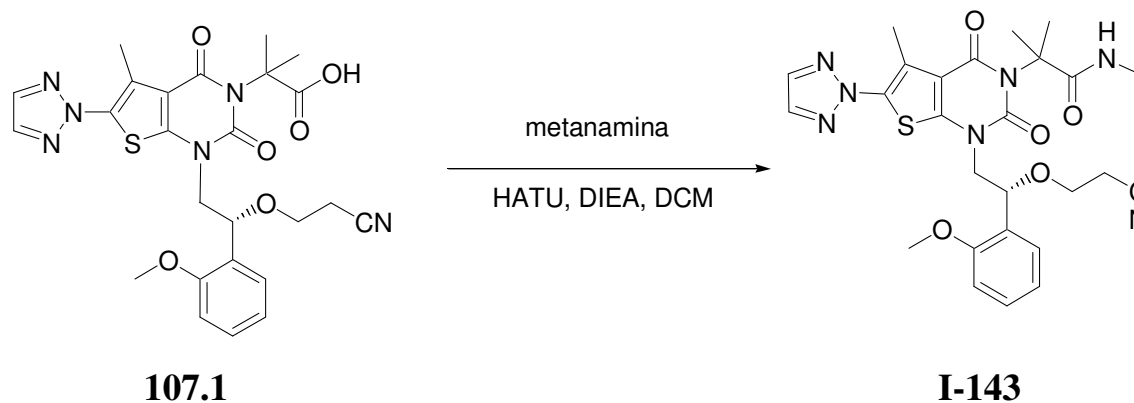
[00577] **Síntese de I-141.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **105.1** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3,5 mL), HATU (153,6 mg, 0,40 mmol, 1,50 equiv), DIEA (69,6 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), metanamina (0,27 mL, 0,54 mmol, 2,00 equiv, 2mol/L em THF). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 86,6 mg (56%) de **I-141** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-CH_4N]^+$ 539, $[M+H]^+$ 570; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,63 (s, 6H), 2,50-2,55 (m, 4H), 2,69-2,72 (m, 4H), 3,49-3,60 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 5,10-5,14 (t, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 106. Síntese de I-142



[00578] **Síntese de I-142.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **106.1** (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3mL), cloridrato de etilamina (67,7 mg, 3,00 equiv), HATU (127 mg, 0,33 mmol, 1,20 equiv), DIEA (144 mg, 1,11 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 77,4 mg (49%) de **I-142** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_2H_6N]^+$ 521, $[M+H]^+$ 566; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,95-1,0 (t, 3H), 1,63-1,65 (d, 6H), 2,61-2,69 (m, 4H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,33-3,50 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,0-4,05 (m, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 8,16 (s, 2H).

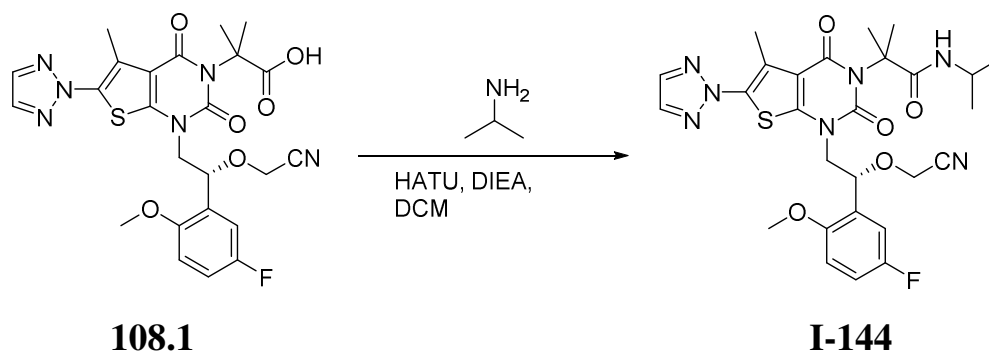
Exemplo 107. Síntese de I-143



[00579] **Síntese de I-143.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **107.1** (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), metanamina

(0,42 mL, 0,84 mmol, 3,00 equiv, 2 mol/L), HATU (127 mg, 0,33 mmol, 1,20 equiv), DIEA (144 mg, 1,11 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 121,8 mg (79%) de **I-143** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-CH_4N]^+$ 521; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,64 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,65-2,69 (t, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,92-4,0 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,13-5,17 (t, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 8,16 (s, 2H).

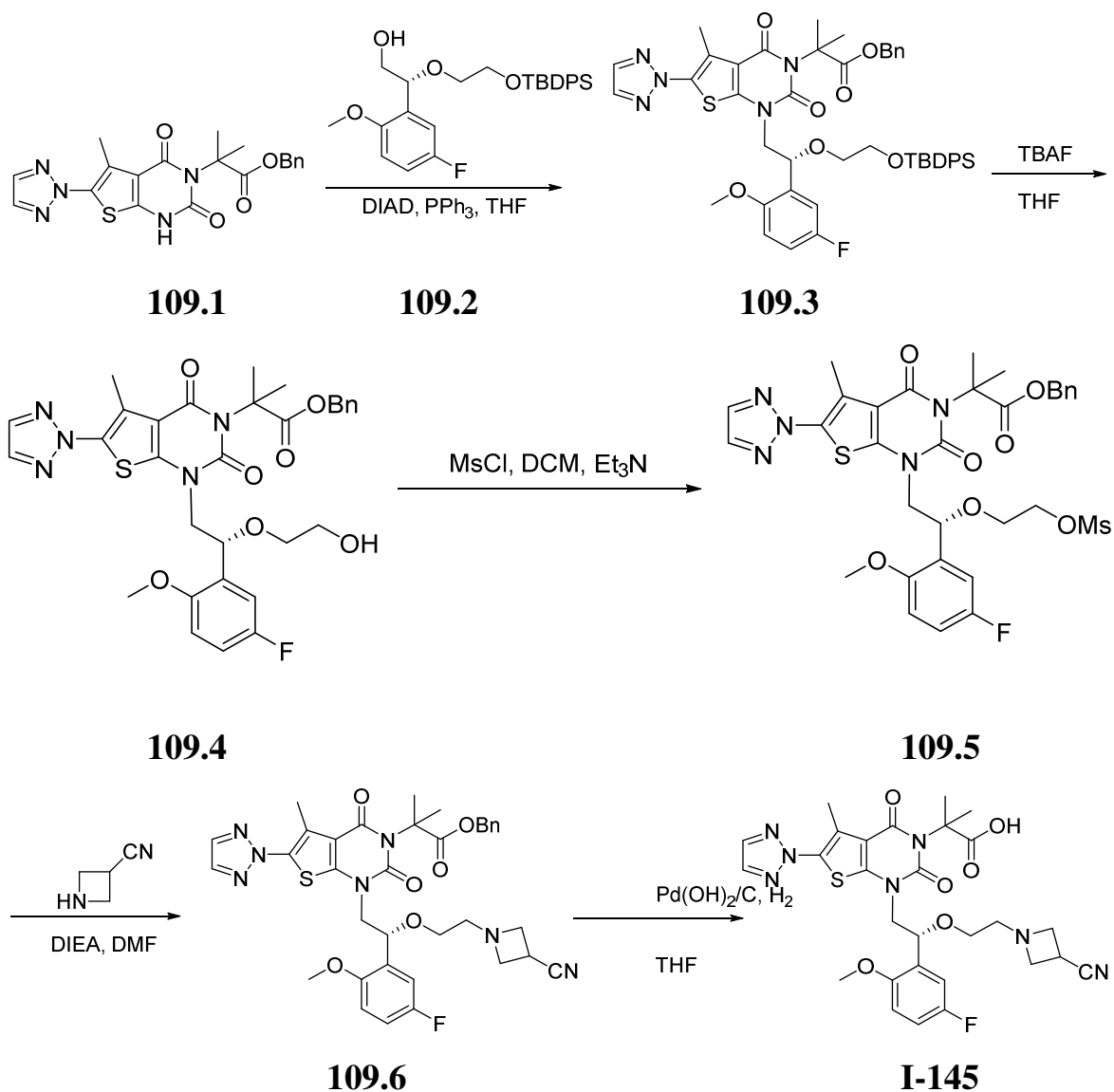
Exemplo 108. Síntese de I-144



[00580] **Síntese de I-144.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados propan-2-amina (15,24 mg, 0,26 mmol, 2,00 equiv), diclorometano (2 mL), HATU (73,66 mg, 0,19 mmol, 1,50 equiv), DIEA (33,39 mg, 0,26 mmol, 2,00 equiv), **108.1** (70 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 61,1 mg (81%) de **I-144** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 525;

RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (dd, 6H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,30-4,35 (d, 1H), 4,49-4,54 (d, 1H), 5,21-5,25 (t, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 109. Síntese de I-145



[00581] **Síntese de 109.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **109.1** (2 g, 4,70 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (25 mL), **109.2** (2,64 g, 5,63 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,14 g, 5,64 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,85 g, 7,05 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura

ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 3 g (bruto) de **109.3** como um sólido branco.

[00582] **Síntese de 109.4.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **109.3** (3 g, 3,42 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 mL), TBAF (4,31 g, 16,48 mmol, 4,00 equiv), água (1,5mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 50mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x200mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 1,05 g (48%) de benzil **109.4** como um sólido branco.

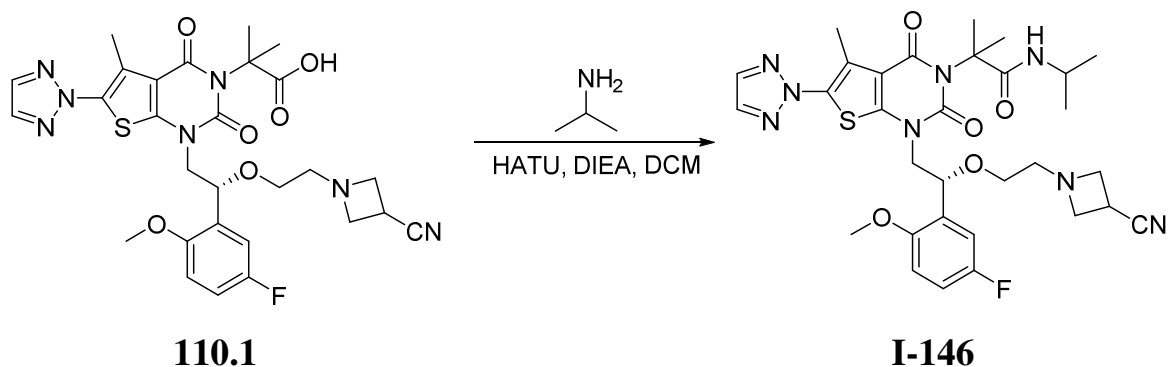
[00583] **Síntese de 109.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **109.4** (1,05 g, 1,65 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (15 mL), MsCl (0,207 g, 1,10 equiv), trietilamina (334 mg, 3,30 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (50:1). Isto resultou em 970 mg (82%) de **109.5** como um sólido branco.

[00584] **Síntese de 109.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **109.5** (970 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), azetidina-3-carbonitrila (333,8 mg, 4,07 mmol, 3,00 equiv), DIEA (351,5 mg, 2,72 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 50°C. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:20). Isto resultou em 340 mg (36%) de

109.6 como um sólido branco.

[00585] **Síntese de I-145.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foram adicionados **109.6** (280 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (6 mL), Pd(OH)₂/C (60 mg). A solução resultante foi agitada durante 48h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 120 mg (49%) de **I-145** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 612; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,62-1,64 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 5,02-5,06 (t, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 8,16 (s, 2H).

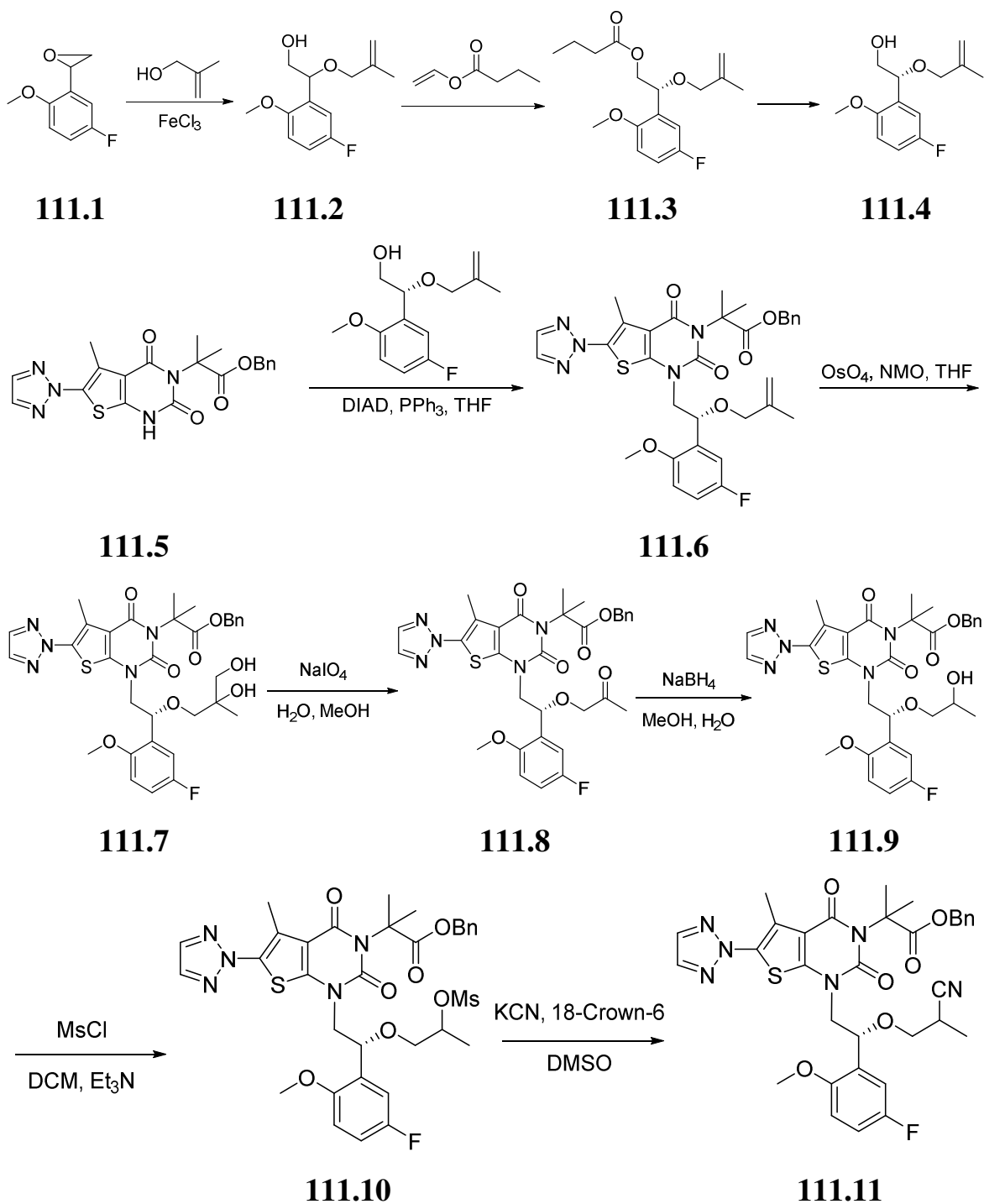
Exemplo 110. Síntese de I-146

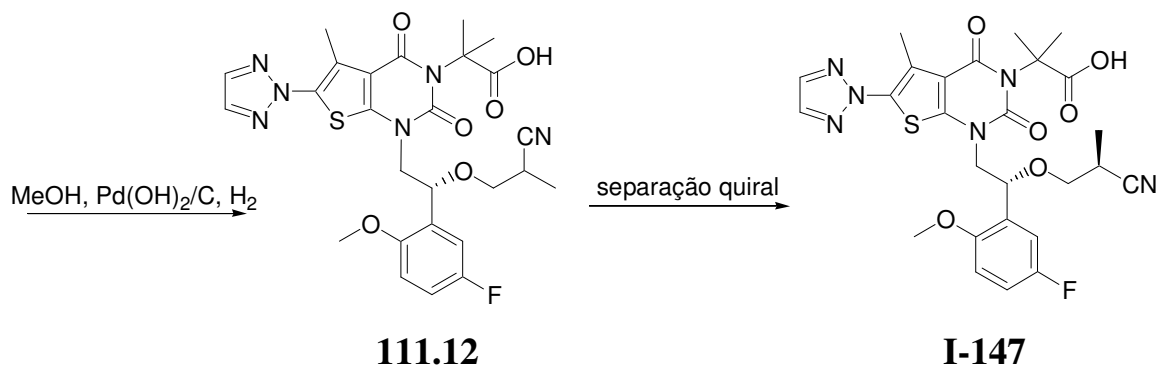


[00586] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **110,1** (60 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (11,60 mg, 0,20 mmol, 2,00 equiv), DIEA (25,36 mg, 0,20 mmol, 2,00 equiv), HATU (44,76 mg, 0,12 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 10 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 13,9 mg (22%) de **I-146** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 653; RMN-¹H: (300 MHz,

DMSO, ppm): δ 0,99-1,01 (t, 6H), 1,61-1,65 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 5H), 3,27-3,38 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,0 a 4,06 (m, 2H), 5,04-5,06 (t, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,28-7,31 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 111. Síntese de I-147





[00587] **Síntese de 111.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 2 L, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 2-metilprop-2-en-1-ol (92,62 g, 1,28 mol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de FeCl_3 (6,89 g, 0,10 equiv) em porções. A mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **111.1** (72 g, 428,15 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 10°C. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 800 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 3x500 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 42 g (41%) de **111.2** como óleo amarelo.

[00588] **Síntese de 111.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1 L, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.2** (42 g, 174,80 mmol, 1,00 equiv), CH_3CN (400 mL), butanoato de etenila (11 g, 96,37 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (200 mg). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:30). Isto resultou em 16,5 g (30%) de **111.3** como óleo amarelo.

[00589] **Síntese de 111.4.** A um frasco de fundo redondo, de 500 mL, foram adicionados **111.3** (16,5 g, 53,16 mmol, 1,00 equiv), metanol (200 mL), água (40 mL), hidróxido de sódio (4,25 g, 106,25 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura

resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x250 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 12 g (94%) de **111.4** como óleo incolor.

[00590] **Síntese de 111.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.5** (10 g, 23,50 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (100 mL), **111.4** (6,78 g, 28,22 mmol, 1,20 equiv), DIAD (7,12 g, 35,21 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (12,31 g, 46,93 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:15). Isto resultou em 7 g (bruto) de **111.6** como um sólido amarelo.

[00591] **Síntese de 111.7.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **111.6** (7 g, 10,81 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (70 mL), água (14 mL), NMO (3,79 g, 32,35 mmol, 3,00 equiv), OsO₄ (83 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 100 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (100:1). Isto resultou em 6,5 g (88%) de **111.7** como um sólido branco.

[00592] **Síntese de 111.8.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **111.7** (6,5 g, 9,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (70 mL), água (14 mL), NaIO₄ (4,49 g, 2,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e

as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x150 mL de H₂O. As camadas orgânicas foram secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 6,2 g (bruto) de **111.8** como um sólido amarelo.

[00593] **Síntese de 111.9.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.8** (4,2 g, 6,46 mmol, 1,00 equiv), metanol (40 mL), NaBH₄ (366,8 mg, 9,70 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 100 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 4 g (95%) de **111.9** como um sólido branco.

[00594] **Síntese de 111.10.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.9** (4 g, 6,14 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 mL), MsCl (776 mg, 1,10 equiv), trietilamina (1,24 g, 12,25 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 4,2 g (94%) de **111.10** como um sólido branco.

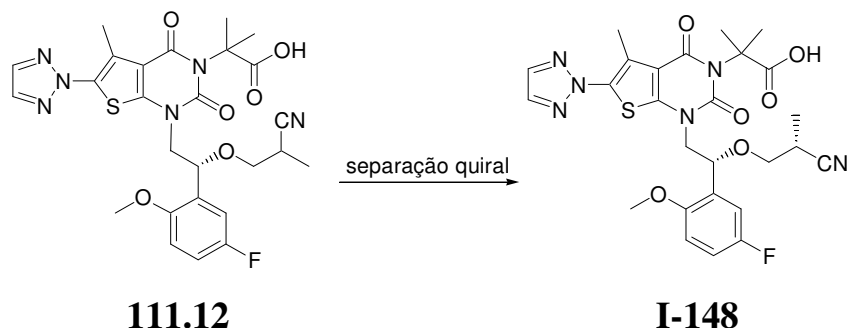
[00595] **Síntese de 111.11.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.10** (4 g, 5,48 mmol, 1,00 equiv), DMSO (40 mL), KCN (1,07 g, 16,43 mmol, 3,00 equiv), 18-Crown-6 (1,45 g, 5,49 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi então aquecida sob refluxo de um dia para o outro. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A solução

resultante foi extraída com 2x200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 1,8 g (50%) de **111.11** como um sólido branco.

[00596] **Síntese de 111.12.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **111.11** (1,8 g, 2,72 mmol, 1,00 equiv), metanol (30 mL), Pd(OH)₂/C (360 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,18 g (76%) de **111.12** como um sólido branco.

[00597] **Síntese de I-147.** O **111.12** bruto (200 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de HAC) e IPA (mantido 30,0% de IPA durante 30 min, tempo de retenção: 14,4 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 70,8 mg (35%) de **I-147** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 571; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,11-1,13 (d, 3H), 1,63-1,65 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 5,11-5,16 (t, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,20-7,23 (dd, 1H), 8,19 (s, 2H), 12,45 (brs, 1H).

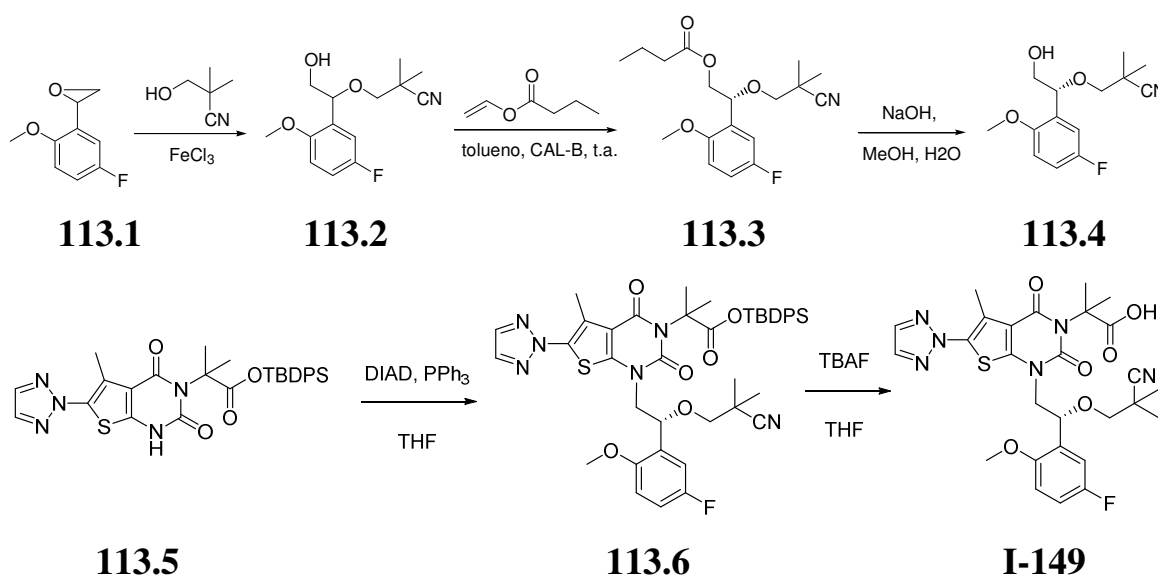
Exemplo 112. Isolamento de I-148



[00598] O racemato **111.12** (200 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de HAC) e

IPA (mantido 30,0% de IPA durante 30 min, tempo de retenção: 21,9 min; Detector, 254nm/220nm. Isto resultou em 64,6 mg (32%) de **I-148** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 571; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,11-1,12 (d, 3H), 1,64-1,66 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,05-4,11 (m, 2H), 5,16-5,19 (t, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 8,18 (s, 2H), 12,44 (brs, 1H).

Exemplo 113. Síntese de I-149



[00599] **Síntese de 113.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrila (12 g, 121,05 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de $FeCl_3$ (590 mg, 0,10 equiv) em porções. A mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **113.1** (6 g, 35,68 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 300 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 3x300 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 2,7 g (28%) de **113.2** como óleo amarelo.

[00600] **Síntese de 113.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas,

de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **113.2** (2,7 g, 10,10 mmol, 1,00 equiv), tolueno (30 mL), butanoato de etenila (634,1 mg, 5,56 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (15 mg). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:30). Isto resultou em 1,3 g (38%) de **113.3** como óleo amarelo.

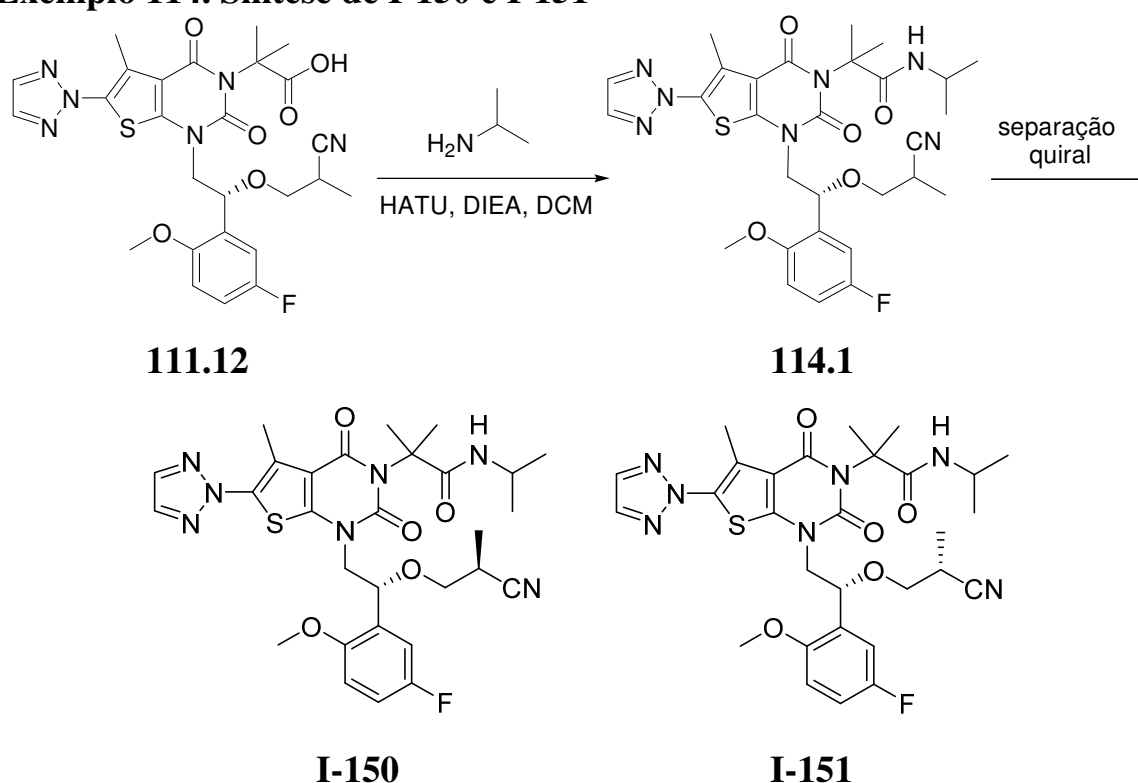
[00601] **Síntese de 113.4.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **113.3** (1,3 g, 3,85 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), água (3 mL), hidróxido de sódio (310 mg, 7,75 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 920 mg (89%) de **113.4** como óleo incolor.

[00602] **Síntese de 113.6.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **113.5** (1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **113.4** (935,6 mg, 3,50 mmol, 2,00 equiv), DIAD (424,2 mg, 2,10 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (687,8 mg, 2,62 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 1,4 g (bruto) de **113.6** como sólido branco.

[00603] **Síntese de I-149.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **113.6** (1,4 g, 1,70 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), TBAF (2,14 g, 8,18 mmol, 4,00 equiv), água (4 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A

mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). Isto resultou em 580 mg (58%) de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-ciano-2,2-dimetiletoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico como um sólido branco. O produto bruto (100 mg) foi purificado por CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (20:1:0,1). Isto resultou em 69,6 mg (69,6%) de **I-149** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 585; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,18 (s, 6H), 1,64-1,67 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,05-4,10 (m, 2H), 5,18-5,21 (t, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 114. Síntese de I-150 e I-151

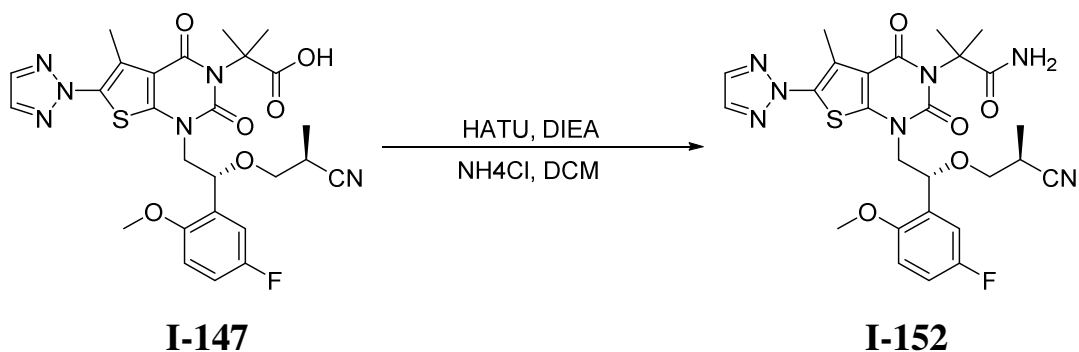


[00604] **Síntese de 114.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **111.12** (300 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL),

propan-2-amina (100 mg, 1,69 mmol, 3,00 equiv), DIEA (135 mg, 1,04 mmol, 2,00 equiv), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 210 mg (65%) de **114.1** como um sólido branco.

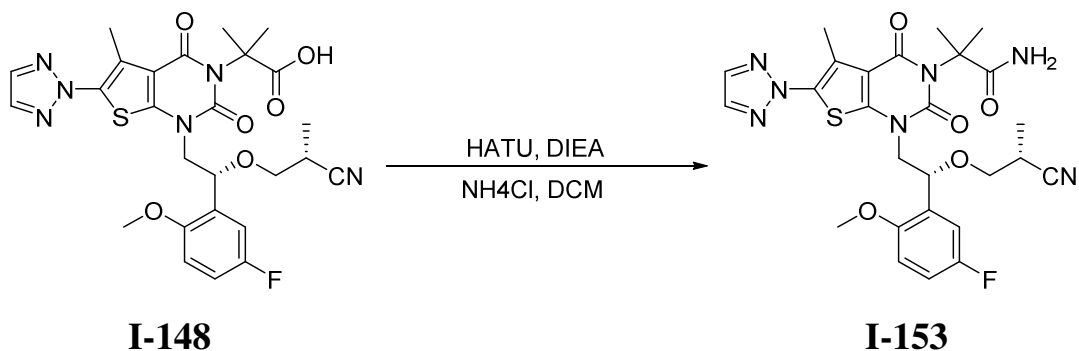
[00605] **Isolamento de I-150 e I-151.** O produto bruto (210 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “EnantioCel-C1”, 21,2mmx250 mm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de DEA) e etanol (mantido 10,0% de etanol durante 28 min, tempo de retenção: I-150, 22,3 min e I-151 24,2 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 75,4 mg (36%) de **I-150** e 81,3 mg (39%) de **I-151** como sólidos brancos. **I-150**: CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 553, $[M+H]^+$ 612; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (t, 6H), 1,11-1,13 (d, 3H), 1,62-1,65 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,03-4,05 (m, 2H), 5,15-5,19 (t, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 3H), 8,17 (s, 2H). **I-151**: CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 553, $[M+H]^+$ 612; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (t, 6H), 1,10-1,12 (d, 3H), 1,62-1,65 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,98-3,01 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 2H), 5,14-5,17 (t, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 115. Síntese de I-152



[00606] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-147** (140 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), NH₄Cl (52,47 mg, 0,98 mmol, 4,00 equiv), DIEA (63,26 mg, 0,49 mmol, 2,00 equiv), HATU (186,34 mg, 0,49 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 136,6 mg (98%) de **I-152** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-NH₂]⁺ 553; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,11-1,13 (d, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,98-3,0 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 5,14-5,17 (t, 1H), 6,76 (brs, 1H), 7,0-7,04 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

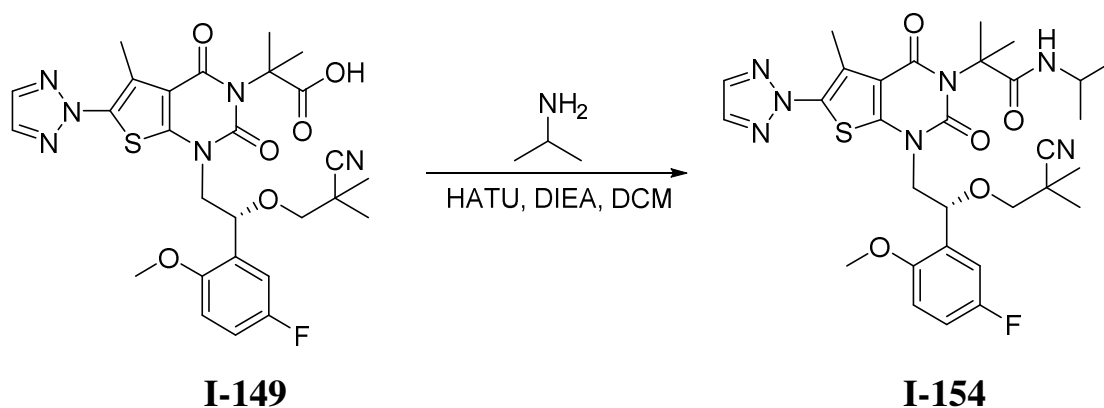
Exemplo 116. Síntese de I-153



[00607] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-148** (130 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), NH₄Cl (48,7 mg, 0,91 mmol, 4,00 equiv), DIEA (58,74 mg, 0,45 mmol, 2,00 equiv), HATU (173 mg, 0,45

mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 113,2 mg (87%) de **I-153** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 553; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,11-1,13 (d, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,41-3,43 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,03-4,08 (m, 2H), 5,15-5,18 (t, 1H), 6,76 (brs, 1H), 7,0-7,04 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

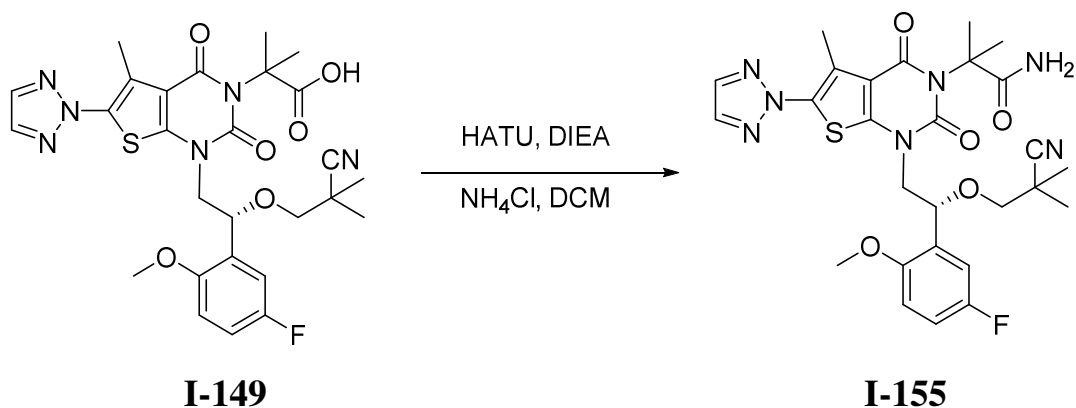
Exemplo 117. Síntese de I-154



[00608] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-149** (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (20,2 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv), DIEA (88,4 mg, 0,68 mmol, 4,00 equiv), HATU (130 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 76,8 mg (72%) de **I-154** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 567, $[M+H]^+$ 626; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,96-1,01 (dd, 6H), 1,17-1,19 (d, 6H), 1,62-

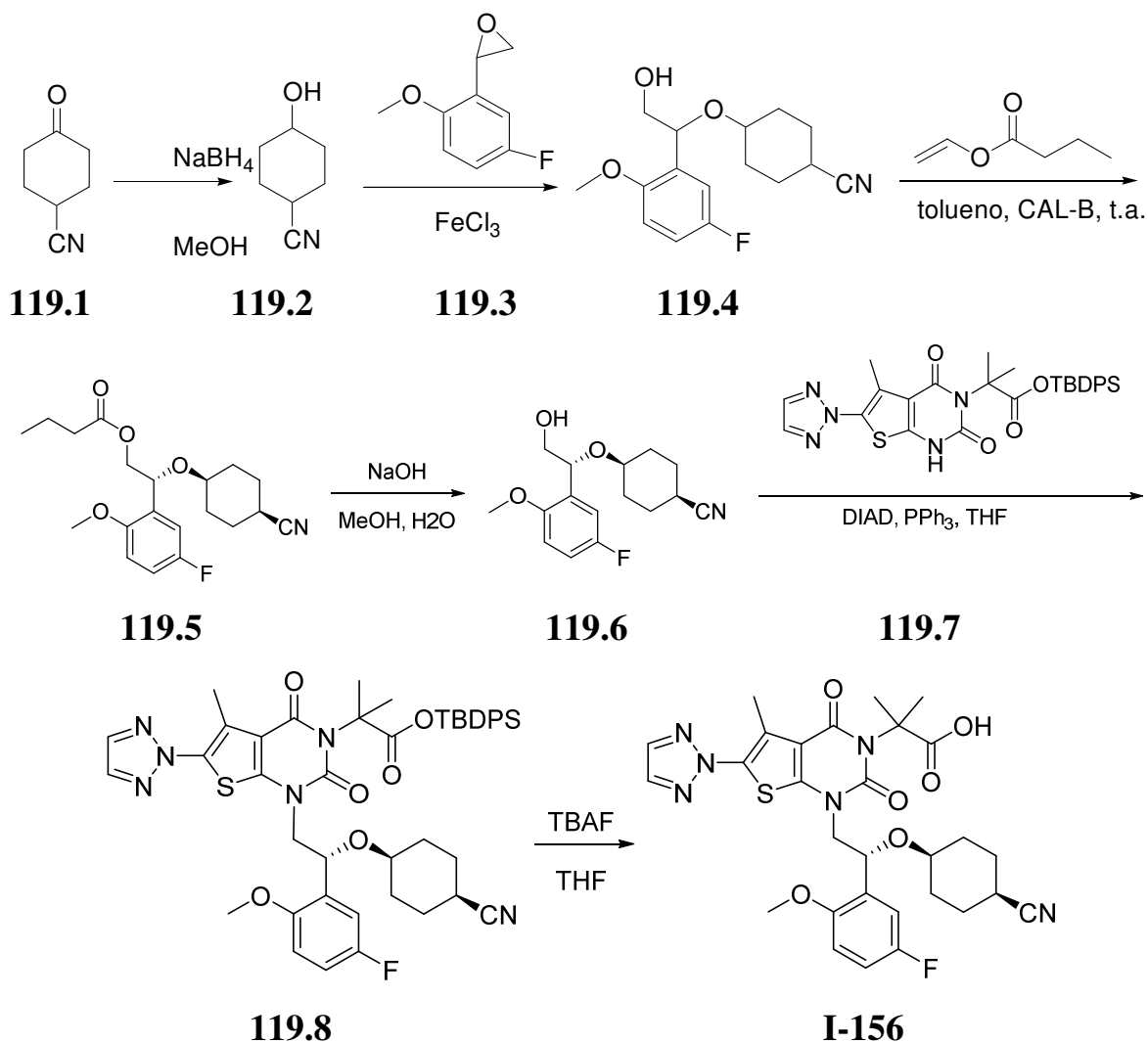
1,64 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,80 a 3,87 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 2H), 5,17-5,21 (t, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 118. Síntese de I-155



[00609] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-149** (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), amina hidrócloride (36 mg, 0,67 mmol, 4,00 equiv), DIEA (88 mg, 0,68 mmol, 4,00 equiv), HATU (130 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 76,1 mg (76%) de **I-155** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 567; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,17-1,19 (d, 6H), 1,65-1,66 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,01 a 4,09 (m, 2H), 5,17-5,20 (t, 1H), 6,74 (brs, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 119. Síntese de I-156



[00610] **Síntese de 119.2.** A um frasco de fundo redondo, de 4 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **119.1** (10 g, 81,20 mmol, 1,00 equiv), metanol (100 mL). Isto foi seguido pela adição de NaBH_4 (1,52 g, 40,18 mmol, 0,50 equiv) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 10,02 g (99%) de **119.2** como óleo incolor.

[00611] **Síntese de 119.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1 L, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **119.2** (10 g, 79,89 mmol, 3,00 equiv), FeCl_3 (435 mg, 0,10

equiv). **119.3** (4,5 g, 26,76 mmol, 1,00 equiv) foi adicionado à solução abaixo de 10°C. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x500 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 2 g (25%) de **119.4** como óleo incolor.

[00612] **Síntese de 119.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **119.4** (2 g, 6,82 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), butanoato de etenila (467,4 mg, 4,09 mmol, 0,60 equiv), CAL-B (30 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:50). Isto resultou em 335 mg (14%) de **119.5** como óleo incolor.

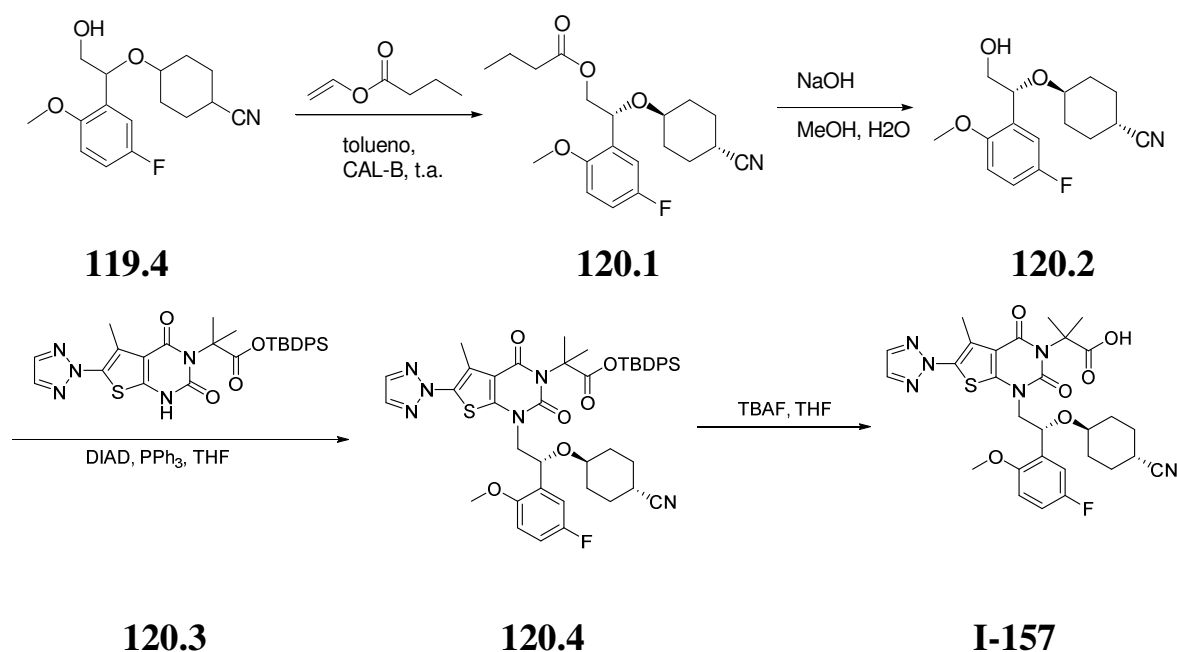
[00613] **Síntese de 119.6.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **119.5** (335 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), água (2 mL), hidróxido de sódio (73,8 mg, 1,84 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 262 mg (97%) de **119.6** como óleo incolor.

[00614] **Síntese de 119.7.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **119.6** (458,4 mg, 0,80 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (4 mL), **119.7** (262 mg, 0,89 mmol, 1,10 equiv), DIAD (323,2 mg, 1,60 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido por PPh₃ (419,2 mg, 1,60 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura

ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 930 mg (bruto) de **119.8** como um sólido branco.

[00615] **Síntese de I-156.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **119.8** (930 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL), TBAF (1,04 g, 3,98 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:AcOH (20:1:0,1). Isto resultou em 148 mg (22%) de **I-156** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 611; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,24-1,28 (m, 2H), 1,31-1,36 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 10H), 2,56 (s, 3H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 2H), 5,18-5,22 (t, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 12,51 (brs, 1H).

Exemplo 120. Síntese de I-157



[00616] **Síntese de 120.1.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram

adicionados 4-[1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietoxi]ciclo-hexano-1-carbonitrila (2 g, 6,82 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), butanoato de etenila (467,4 mg, 4,09 mmol, 0,60 equiv), CAL-B (30 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:50). Isto resultou em 411 mg (17%) de **120.1** como óleo incolor.

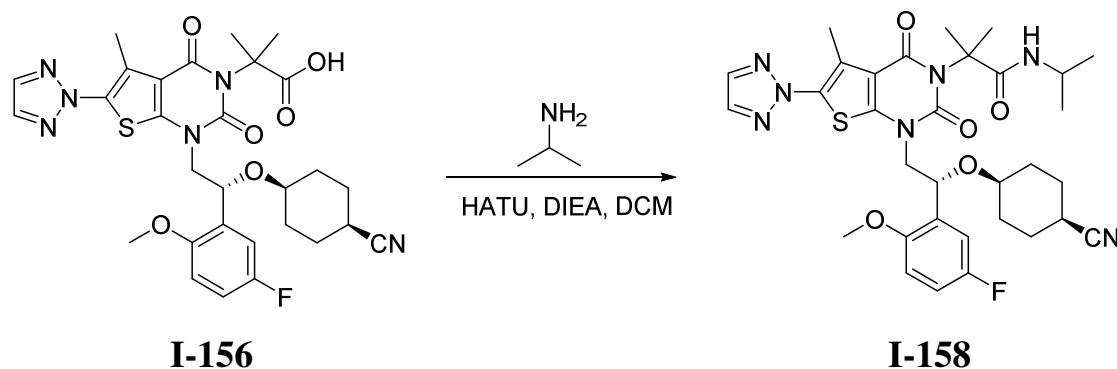
[00617] **Síntese de 120.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados 120.1 (411 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), metanol (8 mL), água (3 mL), hidróxido de sódio (90,4 mg, 2,26 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 344 mg de **120.2** como óleo incolor.

[00618] **Síntese de 120.4.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **120.3** (613 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (6 mL), **120.2** (344 mg, 1,17 mmol, 1,10 equiv), DIAD (432,3 mg, 2,14 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido por PPh₃ (560,7 mg, 2,14 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 1,1 g (bruto) de **120.4** como um sólido branco.

[00619] **Síntese de I-157.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **120.4** (1,1 g, 1,30 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), TBAF (1,229 g, 4,70 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante

foi diluída com 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (20:1:0,1). Isto resultou em 196 mg (24,774%) de **I-157** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 611; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,43-1,56 (m, 8H), 1,67-1,69 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,71-2,73 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,18-5,22 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 8,18 (s, 2H), 12,49 (brs, 1H).

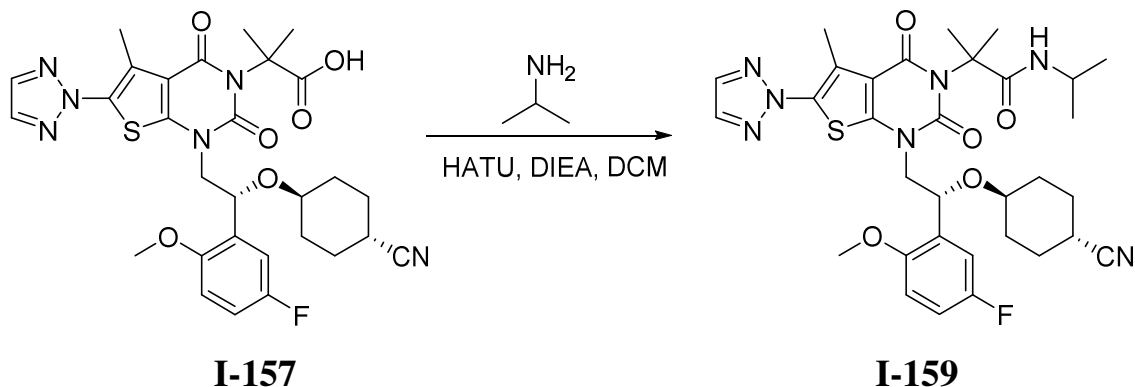
Exemplo 121. Síntese de I-158



[00620] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-156** (90 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (17,4 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv), DIEA (57,14 mg, 0,44 mmol, 3,00 equiv), HATU (112,1 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 90,7 mg (94%) de **I-158** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 593; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,03 (d, 6H), 1,24-1,29 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,62-1,66 (m, 7H), 1,71-1,78 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,01 a 4,04 (m, 1H), 5,18-5,21 (t,

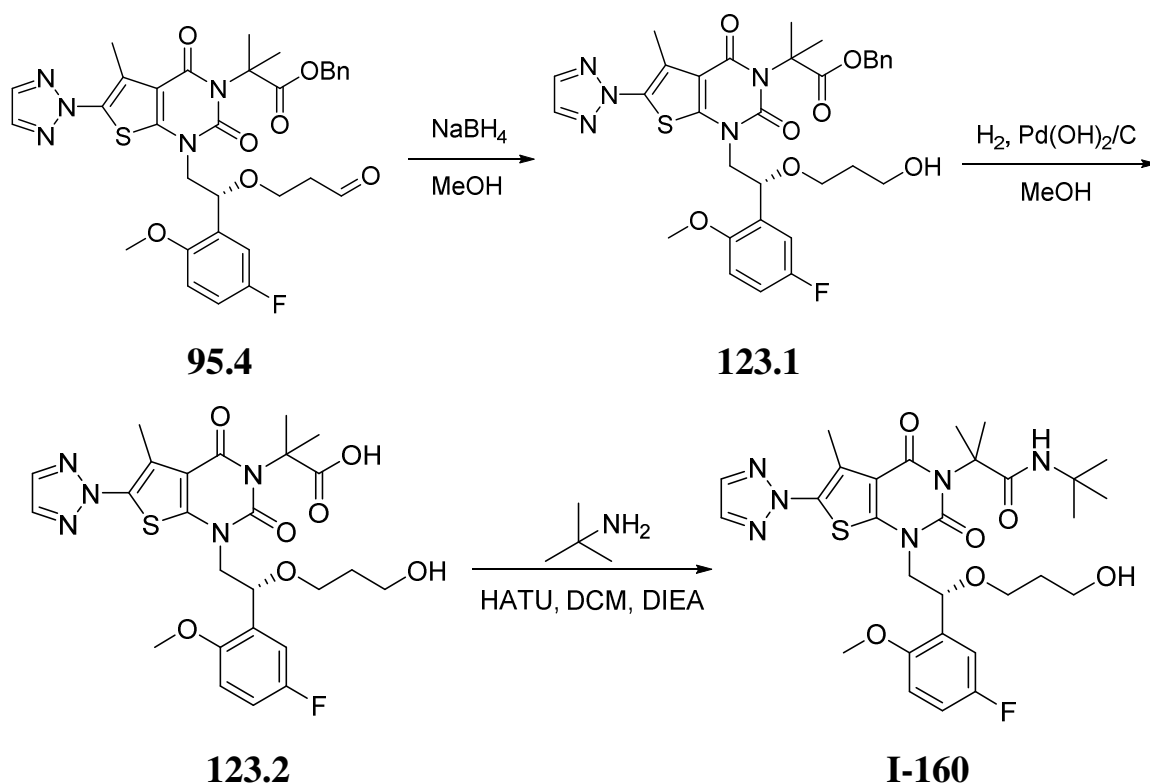
1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 122. Síntese de I-159



[00621] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-157** (140 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (27,10 mg, 0,46 mmol, 2,00 equiv), DIEA (88,89 mg, 0,69 mmol, 3,00 equiv), HATU (174,3 mg, 0,46 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O (10:90) aumentando para CH₃CN:H₂O (100:0) durante 30 min; Detector, UV 254nm. Isto resultou em 105,5 mg (71%) de **I-159** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 593; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,02 (d, 6H), 1,48-1,54 (m, 8H), 1,63-1,67 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,70-2,72 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 1H), 5,19-5,23 (t, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,29-7,31 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 123. Síntese de I-160



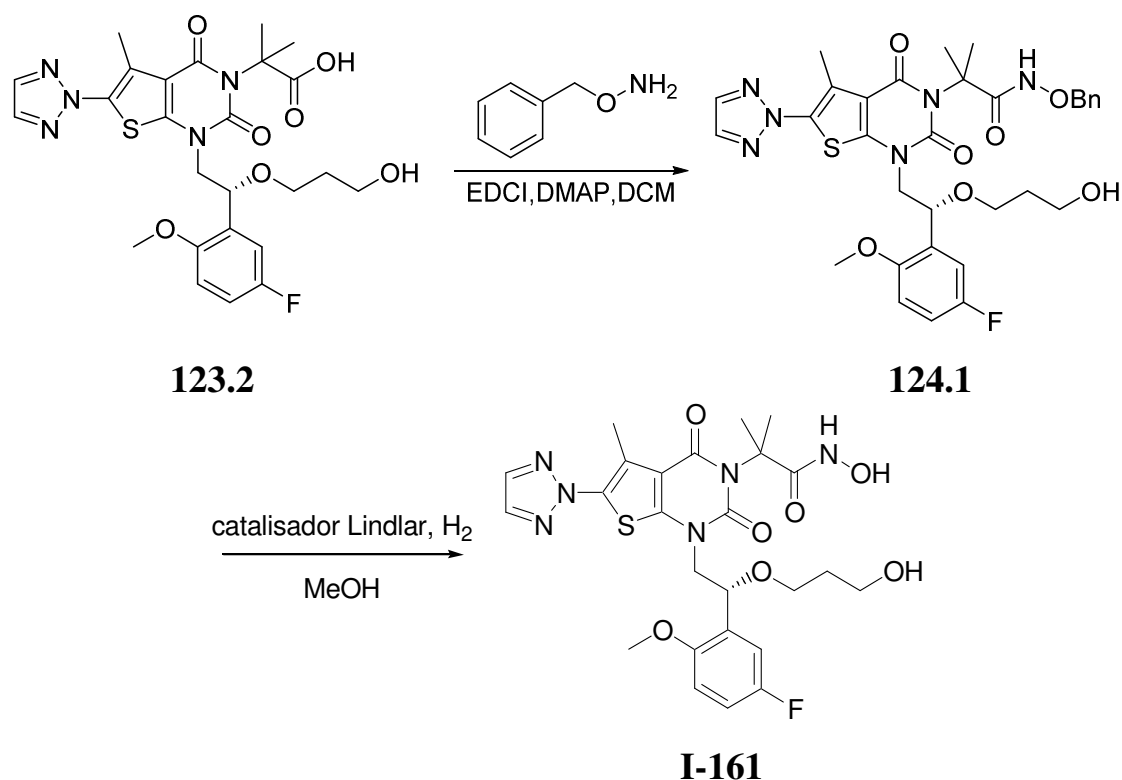
[00622] **Síntese de 123.1.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **95.4** (1,05 g, 1,62 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL), NaBH₄ (91,7 mg, 2,42 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 1 g (95%) de **123.1** como um sólido branco.

[00623] **Síntese de 123.2.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **123.1** (1 g, 1,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL), Pd(OH)₂/C (200 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 730 mg (85%) de **123.2** como um sólido branco.

[00624] **Síntese de I-160.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **123.2** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), 2-metilpropan-2-amina (26 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (46 mg, 0,36

mmol, 2,00 equiv), HATU (101,5 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 82,5 mg (75%) de **I-160** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_{10}N]^+$ 544, $[M+H]^+$ 617; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,22 (s, 9H), 1,58-1,63 (m, 5H), 1,66 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,33-4,36 (t, 1H), 5,03-5,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 8,17-8,18 (d, 2H).

Exemplo 124. Síntese de I-161

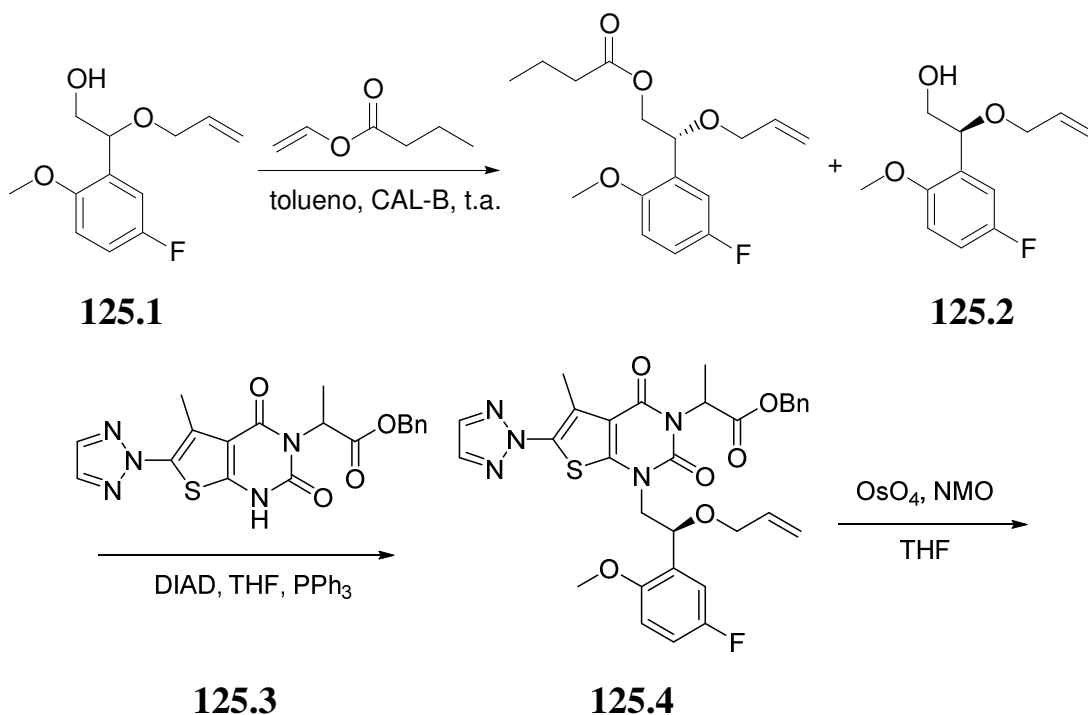


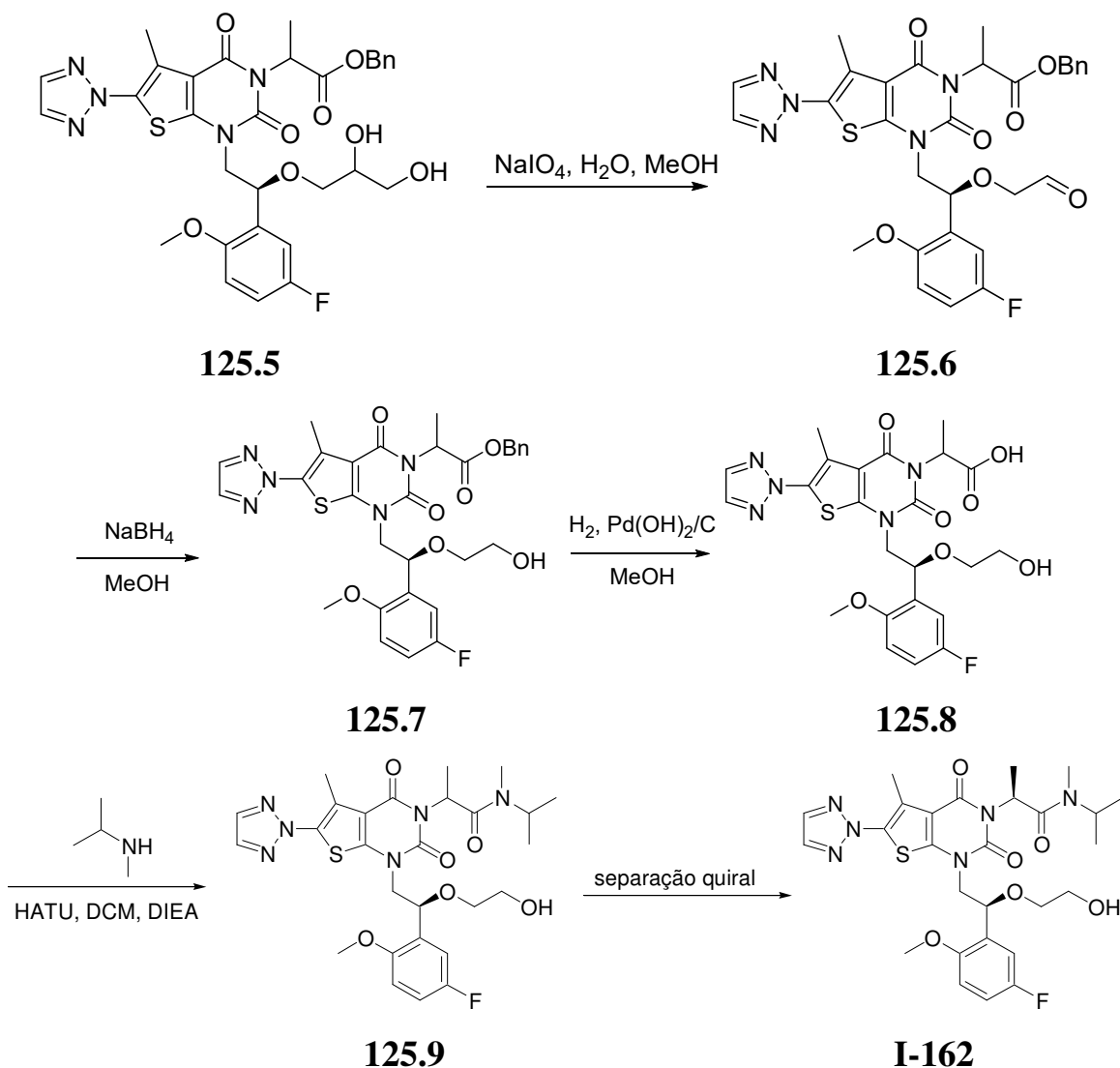
[00625] **Síntese de 124.1.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **123.2** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2mL), cloridrato de O-benzil-hidroxilamina (56 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (109 mg, 0,89 mmol, 5,00 equiv), EDCI (50 mg, 0,27

mmol, 1,5 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 71 mg (60%) de **124.1** como um sólido branco.

[00626] **Síntese de I-161.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **124.1** (71 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), metanol (4 mL), catalisador Lindlar (15 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 45,1 mg (73%) de **I-161** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-H₂NO]⁺ 544; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,56-1,60 (m, 2H), 1,62-1,65 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,33-3,44 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,35-4,38 (t, 1H), 5,03-5,07 (t, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Exemplo 125. Síntese de I-162





[00627] **Síntese de 125.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(prop-2-en-1-iloxi)etan-1-ol (20,8 g, 91,94 mmol, 1,00 equiv), tolueno (104 mL), butanoato de etenila (5,8 g, 50,81 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (312 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10) e acetato de etila/éter de petróleo (1:2). Isto resultou em 14,2 g (52%) de butanoato de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(prop-2-en-1-iloxi)etila como óleo amarelo e 8 g (38%) de **125.2** como um óleo amarelo.

[00628] **Síntese de 125.4.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL,

purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **125.3** (1 g, 2,43 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **125.2** (825 mg, 3,65 mmol, 1,50 equiv), DIAD (983 mg, 4,86 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (1,275 g, 4,86 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada durante 16h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 0,8 g (53%) de **125.4** como um óleo amarelo claro.

[00629] **Síntese de 125.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **125.4** (800 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), NMO (252 mg, 2,15 mmol, 2,00 equiv), OsO_4 (8,5 mg, 0,01 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 0,92 g (bruto) de **125.5** como um sólido quase branco.

[00630] **Síntese de 125.6.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **125.5** (920 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), H_2O (2 mL), NaIO_4 (663 mg, 3,10 mmol, 2,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3x20 mL de água. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 0,6 g (69%) de **125.6** como um sólido branco.

[00631] **Síntese de 125.7.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **125.6** (600 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), NaBH_4 (37 mg, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20

mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 290 mg (48%) de **125.7** como um sólido branco.

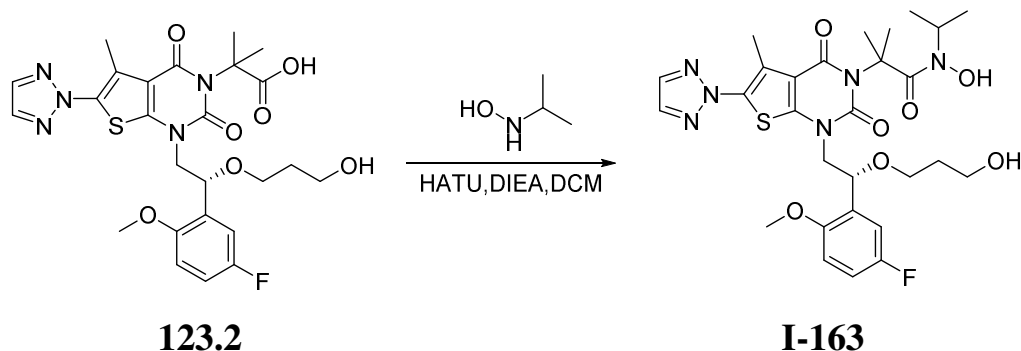
[00632] **Síntese de 125.8.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **125.7** (290 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (60 mg), À mistura acima H_2 (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 5h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 165 mg (67%) de **125.8** como um sólido branco.

[00633] **Síntese de 125.9.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **125.8** (165 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), HATU (176,56 mg, 0,46 mmol, 1,50 equiv), DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv), metil(propan-2-il)amina (45,2 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 90 mg (49%) de **125.9** como um sólido branco.

[00634] **Síntese de I-162.** O produto bruto (90 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cmx25cm, 5 μm ; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 20 min, tempo de retenção: 15,2 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 30,1 mg (33%) de **I-162** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,79-0,81 (m, 1H), 0,94-0,96 (m, 2H), 1,0 a 1,02 (m, 2H),

1,08-1,10 (m, 1H), 1,32-1,34 (m, 3H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,57-2,60 (m, 4H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 3H), 3,72-3,76 (m, 3H), 4,10 a 4,11 (m, 2H), 4,54-4,58 (m, 2H), 5,13-5,17 (m, 1H), 5,35-5,50 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 8,20 (s, 2H). O diastereômero oposto (tempo de retenção 11,5 min, 30,1 mg, 33%) também foi isolado.

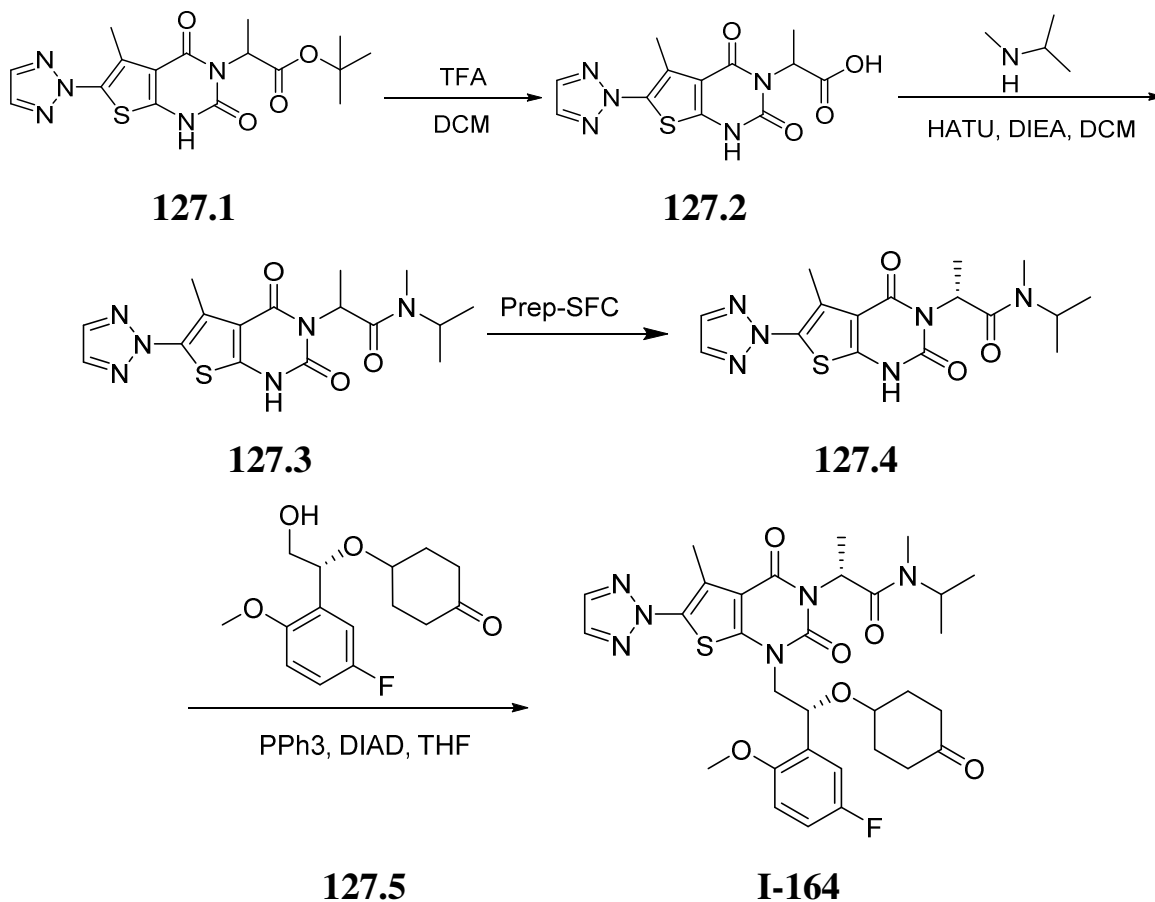
Exemplo 126. Síntese de I-163



[00635] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **123.2** (300 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), N-(propan-2-il)-hidroxilamina (80,2 mg, 1,07 mmol, 2,00 equiv), DIEA (137,8 mg, 1,07 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (304,5 mg, 0,80 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 110 mg (33,3%) de **I-163** como um sólido branco. O produto bruto (110 mg) foi purificado por HPLC preparativa com as seguintes condições: Coluna: “XBridge C18 OBD Prep”, 19mm x 250mm, 5μm; fase móvel, H₂O (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20% a até 60% durante 8 min); Detector, UV 254 nm. 66,4 mg (60,4%) de produto como um sólido branco foram obtidos. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 619; RMN-¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,34 (s, 6H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,34-4,40 (m, 1H), 5,15-5,17 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,0-

7,04 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,88 (s, 2H).

Exemplo 127. Síntese de I-164



[00636] **Síntese de 127.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **127.1** (8,6 g, 22,79 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), CF₃COOH (50 mL). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado em EA/PE na razão de 1:3. Isto resultou em 6,88 g (94%) de **127.2** como um sólido quase branco.

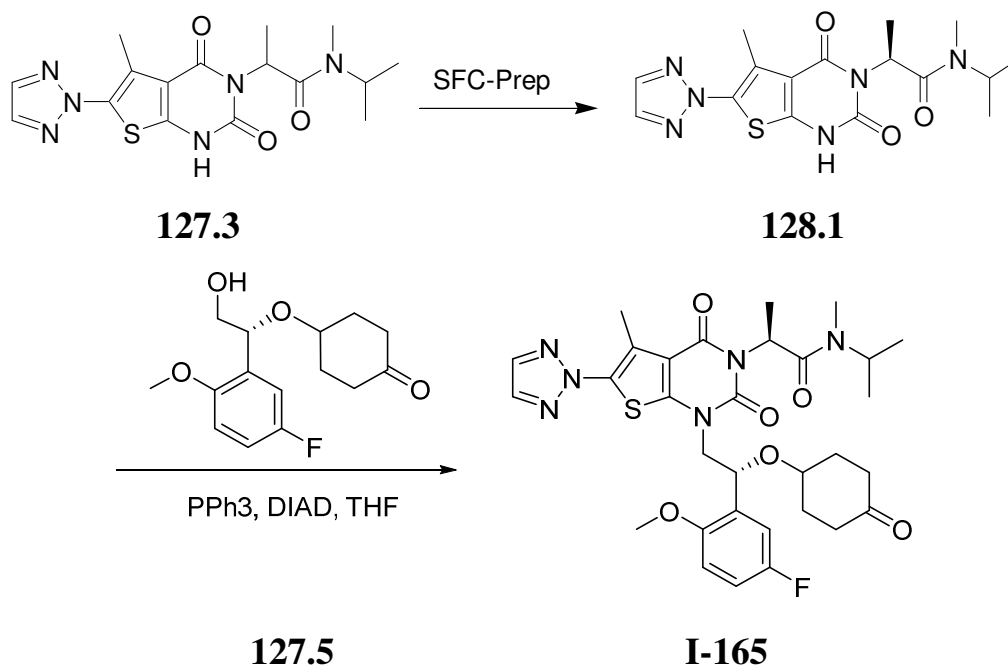
[00637] **Síntese de 127.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **127.2** (6,88 g, 21,41 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), DIEA (5,5 g, 42,56 mmol, 2,00 equiv), HATU (9,77 g, 25,69 mmol, 1,20 equiv), metil(propan-2-il)amina (1,88 g, 25,71 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x200 mL de H₂O e extraída com 2x100

mL de diclorometano. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (100/1). Isto resultou em 3,1 g (38%) de **127.3** como um sólido laranja.

[00638] **Síntese de 127.4.** A mistura de enantiômeros (3,1 g) foi purificada por SCF-Prep (Cromatografia em Fluido Supercrítico Preparativa) com as seguintes condições (SFC-Prep-80-2): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2 mm, 5µm; fase móvel, CO₂ e metanol (0,2% de DEA) (mantido 40,0% de metanol durante 30 min, tempo de retenção: 5,5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 1,4 g (45%) de **127.4** como um sólido branco.

[00639] **Síntese de I-164.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **127.4** (1,6 g, 4,25 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **127.5** (1,44 g, 5,10 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,72 g, 8,51 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido por PPh₃ (2,23 g, 8,50 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 40 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 216,8 mg (8%) de **I-164** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 641; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,80-1,11 (m, 6H), 1,33-1,35 (d, 3H), 1,74-1,86 (m, 4H), 2,08-2,13 (m, 3H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 5,38-5,41 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 128. Síntese de I-165

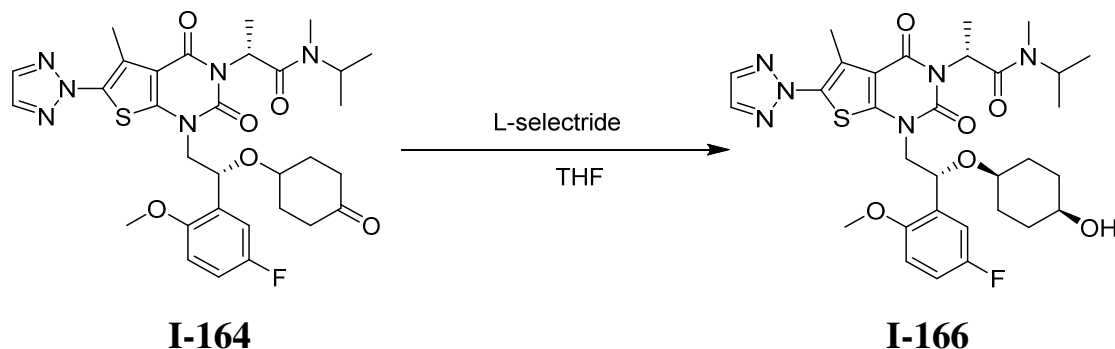


[00640] **Isolamento de 128.1.** A mistura de isômeros (3,1 g) foi purificada por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-80-2): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5µm; fase móvel, CO₂ e metanol (0,2% de DEA) (mantido 40,0% de metanol durante 30 min, tempo de retenção: 6,9 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 1,43 g (46%) de **128.1** como um sólido branco.

[00641] **Síntese de I-165.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **128.1** (1,63 g, 4,33 mmol, 1,00 equiv), oxolano (10 mL), **127.5** (1,5 g, 5,31 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,75 g, 8,66 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido por PPh₃ (2,3 g, 8,77 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 40 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 206,5 mg (7,4%) de **I-165** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 641; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,79-0,82 (m,

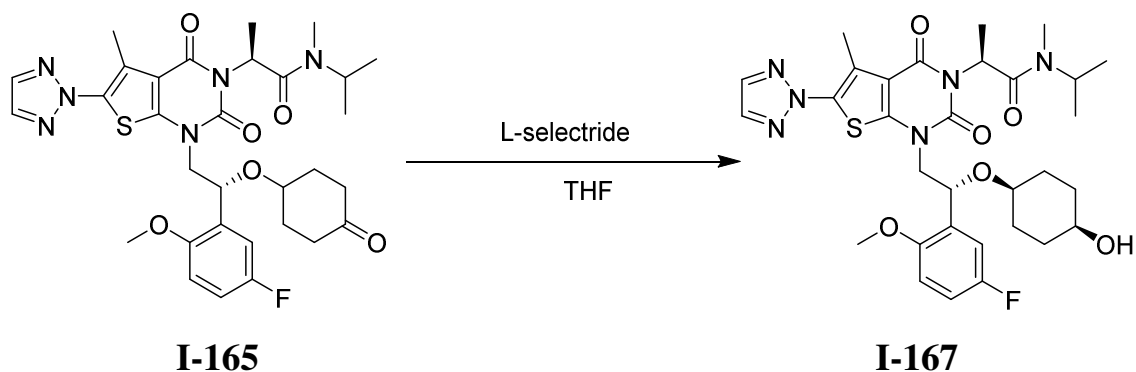
1H), 0,94-1,03 (m, 4H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,33-1,35 (d, 3H), 1,71-1,77 (m, 4H), 2,08-2,12 (m, 3H), 2,24-2,27 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,56-3,58 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 5,26-5,28 (m, 1H), 5,41 a 5,44 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 129. Síntese de I-166



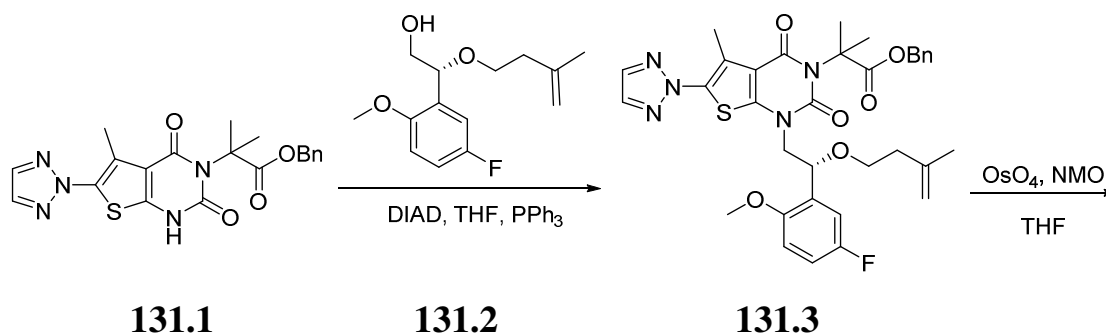
[00642] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-164** (140 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (3 mL). Isto foi seguido pela adição de L-selectride® (0,66 mL, 1mol/L) a -78°C. A solução resultante foi agitada durante 30 min a -78°C. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de EA e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (15:1). Isto resultou em 63,8 mg (45%) de **I-166** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 643; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,79-0,81 (m, 1H), 0,96-0,98 (m, 2H), 1,01-1,03 (m, 2H), 1,09-1,11 (m, 1H), 1,22-1,37 (m, 9H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, 3H), 3,15-3,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,41-3,43 (m, 1H), 3,68-3,92 (m, 4H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,57-4,60 (m, 1H), 5,22-5,25 (m, 1H), 5,39-5,42 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

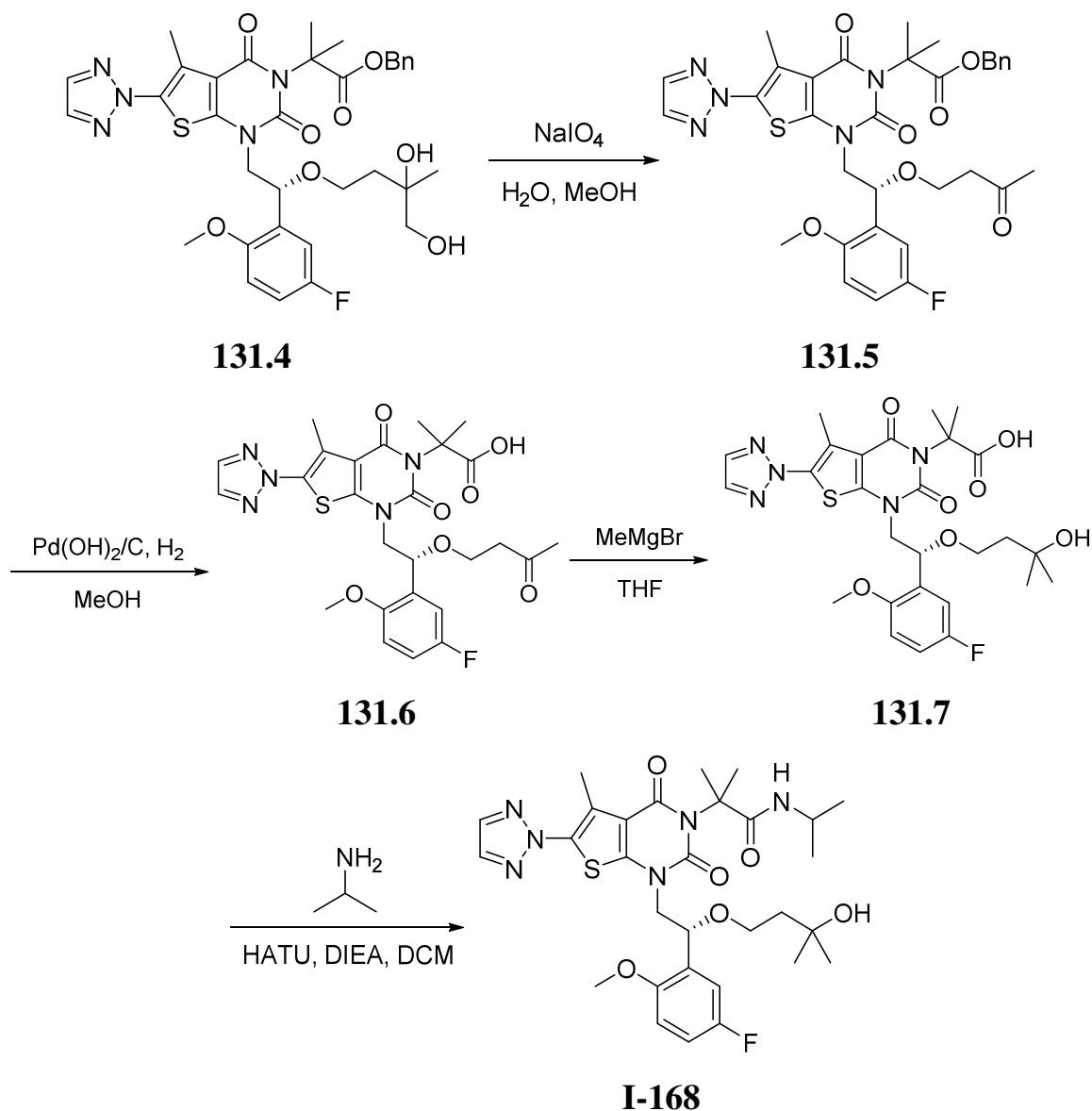
Exemplo 130. Síntese de I-167



[00643] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-165** (130 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (3 mL). Isto foi seguido pela adição de L-selectride® (0,6 mL, 1 M) a -78°C . A solução resultante foi agitada durante 30 min a -78°C . A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de EA e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com diclorometano/metanol (15:1). Isto resultou em 67,9 mg (52%) de **I-167** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,79-0,81 (m, 1H), 0,97-1,11 (m, 5H), 1,24-1,52 (m, 11H), 2,60 (s, 3H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,79-4,0 (m, 4H), 4,12-4,14 (m, 1H), 4,30 a 4,31 (d, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 5,18-5,20 (m, 1H), 5,42-5,44 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,20 (s, 2H).

Exemplo 131. Síntese de I-168





[00644] **Síntese de 131.3.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados benzil-**131.1** (1,5 g, 3,53 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **131.2** (1,346 g, 5,29 mmol, 1,50 equiv), DIAD (1,426 g, 7,05 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido por PPh₃ (1,85 g, 7,05 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:20). Isto resultou em 1,1 g (47%) de **131.3** como um sólido branco.

[00645] **Síntese de 131.4.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram

adicionados **131.3** (1,1 g, 1,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), NMO (390,8 mg, 3,34 mmol, 2,01 equiv), OsO₄ (12,8 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 50 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 1,3 g (bruto) de **131.4** como um sólido marrom claro.

[00646] **Síntese de 131.5.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **131.4** (1,3 g, 1,87 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), água (10 mL), NaIO₄ (800,9 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 801 mg (65%) de **131.5** como um sólido branco.

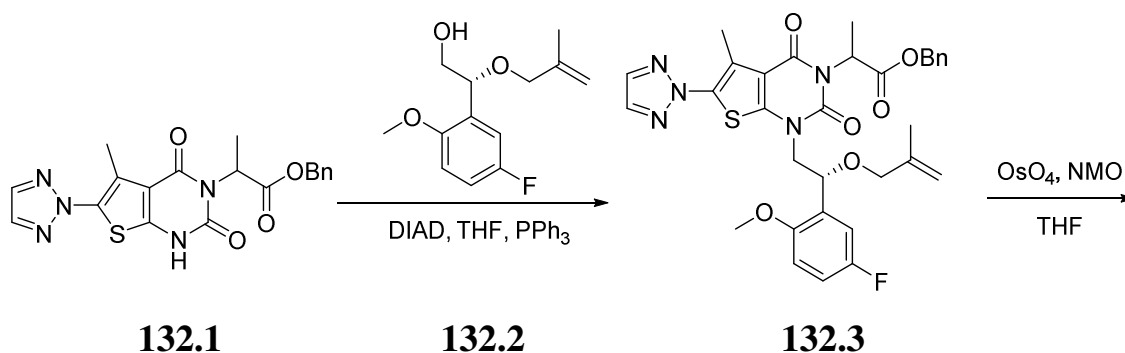
[00647] **Síntese de 131.6.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foram adicionados **131.5** (400 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), Pd(OH)₂/C (200 mg). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:AcOH (20:1:0,1). Isto resultou em 270 mg (78%) de **131.6** como um sólido branco.

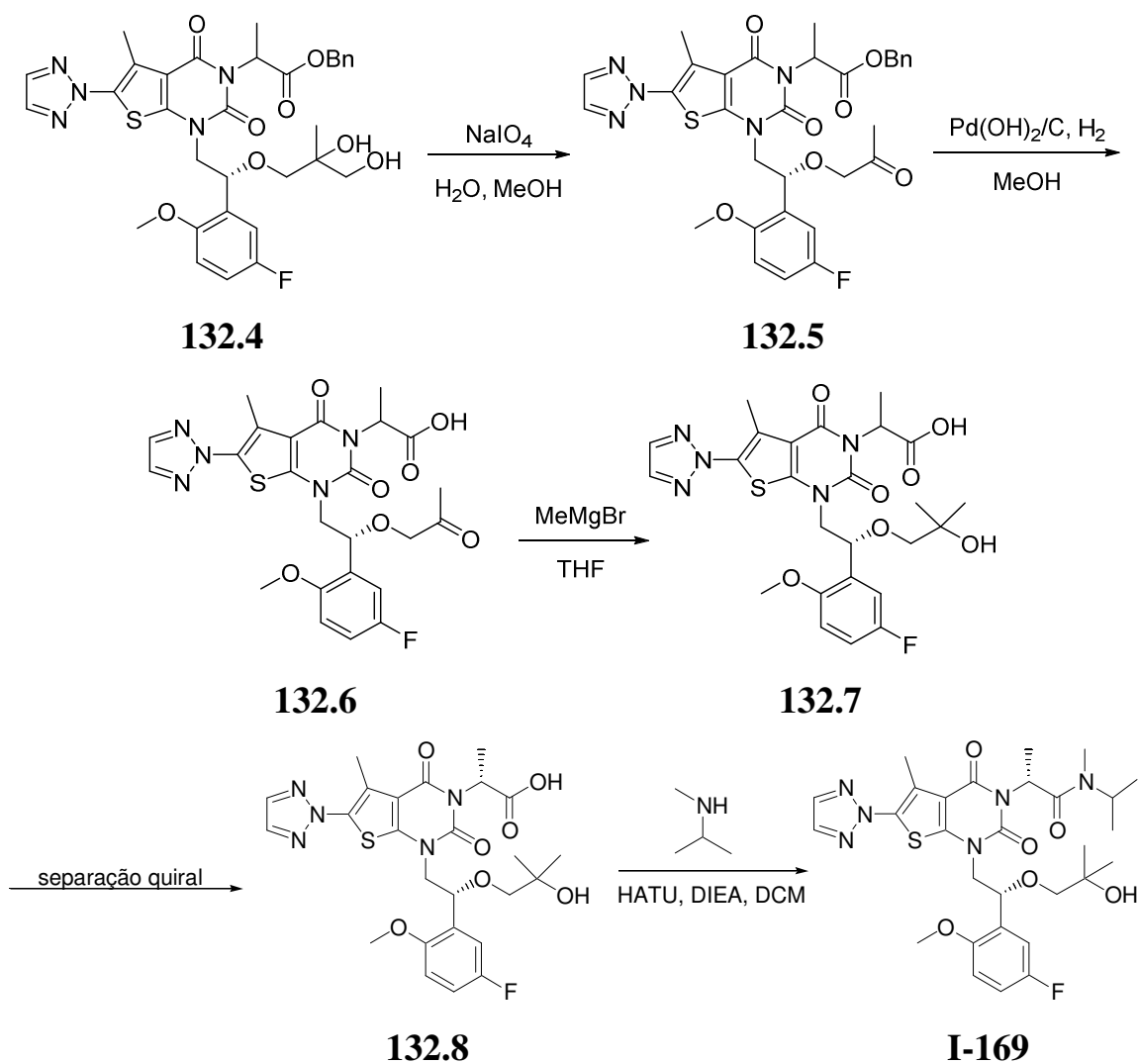
[00648] **Síntese de 131.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **131.6** (270 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL), MeMgBr (0,47 mL, 3 M). A solução resultante foi agitada durante 2h a -78°C. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de acetato de etila e as camadas

orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por Pre-TLC com diclorometano/metanol (10:1). Isto resultou em 70 mg (17%) de **131.7** como um sólido branco.

[00649] **Síntese de I-168.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **131.7** (70 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv, 67%), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (14 mg, 0,24 mmol, 2,98 equiv), DIEA (46 mg, 0,36 mmol, 4,47 equiv), HATU (90,4 mg, 0,24 mmol, 2,99 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi lavada com 2x10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash com as seguintes condições: Coluna, gel de sílica C18; fase móvel, água : acetonitrila 90:10 aumentando para água:acetonitrila 0:100 durante 30 min; Detector, UV 220nm. Isto resultou em 40 mg (80%) de **I-168** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 572; RMN- 1H : δ 0,98-1,03 (m, 12H), 1,53-1,57 (m, 2H), 1,61-1,64 (dd, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,98-4,0 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 5,05-5,09 (t, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 132. Síntese de I-169





[00650] **Síntese de 132.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **132.1** (10 g, 24,31 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (100 mL), **132.2** (7,01 g, 29,18 mmol, 1,20 equiv), DIAD (7,36 g, 36,40 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (9,6 g, 36,60 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 10 g (bruto) de **132.3** como um sólido branco.

[00651] **Síntese de 132.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **132.3** (10 g, 15,78 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (100 mL), água (20 mL), NMO (5,5 g, 46,95 mmol, 2,98 equiv),

OsO₄ (121 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 200 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (100:1). Isto resultou em 6,5 g (62%) de **132.4** como um sólido branco.

[00652] **Síntese de 132.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **132.4** (6,5 g, 9,73 mmol, 1,00 equiv), metanol (65 mL), água (15 mL), NaIO₄ (4,17 g, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 6 g (bruto) de **132.5** como um sólido amarelo.

[00653] **Síntese de 132.6.** A um frasco de fundo redondo, de 250 mL, foram adicionados **132.5** (6 g, 9,44 mmol, 1,00 equiv), metanol (100 mL), Pd(OH)₂/C (1,2 g). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 3,4 g (bruto) de **132.6** como um sólido branco.

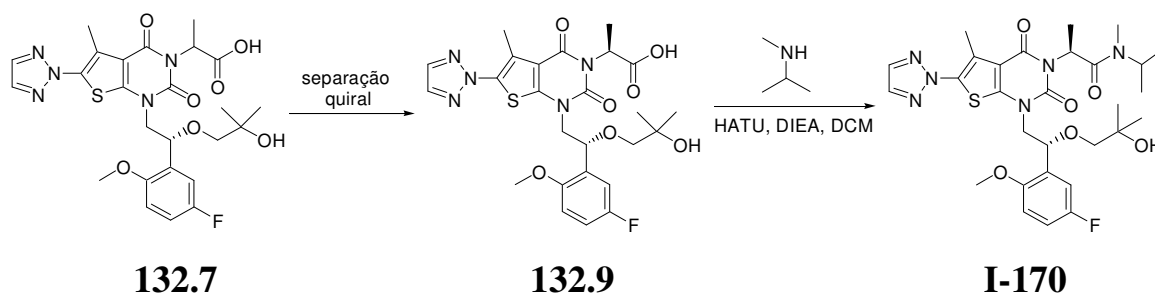
[00654] **Síntese de 132.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **132.6** (3,4 g, 6,23 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (34 mL). Isto foi seguido pela adição de MeMgBr (5,86 mL, 3 M) por gotejamento com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada durante 2h a -78°C. A reação foi então inativada pela adição de 100 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo

foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,5). Isto resultou em 2,6 g (74%) de **132.7** como um sólido branco.

[00655] **Isolamento de 132.8.** A mistura de isômeros **132.7** (2,6 g) foi purificada por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-350-2): Coluna, “CHIRALPAK AD-H SFC”, 5cm x 25cm, 5µm; fase móvel, CO₂ e metanol (mantido 40,0% de metanol durante 30 min, tempo de retenção: 4,5 min); Detector, UV 220nm. Isto resultou em 890 mg (34%) de **132.8** como um sólido branco junto com o seu diastereômero **132.9**.

[00656] **Síntese de I-169.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **132.8** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), metil(propan-2-il)amina (26 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (46 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (101,6 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (75 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-009): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 34 min, tempo de retenção: 26,2 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 43,5 mg (40%) de **I-169** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 617; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,80-0,89 (m, 4H), 0,96-1,10 (m, 8H), 1,34-1,36 (t, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,84-2,87 (m, 1H), 3,02-3,05 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,28-4,29 (d, 1H), 4,63-4,65 (m, 1H), 5,06-5,10 (m, 1H), 5,42-5,54 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 8,20 (s, 2H).

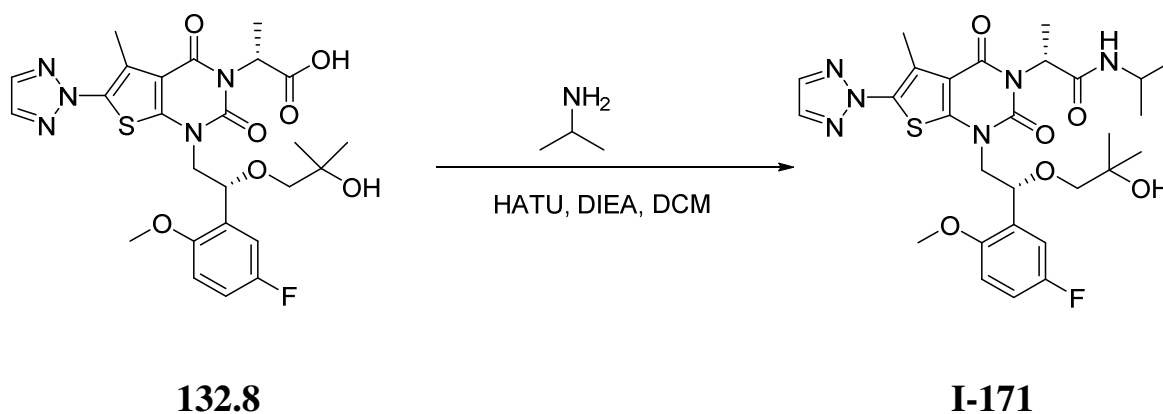
Exemplo 133. Síntese de I-170



[00657] **Isolamento de 132.9.** A mistura **132.7** (2,6 g) foi purificado por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-350-2): Coluna, “CHIRALPAK AD-H SFC”, 5cm x 25 cm, 5 μ m; fase móvel, CO₂ e metanol (mantido 40% de metanol durante 30 min, tempo de retenção: 3,6 min); Detector, UV 220nm. Isto resultou em 910 mg (35%) de **132.7** como um sólido branco.

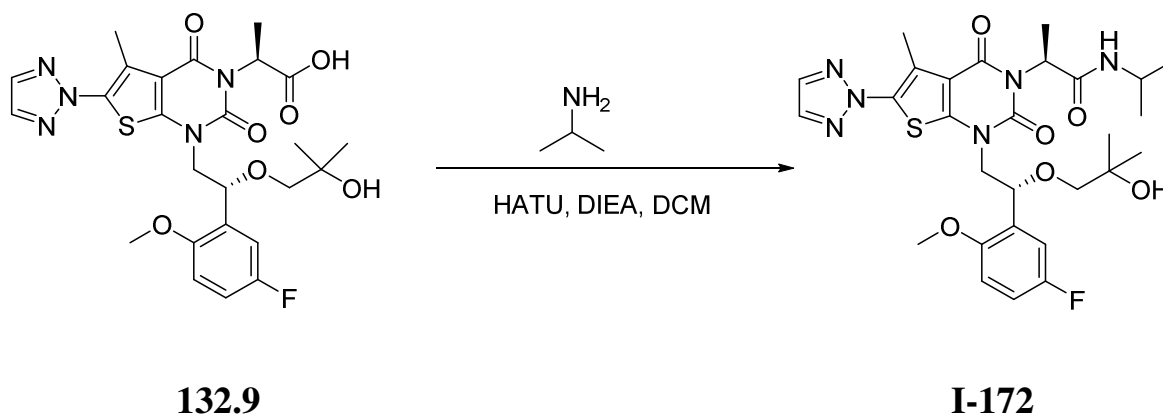
[00658] **Síntese de I-170.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.9** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), metil(propan-2-il)amina (26 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (46 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (101,6 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (70 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-009): Coluna, “Fenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5 μ m; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 34 min, tempo de retenção: 8,4 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 56,5 mg (51%) de **I-170** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): [M+H]⁺ 617; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,80-0,97 (m, 6H), 0,97-1,11 (m, 6H), 1,34-1,36 (d, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,56-2,60 (m, 4H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,77-3,39 (d, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,11 a 5,13 (m, 1H), 5,36-5,54 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 134. Síntese de I-171



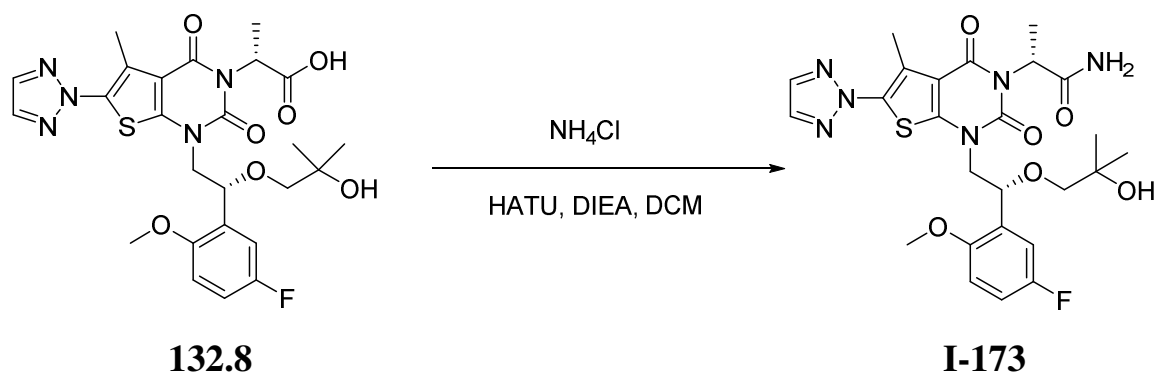
[00659] **Síntese de I-171.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.8** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (21 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (92,1 mg, 0,71 mmol, 4,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (135,4 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (76 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (2[#]-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 16 min, tempo de retenção: 13,2 min); Detector, UV 220nm/254nm. Isto resultou em 56,3 mg (52%) de **I-171** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): [M+H]⁺ 603; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,86-0,98 (d, 3H), 1,0 a 1,05 (m, 6H), 1,08-1,10 (d, 3H), 1,41-1,45 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,93-2,96 (d, 1H), 3,08-3,11 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,83-3,94 (m, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,11 a 5,14 (m, 1H), 5,21 a 5,26 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,49-7,52 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 135. Síntese de I-172



[00660] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.9** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (21 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (92,1 mg, 0,71 mmol, 4,00 equiv), HATU (135,4 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano: metanol (20:1). Isto resultou em 66,9 mg (62%) de **I-172** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 603; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,90 (s, 3H), 0,92-0,99 (m, 6H), 1,03-1,05 (d, 3H), 1,39-1,41 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,92-2,94 (d, 1H), 3,11-3,14 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 5,15-5,24 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

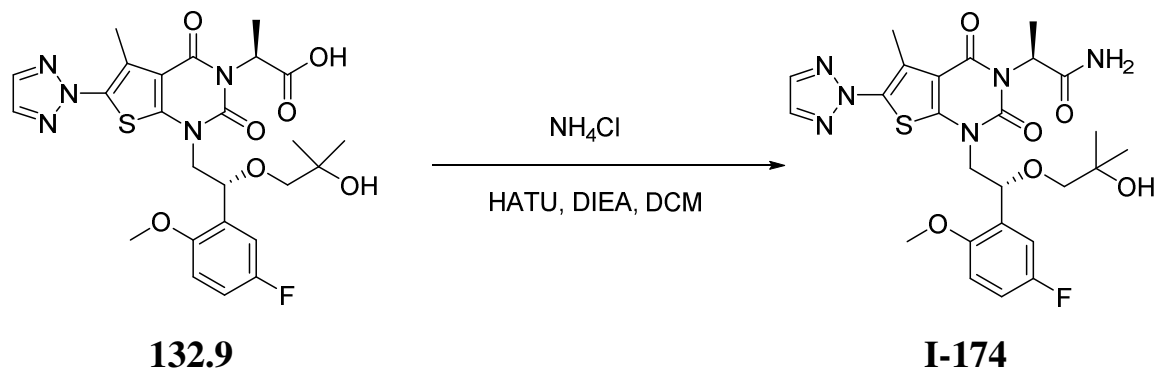
Exemplo 136. Síntese de I-173



[00661] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.8** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), cloreto de amônio (38,1 mg, 0,71

mmol, 4,00 equiv), DIEA (45,9 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), HATU (135,3 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (71 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (2[#]-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 2cm x 25cm, 5 µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 23 min, tempo de retenção: 17,8 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 49,8 mg (50%) de **I-173** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-NH₂]⁺ 544 [M+H]⁺561; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,92 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,42-1,44 (d, 3H), 2,59(s, 3H), 2,93-2,95(d, 1H), 3,10 a 3,13(d, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05-4,07 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,12-5,16 (t, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,97-6,98 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

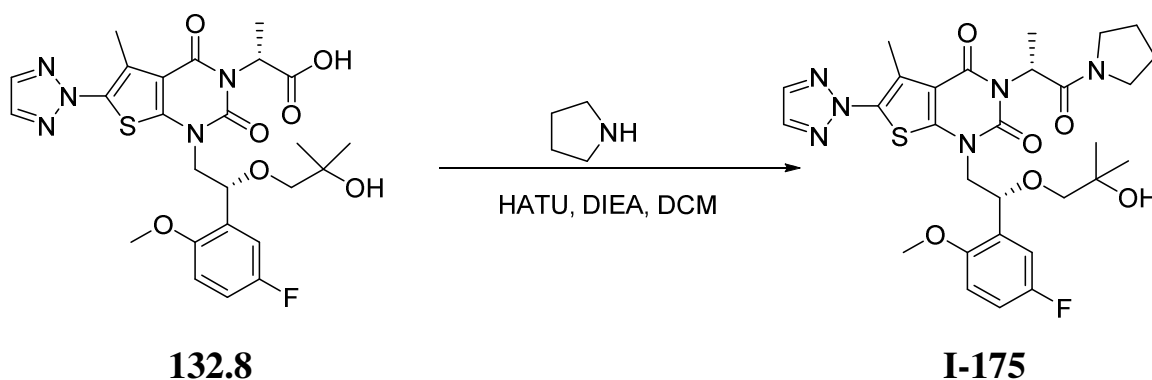
Exemplo 137. Síntese de I-174



[00662] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.9** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), cloreto de amônio (38,1 mg, 0,71 mmol, 4,00 equiv), DIEA (45,9 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), HATU (135,3 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo

foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 64,0 mg (64%) de **I-174** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+HCOO]^-$ 605; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,91(s, 3H), 0,97-[sic] (s, 3H), 1,41-1,43 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,92-2,95 (d, 1H), 3,11-3,13 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,03-4,10 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,14-5,18 (t, 1H), 5,25-5,27 (m, 1H), 6,97-6,98 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

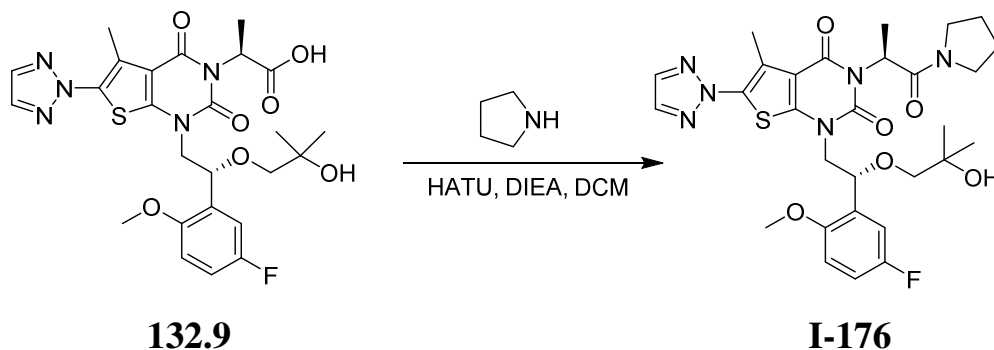
Exemplo 138. Síntese de I-175



[00663] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.8** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), pirrolidina (25,3 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (50 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv), HATU (101,5 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (75 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (2[#]-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 250mm x 21,2mm, 5 μ m; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 25 min, tempo de retenção: 16,5 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 49,3 mg (45%) de **I-175** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 615; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,88 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,35-1,37 (d, 3H), 1,53-1,57 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,07-3,11 (m,

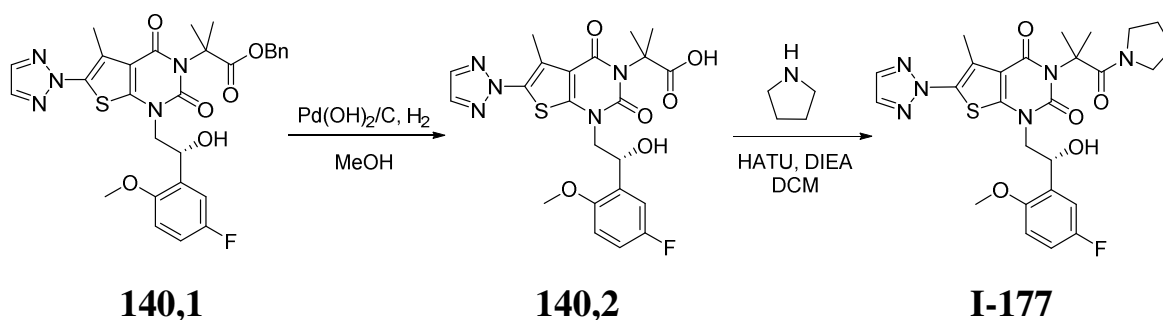
1H), 3,25-3,27 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,11 a 4,13 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 5,08-5,11 (m, 1H), 5,41 a 5,43 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 139. Síntese de I-176



[00664] A um frasco de 8 mL, foram adicionados **132.9** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), pirrolidina (25,3 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv), DIEA (50 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv), HATU (101,5 mg, 0,27 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (78 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (2[#]-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 2cm x 25cm, 5 µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 43 min, tempo de retenção: 27,5 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 52,9 mg (48%) de **I-176** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 615; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,87-0,88 (d, 3H), 0,96-0,97 (d, 3H), 1,34-1,36 (d, 3H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,75-1,78 (m, 3H), 2,57-2,58 (d, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 1H), 3,08-3,10 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,13-5,15 (t, 1H), 5,38-5,43 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 140. Síntese de I-177

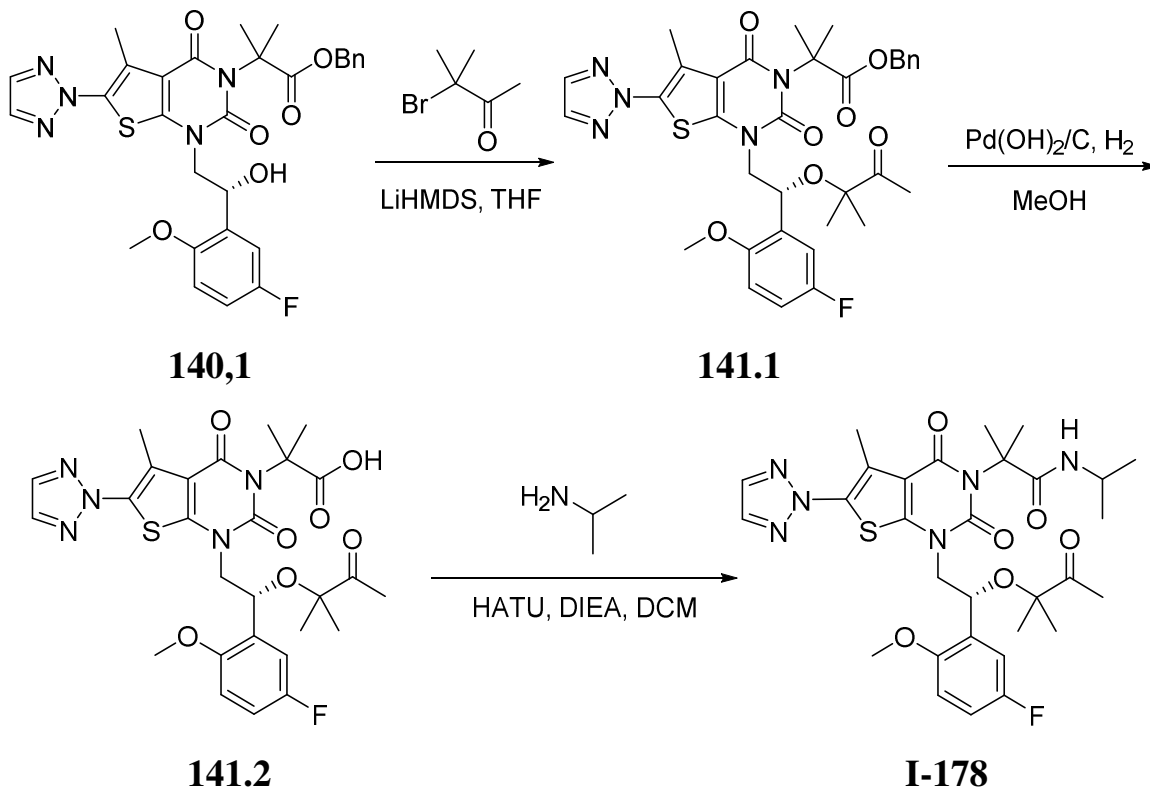


[00665] **Síntese de 140,2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **140,1** (500 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), tetra-hidrofurano (5 mL), Pd(OH)₂/C (100 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (20:1:0,1). Isto resultou em 415 mg (98%) de **140,2** como um sólido branco.

[00666] **Síntese de I-177.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **140,2** (415 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), pirrolidina (117 mg, 1,65 mmol, 2,00 equiv), DIEA (213 mg, 1,65 mmol, 2,00 equiv), HATU (470 mg, 1,24 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 45 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 330 mg (72%) de **I-177** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 486; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,63-1,73 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98-4,12 (m, 2H), 5,28-5,30 (m,

1H), 5,89-5,91 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 8,17-8,18 (d, 2H).

Exemplo 141. Síntese de I-178



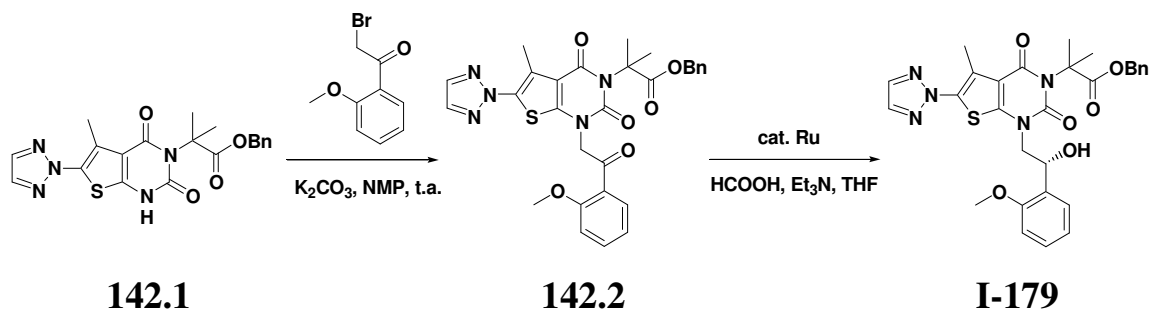
[00667] **Síntese de 141.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **140.1** (500 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL). Isto foi seguido pela adição de LiHMDS (1,26 mL, 1,26 mmol 1,50 equiv, 1 M) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A mistura foi agitada durante 1h a 0°C. A isto foi adicionado 3-bromo-3-metilbutan-2-ona (415 mg, 2,51 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 370 mg (65%) de **141.1** como um sólido branco.

[00668] **Síntese de 141.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL,

foram adicionados **141.1** (370 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), tetra-hidrofurano (5 mL), Pd(OH)₂/C (100 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (15:1). Isto resultou em 260 mg (81%) de **141.2** como um sólido branco.

[00669] **Síntese de I-178.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **141.2** (260 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (52,27 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv), DIEA (114,50 mg, 0,89 mmol, 2,00 equiv), HATU (252,6 mg, 0,66 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 90:10 durante 30 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 149,7 mg (54%) de **I-178** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 570; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,97-1,0 (m, 7H), 1,05 (s, 8H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,80 a 3,82 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 142. Síntese de I-179

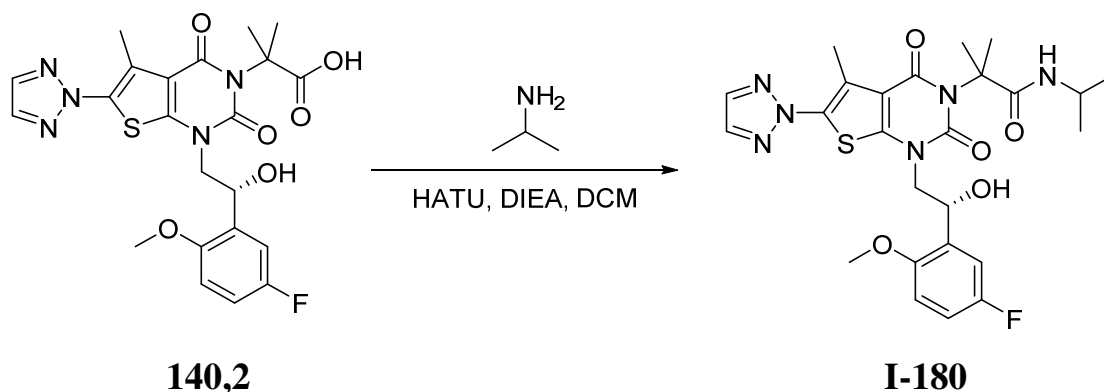


[00670] **Síntese de 142.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados benzil **142.1** (5,5 g, 12,93 mmol, 1,00 equiv), NMP (30 mL), carbonato de potássio (5,36 g, 38,78 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de 2-bromo-1-(2-metoxifenil) etan-1-ona (3 g, 13,10 mmol, 1,05 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 200 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM. Isto resultou em 5,2 g (70%) de **142.2** como um sólido branco.

[00671] **Síntese de I-179.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **142.2** (1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (3 mL), trietilamina (5 mL), RuCl[(S,S)-Ts-dpen](p-cimeno) (22 mg). Isto foi seguido pela adição de HCOOH (1,3 mL) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 863 mg (86%) de **I-179** como um sólido branco. O produto bruto (100 mg) foi purificado por CCF preparativa com DCM:MeOH (50:1), resultando em 82,9 mg (82,9%) de **I-179** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$

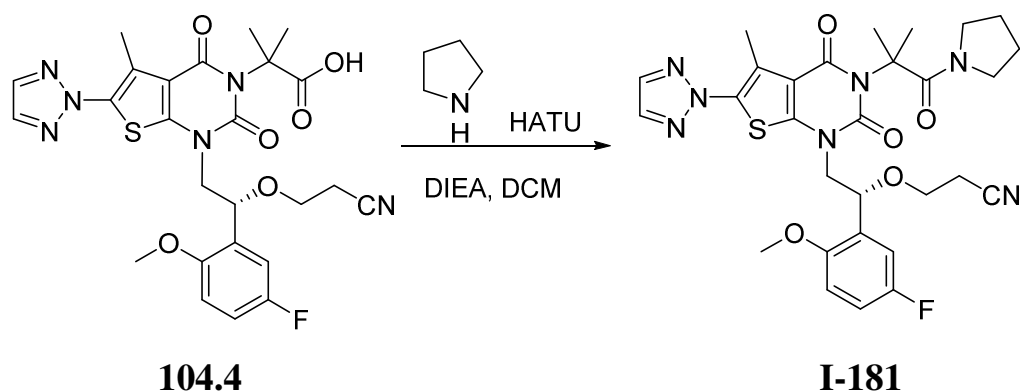
598; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,66-1,68 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,90-3,93 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,32-5,34 (m, 1H), 5,73-5,75 (d, 1H), 6,84-6,87 (d, 1H), 6,93-6,99 (t, 1H), 7,20-7,25 (t, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,47-7,51 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 143. Síntese de I-180



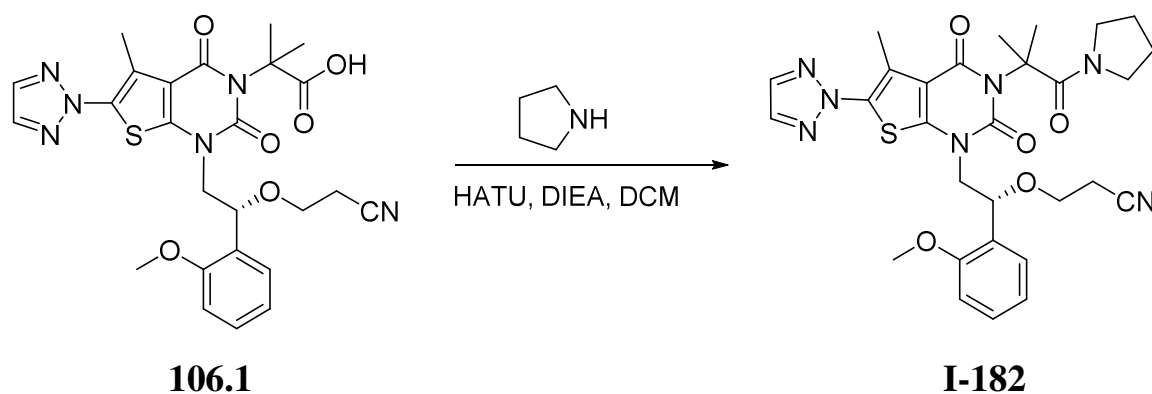
[00672] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **140,2** (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (36 mg, 0,61 mmol, 3,00 equiv), DIEA (60 mg, 0,47 mmol, 2,00 equiv), HATU (180 mg, 0,47 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 25°C. A mistura resultante foi lavada com 3x100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 80 mg (62%) de **I-180** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_7N]^+$ 486; RMN-¹H: RMN-¹H (400MHz, DMSO *ppm*): δ 1,00-1,01 (d, 6H), 1,63-1,64 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,97-4,01 (m, 1H), 5,30-5,34 (m, 1H), 5,82-5,83(d, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 144. Síntese de I-181



[00673] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **104.4** (250 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), DIEA (116,1 g, 898,33 mmol, 2,00 equiv), HATU (342,0 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv), pirrolidina (63,9 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3x30 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 227,1 mg (83%) de **I-181** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-NC_4H_8]^+$ 539 $[M+H]^+$ 610 $[M+Na]^+$ 632; RMN- 1H : (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,70-1,86 (d, 10H), 2,54-2,64 (m, 5H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,48-3,70 (m, 4H), 3,80 a 3,82 (s, 3H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,23-5,27 (t, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,82(s, 2H).

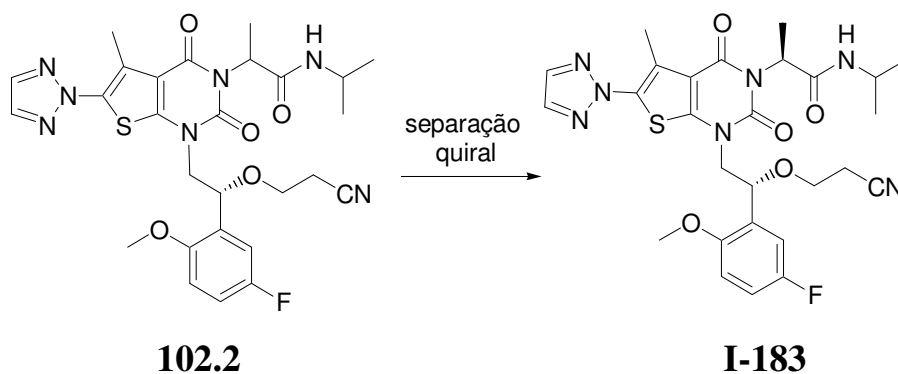
Exemplo 145. Síntese de I-182



[00674] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **106.1** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), pirrolidina

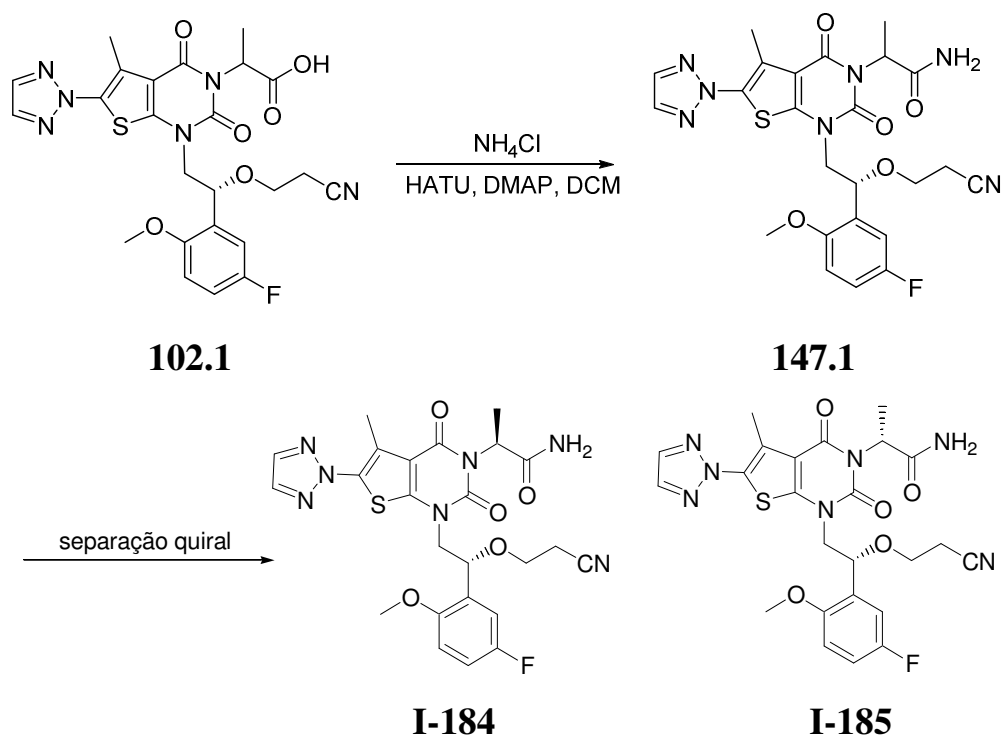
(29 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv), DIEA (52,85 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv), HATU (116,5 mg, 0,31 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com H₂O. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1/1). Isto resultou em 100 mg (91%) de **I-182** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4NH_8]^+$ 521; RMN-¹H: (300MHz, DMSO, ppm): δ 8,17 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,34 (m, 4H), 3,30-2,90 (m, 2H), 2,67-2,63 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,90-1,60 (m, 10H).

Exemplo 146. Isolamento de I-183



[00675] A mistura de isômeros **102.2** (250 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Fenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2 mm, 5 μ m; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 23 min, tempo de retenção: 16,262min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 86,6 mg (35%) de **I-183** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 584; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,06 (dd, 6H), 1,41-1,42 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,40-3,53 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,88-4,0 (m, 1H), 4,0 a 4,15 (m, 2H), 5,10-5,14 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 147. Síntese de I-184 e I-185

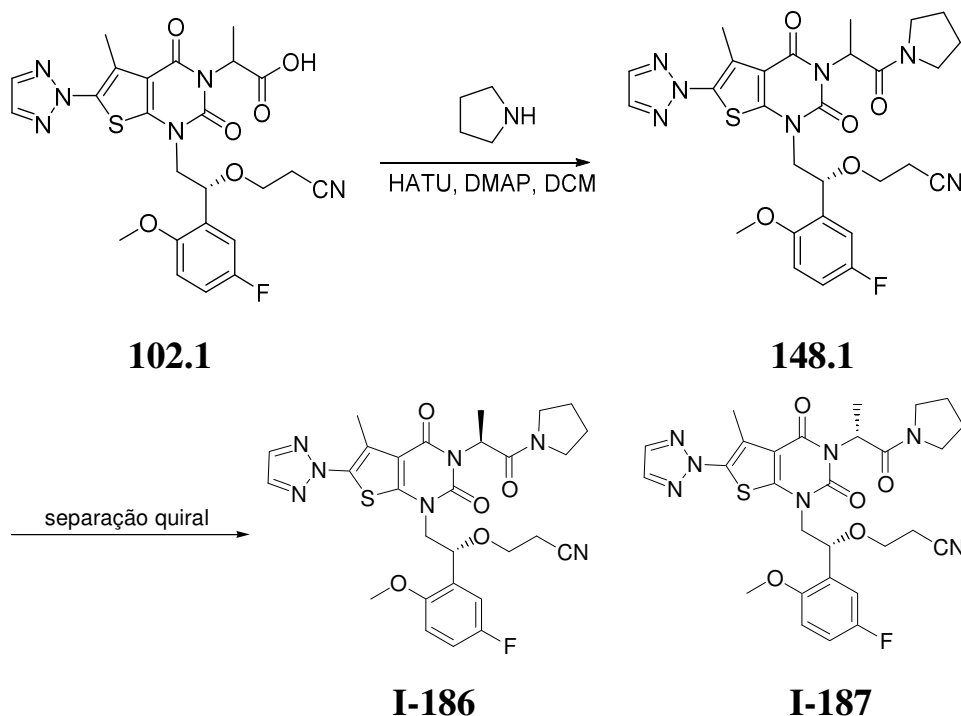


[00676] **Síntese de 147.1.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **102.1** (250 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), HATU (350,8 mg, 0,92 mmol, 2,00 equiv), DIEA (119,2 mg, 0,92 mmol, 2,00 equiv), cloreto de amônio (73,3 mg, 1,37 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 200 mg (80%) de **147.1** como um sólido branco.

[00677] **Isolamento de I-184 e I-185.** A mistura (200 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, "CHIRALPAK ID", Diâmetro interno 2,0cm x Comprimento 25cm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50,0% de etanol durante 30 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 69,2 mg (35%) de **I-184** (tempo de retenção: 22,708 min); e 88,9 mg (44%) de **I-185** (tempo de retenção 16,628 min) como sólidos brancos. **I-184**: CL-EM (ES, m/z): [M-

$\text{NH}_2]^+$ 525, $[\text{M}+\text{Na}]$ 564; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,43-1,45 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,61-2,67 (t, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08-4,12 (m, 2H), 5,14-5,18 (t, 1H), 5,24-5,29 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 8,18 (s, 2H); **I-185**: CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 525, $[\text{M}+\text{Na}]$ 564; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,41-1,43 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,65-2,69 (t, 2H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,17 (m, 2H), 5,15-5,19 (t, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 148. Síntese de I-186 e I-187

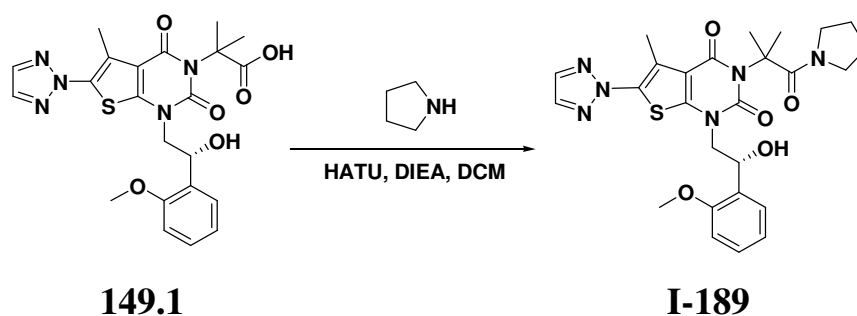


[00678] **Síntese de 148.1.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **102.1** (455 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), HATU (473,5 mg, 1,25 mmol, 1,50 equiv), DIEA (214,6 mg, 1,66 mmol, 2,00 equiv), pirrolidina (118 mg, 1,66 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de NaCl (aq.). A solução resultante foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em CCF preparativa com

diclorometano/metanol (35:1). Isto resultou em 250 mg (50%) de **148.1** como um sólido branco.

[00679] **Isolamento de I-186 e I-187.** A mistura **148.1** (250 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2 mm, 5µm; fase móvel, metanol (mantido 100,0% de metanol durante 20 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 92,7 mg (37%) de **I-186** (tempo de retenção: 13,383 min) e **I-187** (tempo de retenção: 8,166 min) como sólidos brancos. **I-186**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 596; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,36-1,38 (d, 3H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,68-1,88 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,64-2,67 (t, 2H), 2,79-2,86 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 3H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,08-4,15 (m, 2H), 5,14-5,17 (t, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 8,18 (s, 2H). **I-187**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 596; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,32-1,36 (d, 3H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,68-1,88 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,82-2,84 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 3H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 5,17-5,20 (t, 1H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

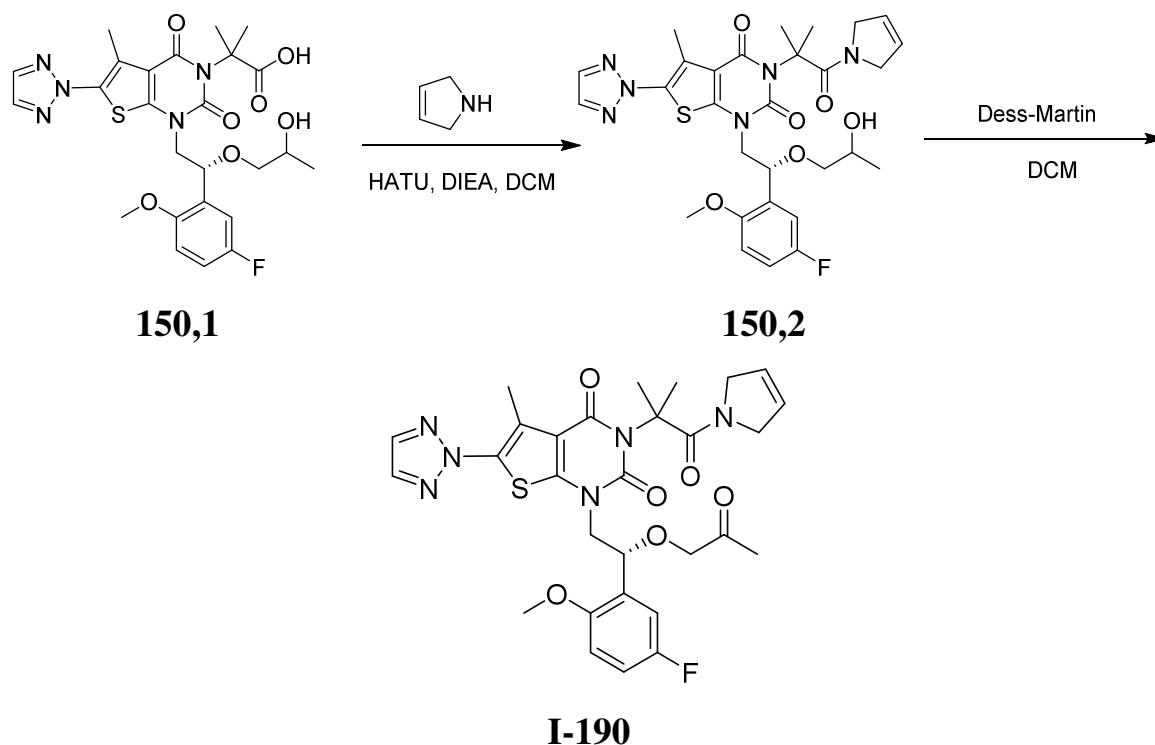
Exemplo 149. Síntese de I-189



[00680] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **149.1** (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), pirrolidina (58,4 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv), DIEA (106,37 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv), HATU (234,6 mg, 0,62 mmol,

1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, acetonitrila: NH₄HCO₃ (0,02 mol/L) 3/10 aumentando para acetonitrila: NH₄HCO₃ (0,02 mol/L) 7/10 durante 35 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 138,7 mg (63%) de **I-189** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₄H₈N]⁺ 468; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,64-1,72 (m, 10H), 2,49 (s, 3H), 3,01-3,04 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 2H), 5,33-5,35 (m, 1H), 5,69-5,71 (d, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 150. Síntese de I-190

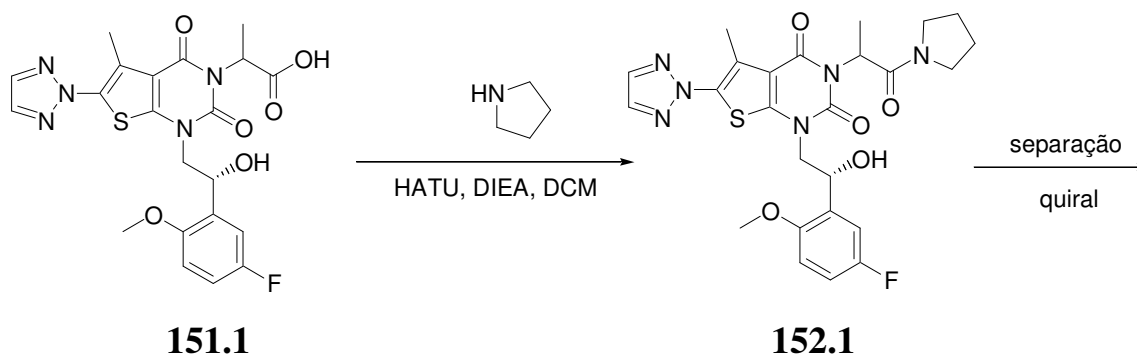


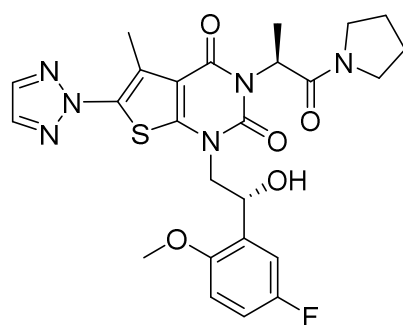
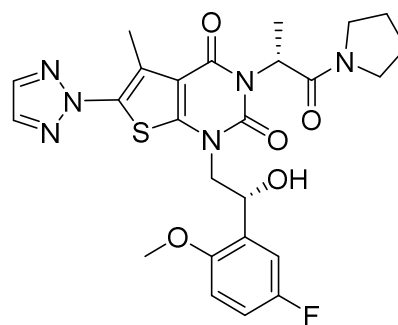
[00681] **Síntese de 150.2.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **150.1** (200 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), 2,5-di-hidro-

1H-pirrol (69 mg, 1,00 mmol, 2,80 equiv), DIEA (100 mg, 0,77 mmol, 2,00 equiv), HATU (203 mg, 0,53 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 160 mg (73%) de **150,2** como um sólido branco.

[00682] **Síntese de I-190.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **150,2** (160 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL), reagente de Dess-Martin (221,3 mg, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x10 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 10 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 109,6 mg (69%) de **I-190** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 542; RMN-¹H: (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 1,80-1,85 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,98-4,27 (m, 8H), 5,25-5,29 (m, 1H), 5,75-5,77 (m, 1H), 5,87-5,90 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,98 (s, 2H).

Exemplo 152. Síntese de I-193 e I-195



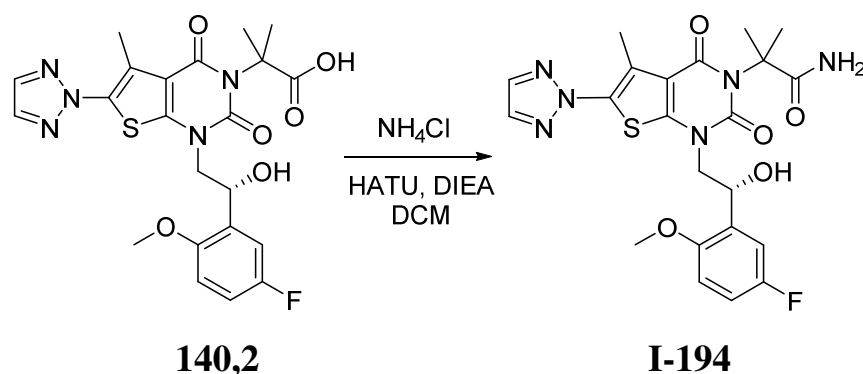
**I-193****I-195**

[00683] **Síntese de 152.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **151.1** (600 mg, 1,23 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (6 mL), pirrolidina (174 mg, 2,45 mmol, 2,00 equiv), DIEA (317 mg, 2,45 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (699,4 mg, 1,84 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 579 mg (87%) de **152.1** como um sólido branco.

[00684] **Isolamento de I-193 e I-195.** O produto bruto (579 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5 μm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 23 min, tempo de retenção: 14,3 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 168,4 mg (29%) de **I-193** (tempo de retenção 20,1 min) e 157,3 mg (27%) de **I-195** (tempo de retenção 14,3 min) como sólidos brancos. **I-193**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 543; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,35-1,37 (d, 3H), 1,62-1,77 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,78-2,82 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,01 a 4,04 (d, 2H), 5,29-5,38 (m, 2H), 5,86-5,88 (d, 1H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,22-7,26 (dd, 1H), 8,19 (s, 2H). **I-195**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 543; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,32-1,35 (d, 3H), 1,56-1,60 (m, 1H),

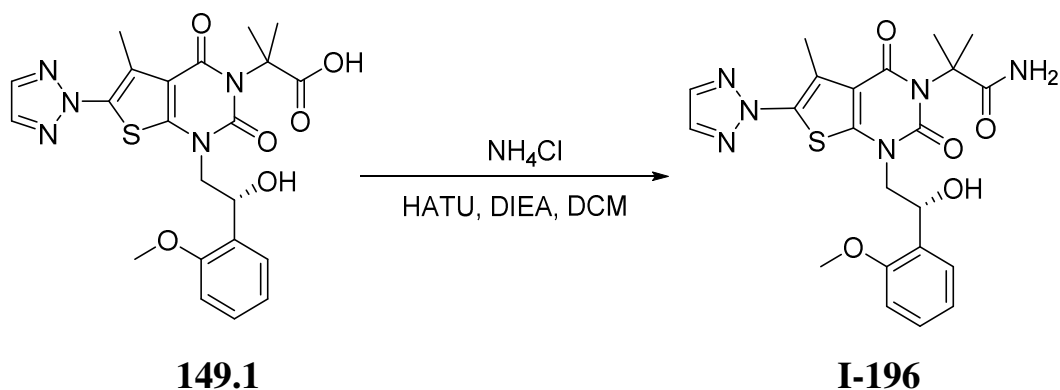
1,66-1,78 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,81 a 2,89 (m, 1H), 3,20 a 3,30 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,90 a 3,98 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 5,28-5,43 (m, 2H), 5,86-5,88 (d, 1H), 6,95-7,0 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 153. Síntese de I-194



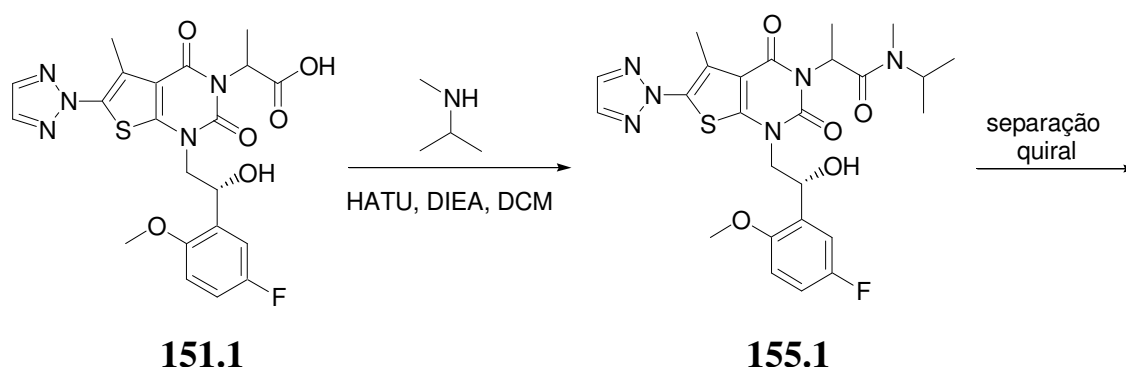
[00685] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **140,2** (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), cloridrato de amina (63,22 mg, 1,18 mmol, 3,00 equiv), DIEA (154,17 mg, 1,19 mmol, 3,00 equiv), HATU (302,37 mg, 0,80 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 133,7 mg (67%) de **I-194** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 486; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,65 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87-4,0 (m, 2H), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,83-5,85 (d, 1H), 6,72 (brs, 1H), 6,91-7,10 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

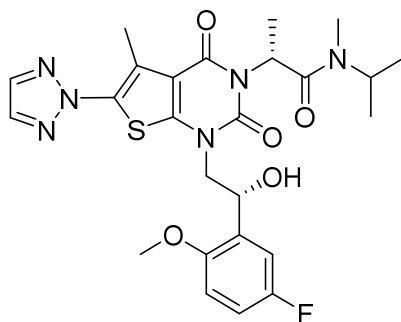
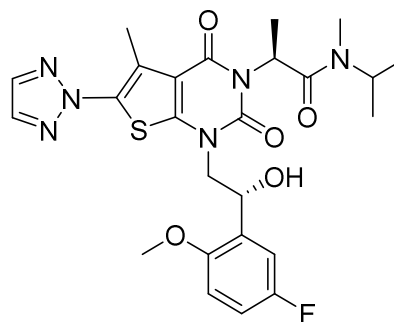
Exemplo 154. Síntese de I-196



[00686] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **149.1** (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), cloridrato de amina (33 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv), DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv), HATU (176 mg, 0,46 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 81,5 mg (54%) de **I-196** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-NH₂]⁺ 468; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,65 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 5,32-5,35 (m, 1H), 5,65-5,67 (d, 1H), 6,92-7,03 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 155. Síntese de I-197 e I-198



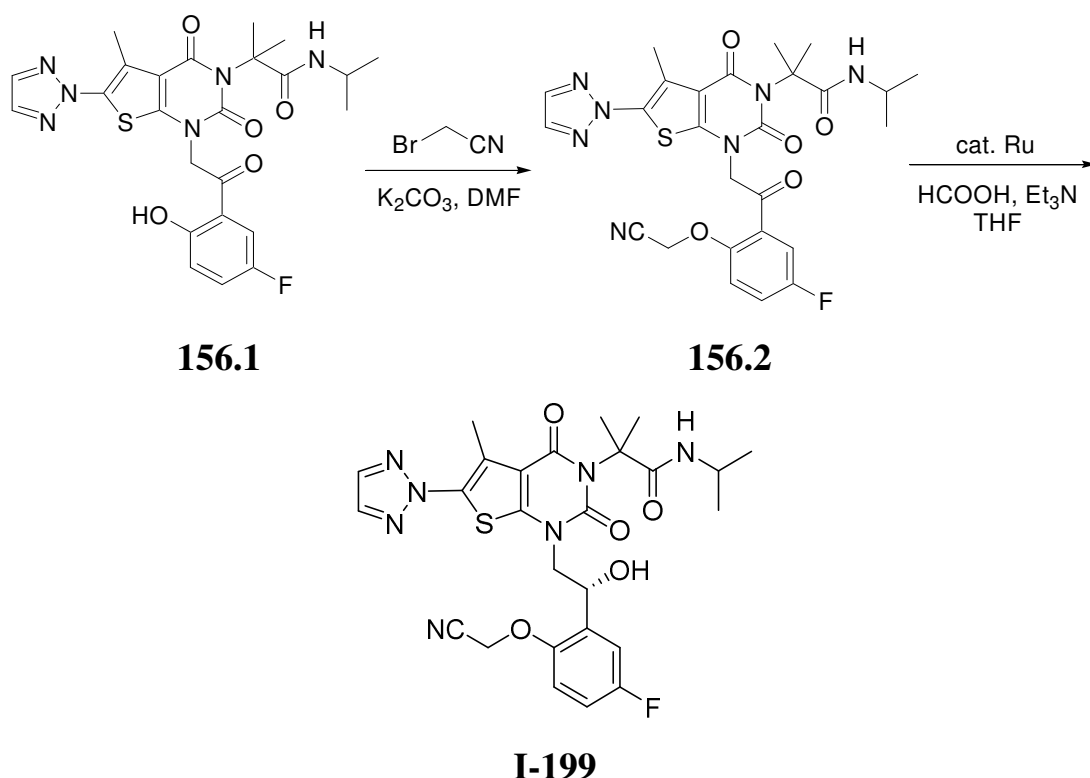
**I-197****I-198**

[00687] **Síntese de 155.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **151.1** (600 mg, 1,23 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (6 mL), metil(propan-2-il)amina (179 mg, 2,45 mmol, 2,00 equiv), DIEA (317 mg, 2,45 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (699,4 mg, 1,84 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 400 mg (60%) de **155.1** como um sólido branco.

[00688] **Isolamento de I-197 e I-198.** A mistura de isômeros (400 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-009): Coluna, “Fenomenex Lux 5μm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5μm; fase móvel, Fase móvel A: Hexano - HPLC, Fase móvel B: Etanol: MeOH 3:1 - HPLC (Gradiente: 50% de A para 50% de B durante 19 min, tempo de retenção: 8,19 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 118,3 mg (30%) de **I-197** (tempo de retenção 8,19 min) e 145,5 mg (36%) de **I-198** (tempo de retenção 19 min) como sólidos brancos. **I-197**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 545; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,82-1,09 (m, 6H), 1,33-1,35 (d, 3H), 2,49-2,50 (d, 2H), 2,58 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,94-4,10 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 5,29-5,52 (m, 2H),

5,85-5,87 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 8,19-8,20 (d, 2H). **I-198**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 545; RMN- ^1H : (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 0,89-0,91 (m, 1H), 1,06-1,18 (m, 5H), 1,47-1,51 (m, 3H), 2,62 (s, 5H), 2,76 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 3H), 4,12-4,21 (m, 2H), 4,70 a 4,75 (m, 1H), 5,44-5,54 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,96-7,97 (d, 2H).

Exemplo 156. Síntese de I-199

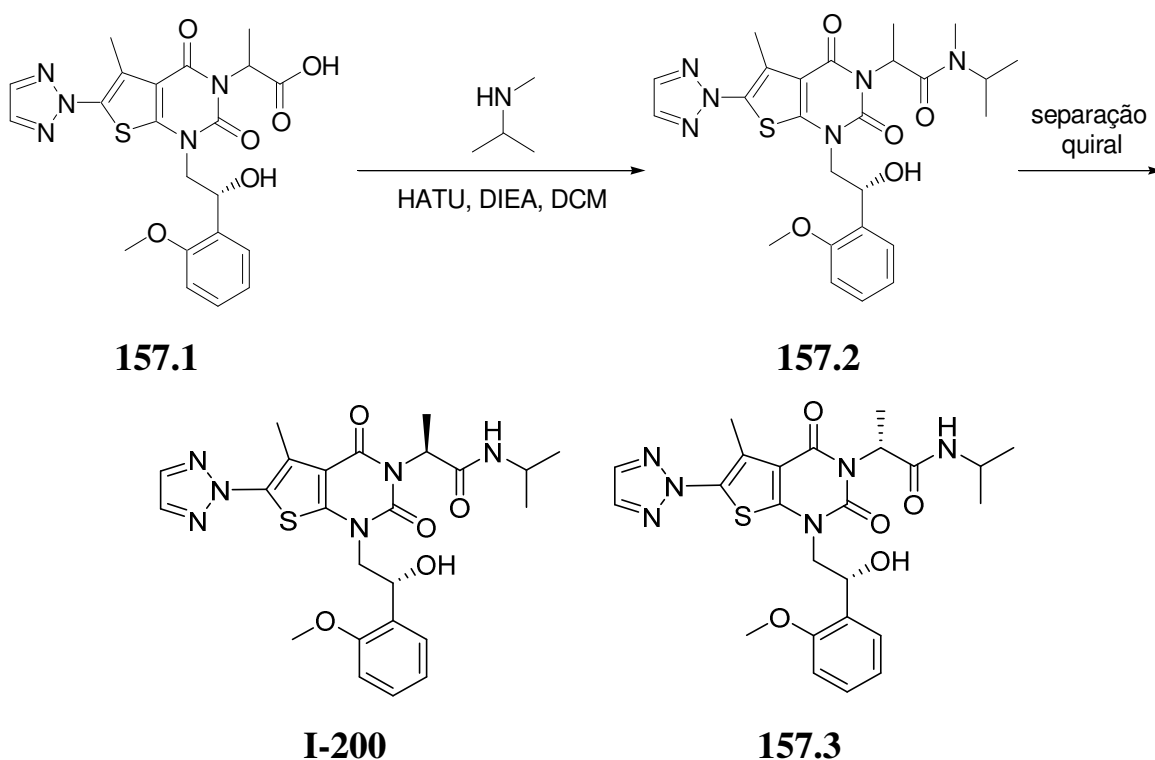


[00689] **Síntese de 156.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **156.1** (600 mg, 1,14 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potássio (470,7 mg, 3,41 mmol, 3,00 equiv), 2-bromoacetonitrila (408,5 mg, 3,41 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (50:1). Isto resultou em 400 mg (62%) de **156.2** como

um sólido amarelo claro.

[00690] **Síntese de I-199.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **156.2** (300 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (1 mL), trietilamina (1,6 mL), $\text{RuCl}[(\text{S,S})\text{-Ts-dpen}](\text{p-cimeno})$ (25 mg). Isto foi seguido pela adição de HCOOH (0,5 mL) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 120.9 mg (40%) de **I-199** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$ 511; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (d, 6H), 1,62-1,64 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,74-3,91 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 5,93-5,95 (d, 1H), 7,17-7,36 (m, 4H), 8,17 (s, 2H).

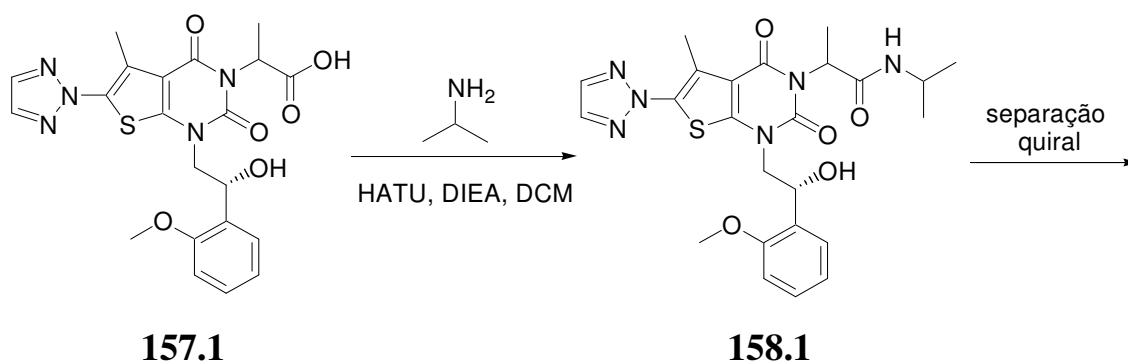
Exemplo 157. Síntese de I-200

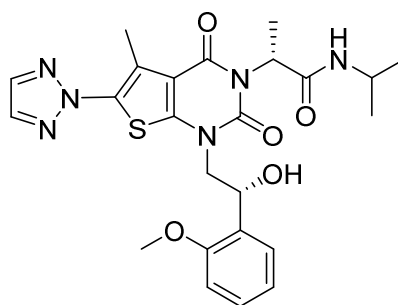


[00691] **Síntese de 157.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **157.1** (500 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), metil(propan-2-il)amina (73 mg, 2,12 mmol, 2,00 equiv), DIEA (274 mg, 2,12 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (605 mg, 1,59 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x25 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 450 mg (81%) de **157.2** como um sólido branco.

[00692] **Isolamento de I-200 e 157.3.** A mistura de isômeros (450 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5 µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 20 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 180,2 mg (40%) de **I-200** (tempo de retenção: 13,7 min) e, também, seu diastereômero **157.3** como sólidos brancos. **I-200**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 527; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,80-1,09(m, 6H), 1,35-1,37 (m, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,57-2,61 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,90 a 4,12 (m, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 5,33-5,51 (m, 2H), 5,64-5,71 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,25-7,30 (t, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 8,20 (s, 2H).

Exemplo 158. Síntese de I-201

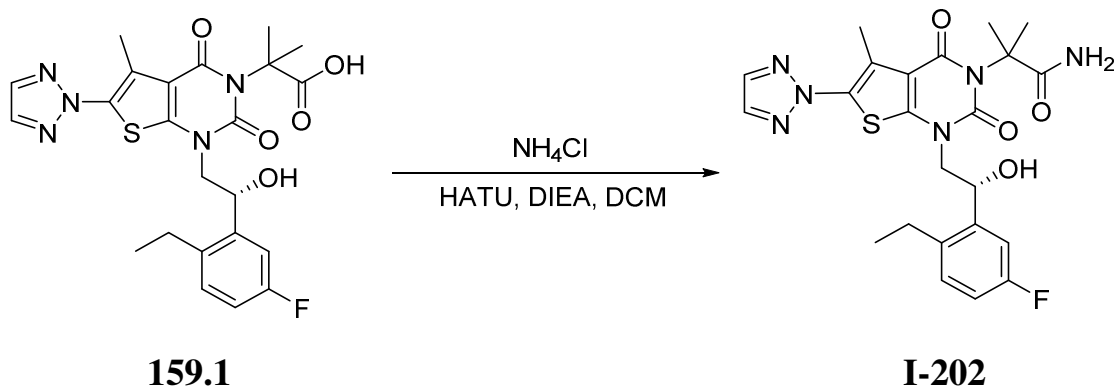


**I-201**

[00693] **Síntese de 158.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **157.1** (500 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (125 mg, 2,11 mmol, 2,00 equiv), DIEA (274 mg, 2,12 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (605 mg, 1,59 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 474 mg (87%) de **158.1** como um sólido branco.

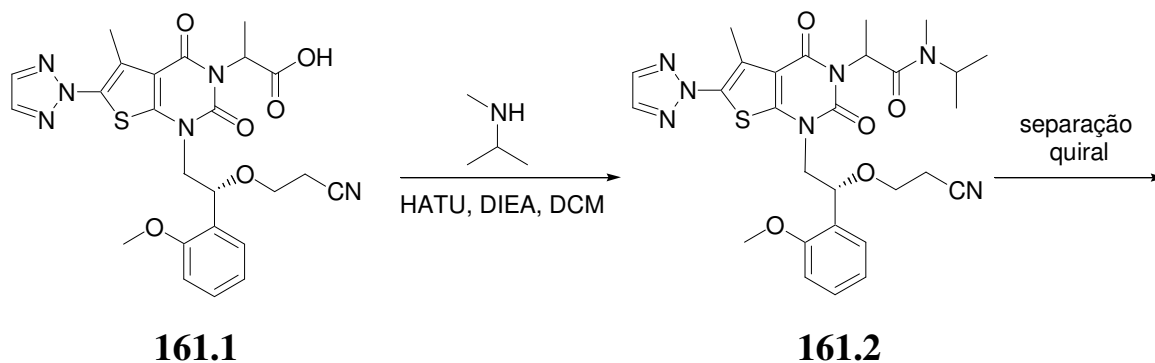
[00694] **Isolamento de I-201.** A mistura **158.1** (474 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Chiralpak IB” 4,6mm x 250mm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de DEA) e etanol (mantido 50% de etanol durante 20 min, tempo de retenção: 0,9 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 179,3 mg (38%) de **I-201** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 513; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,04 (dd, 6H), 1,40-1,42 (d, 3H), 2,58-2,61 (d, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,88-3,99 (m, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,64-5,66 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 8,19 (s, 2H).

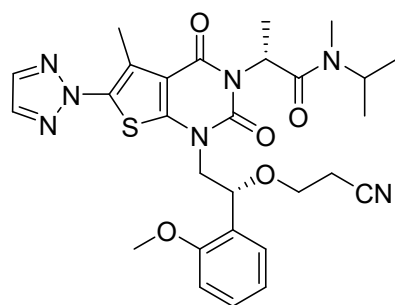
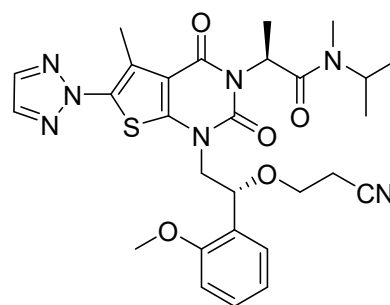
Exemplo 159. Síntese de I-202



[00695] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **159.1** (150 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), cloridrato de amina (47,61 mg, 0,89 mmol, 3,00 equiv), DIEA (116,10 mg, 0,90 mmol, 3,00 equiv), HATU (227,68 mg, 0,60 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 119,2 mg (80%) de **I-202** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 484; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,16-1,21 (t, 3H), 1,69 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 5,92-5,93 (d, 1H), 6,76 (brs, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 161. Síntese de I-205 e I-206



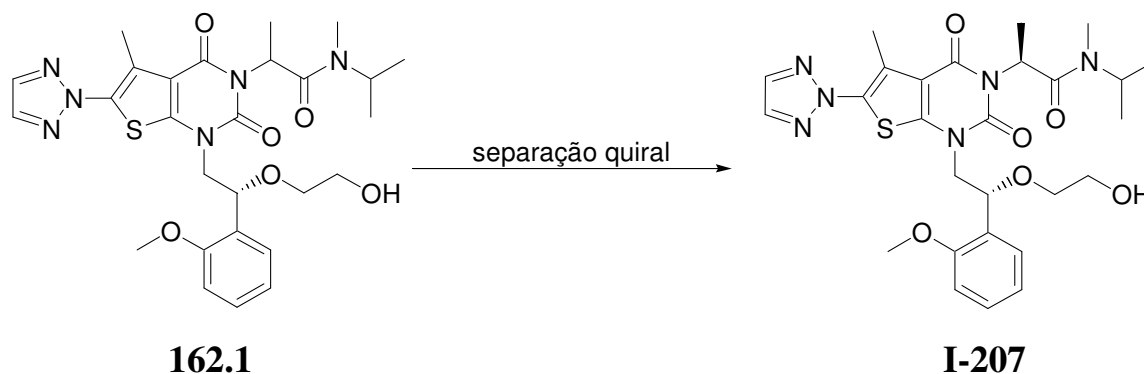
**I-205****I-206**

[00696] **Síntese de 161.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **161.1** (550 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5,5 mL), metil(propan-2-il)amina (153,5 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv), DIEA (271 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv), HATU (798 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 460 mg (76%) de **161.2** como um sólido branco.

[00697] **Isolamento de I-205 e I-206.** O produto bruto (460 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Repaired Chiral-IA”, 21,2mm x 250 mm, 5μm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 9 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 164 mg (36%) de **I-205** (tempo de retenção: 3,9 min) e 146 mg (32%) de **I-206** (tempo de retenção 7,4 min) como um sólido branco. **I-205**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 580; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,82-1,20 (m, 6H), 1,31-1,42 (m, 3H), 2,52-2,58 (m, 8H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,61 a 4,62 (m, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 5,40 a 5,51 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 8,18 (s, 2H). **I-206**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺580; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,79-0,81 (m, 1H), 0,94-1,07 (m, 5H), 1,31-1,42 (m, 3H), 2,52-2,56

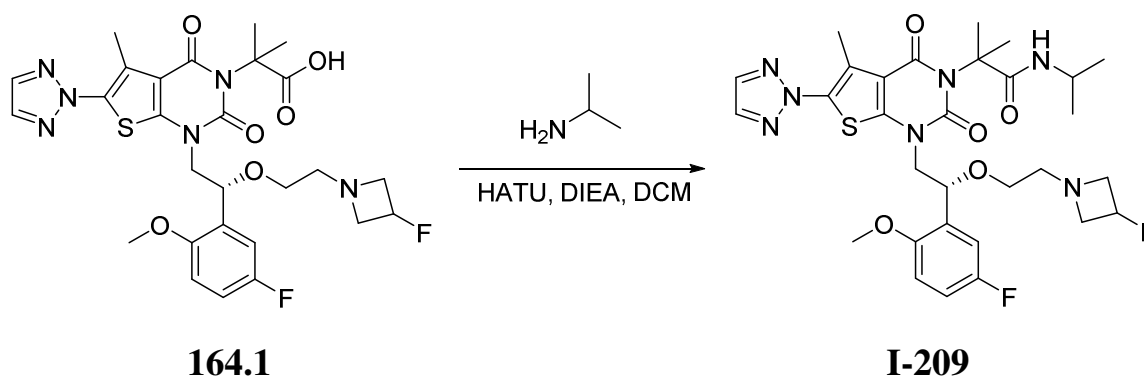
(m, 8H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,06-4,19 (m, 2H), 4,51 a 4,60 (m, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 5,37-5,51 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 162. Isolamento de I-207



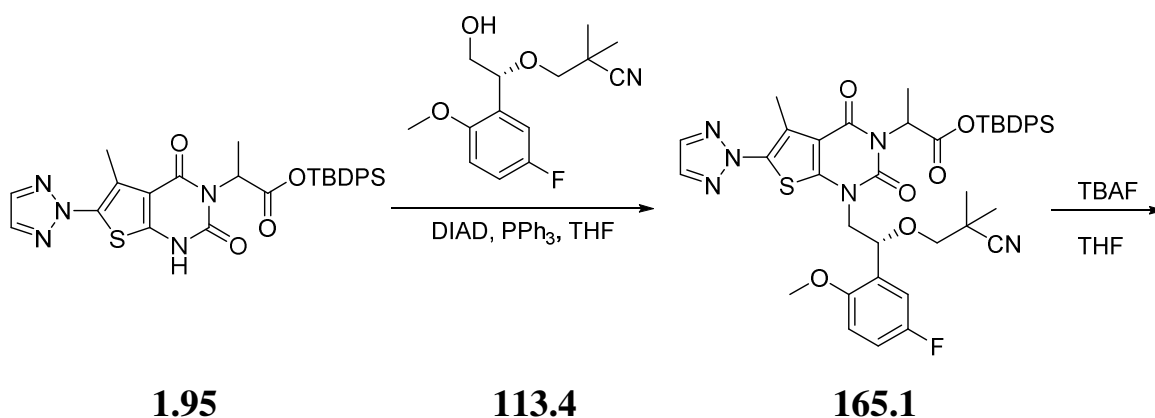
[00698] Mistura **162.1** (250 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Repaired IA”, 21,2mm x 150mm, 5 μ m; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 11 min, tempo de retenção: 7,6 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 92,9 mg (37%) de **I-207** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 571; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,80-0,82 (m, 1H), 0,94-0,96 (m, 2H), 1,0-1,02 (m, 2H), 1,08-1,10 (m, 1H), 1,32-1,35 (d, 3H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 4H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07-4,09 (d, 2H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 5,34-5,52 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,41-7,44(d, 1H), 8,19(s, 2H). Diastereômero **162.2** foi também isolado.

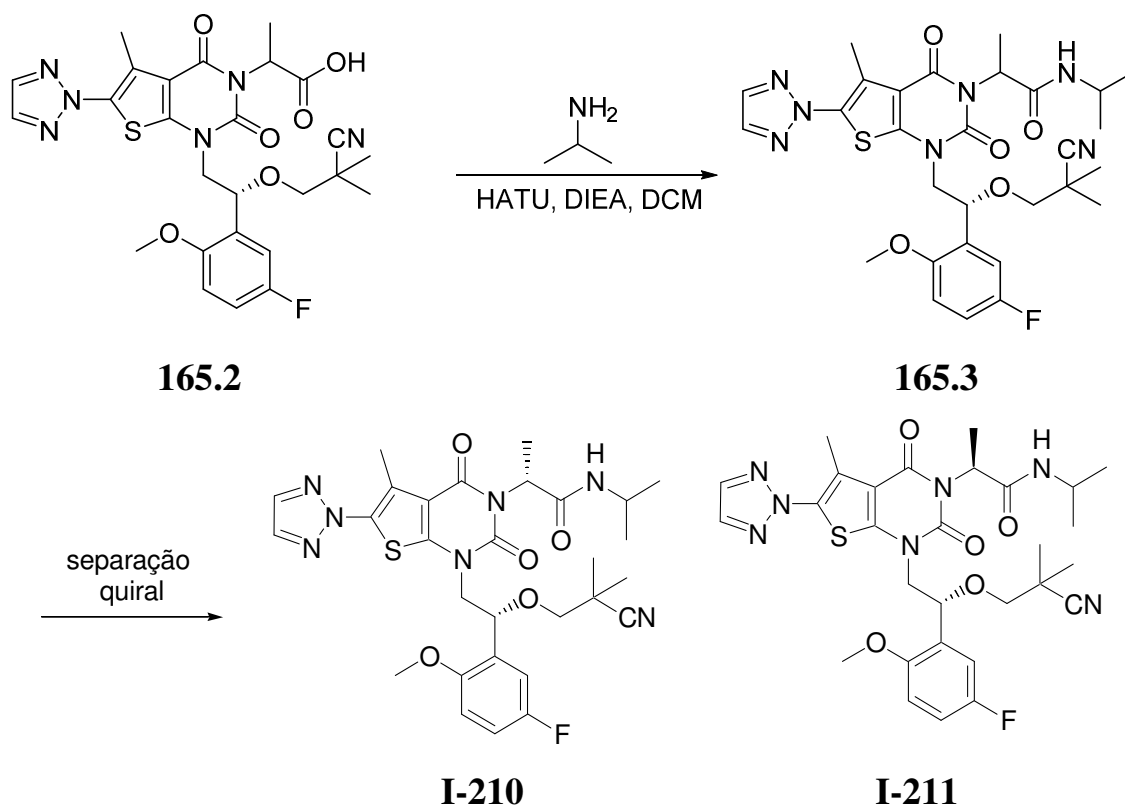
Exemplo 164. Síntese de I-209



[00699] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **164.1** (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv; preparado pelo deslocamento do mesilato correspondente com 3-fluoroazetidina), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (29 mg, 0,49 mmol, 3,00 equiv), DIEA (64 mg, 0,50 mmol, 3,00 equiv), HATU (126 mg, 0,33 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x3 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10% até 70,0% durante 30 min, até 100,0% durante 5 min, abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 70,3 mg (66%) de **I-209** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 646; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,03 (t, 6H), 1,62-1,65 (d, 6H), 2,42-2,46 (m, 3H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,97-2,99 (m, 1H), 3,01-3,04 (m, 1H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 4,95-5,12 (m, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 165. Síntese de I-210 e I-211





[00700] **Síntese de 165.1.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **1.95** (2 g, 3,57 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), **113.4** (1,14 g, 4,26 mmol, 1,20 equiv) e DIAD (1,08 g, 5,34 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,87 g, 7,13 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 4 g (bruto) de **165.1** como um sólido branco.

[00701] **Síntese de 165.2.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **165.1** (4 g, 4,94 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), TBAF (4,67 g, 17,86 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna

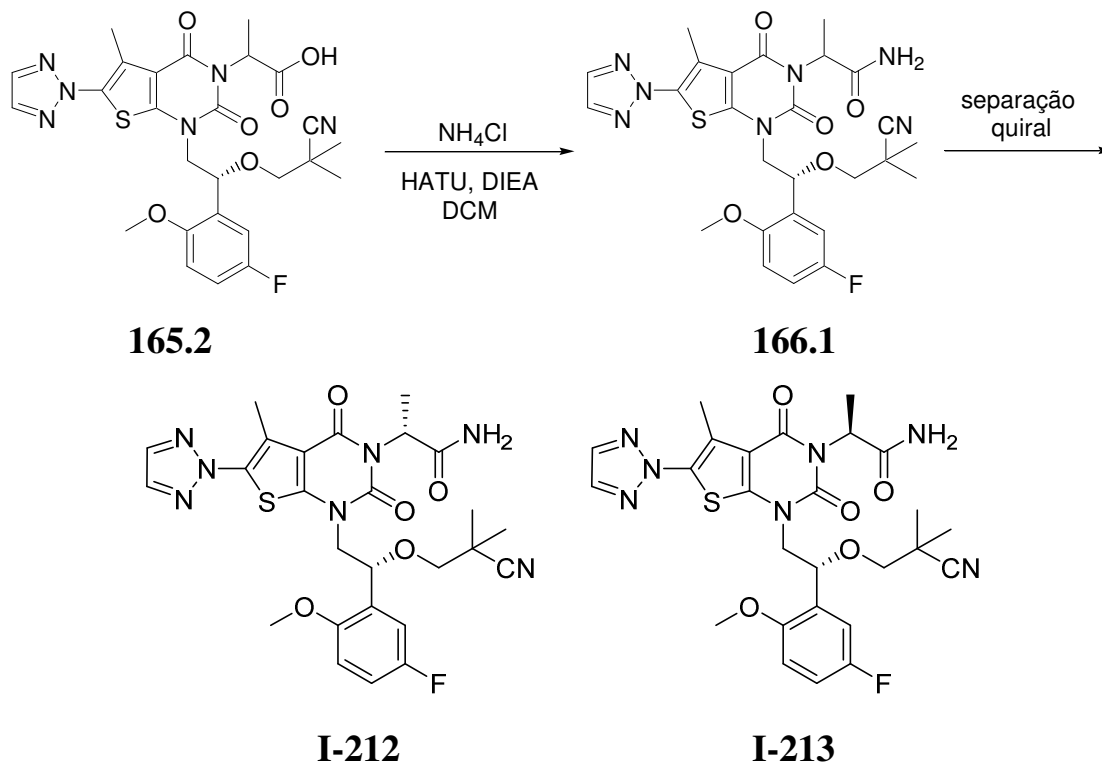
de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). Isto resultou em 2,6 g (92%) de **165.2** como um sólido branco.

[00702] **Síntese de 165.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **165.2** (1,3 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (13 mL), propan-2-amina (268,7 mg, 4,55 mmol, 2,00 equiv), DIEA (587,4 mg, 4,55 mmol, 2,00 equiv), HATU (1,3 g, 3,42 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x150 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 45 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 400 mg (29%) de **165.3** como um sólido branco.

[00703] **Isolamento de I-210 e I-211.** A mistura **165.3** (400 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5 µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 19 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 144,4 mg (36%) de **I-210** (tempo de retenção 12,4 min) e 125,8 mg (31%) de **I-211** (tempo de retenção 15,3 min) como sólidos brancos. **I-210**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 612; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,96-0,99 (d, 3H), 1,03-1,05 (d, 3H), 1,15-1,18 (d, 6H), 1,40-1,43 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 1H), 4,10 a 4,12 (m, 2H), 5,19-5,22 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 8,18 (s, 2H); **I-211**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 612; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,06 (dd, 6H), 1,14-1,17 (d, 6H), 1,41-1,44 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,81 (s,

3H), 3,86-3,97 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 5,16-5,29 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,39-7,42 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

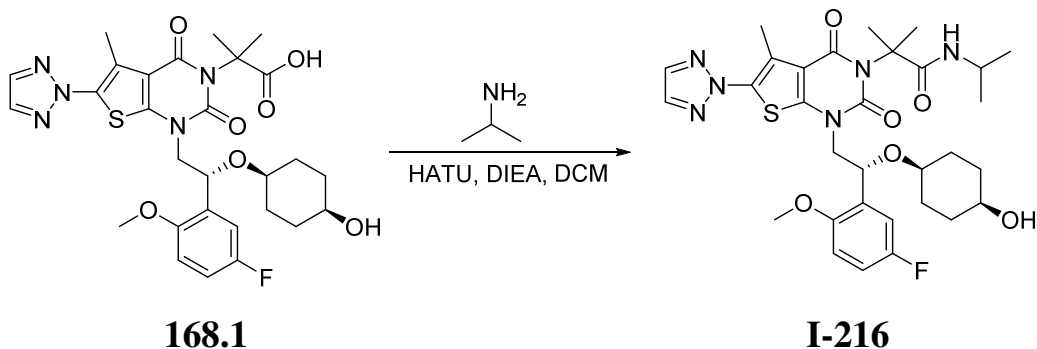
Exemplo 166. Síntese de I-212 e I-213



[00704] **Síntese de 166.1.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 165,2 (1,3 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (13 mL), cloreto de amônio (241,3 mg, 4,51 mmol, 2,00 equiv), DIEA (587,4 mg, 4,55 mmol, 2,00 equiv), HATU (1,3 g, 3,42 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, gel de sílica; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 45 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 370 mg (29%) de **166.1** como um sólido branco.

[00705] **Isolamento de I-212 e I-213.** A mistura **166.1** (370 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “CHIRALPAK-AD-H-SL002”, 20mm x 250mm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 20 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 113,9 mg (31%) de **I-212** (tempo de retenção: 8,5 min) e 114,2 mg (31%) de **I-213** como sólidos brancos. **I-212**: CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 553; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,15-1,18 (d, 6H), 1,42-1,45 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,23-3,26 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,11-4,21 (m, 2H), 5,18-5,30 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 8,18 (s, 2H); **I-213**: CL-EM (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 553; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,14-1,17 (d, 6H), 1,44-1,46 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,17-5,22 (t, 1H), 5,25-5,33 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

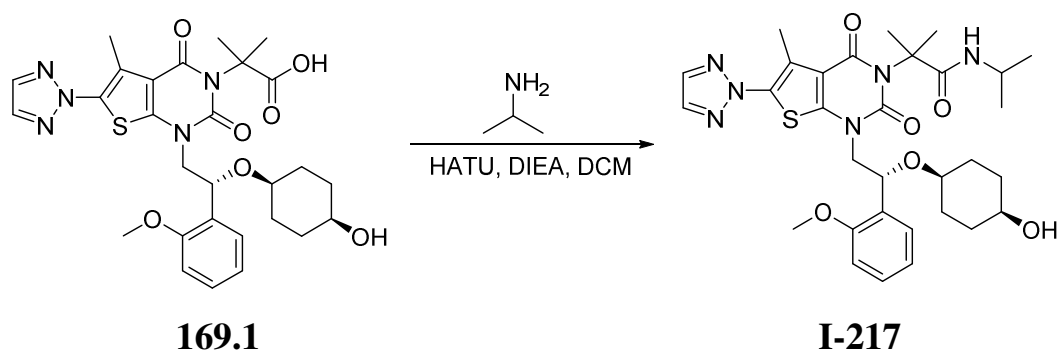
Exemplo 168. Síntese de I-216



[00706] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **168.1** (342 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (8 mL), propan-2-amina (67,15 mg, 1,14 mmol, 2,00 equiv), DIEA (147,10 mg, 1,14 mmol, 2,00 equiv), HATU (324,56 mg, 0,85 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com

diclorometano/metanol (25:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e ACN (ACN 10% até 60,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254nm. Isto resultou em 261,1 mg (71%) de **I-216** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (dd, 6H), 1,24-1,33 (m, 6H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,62-1,66 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,20-3,22 (m, 1H), 3,41 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,82-4,01 (m, 3H), 4,33-4,34 (d, 1H), 5,20-5,23 (t, 1H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

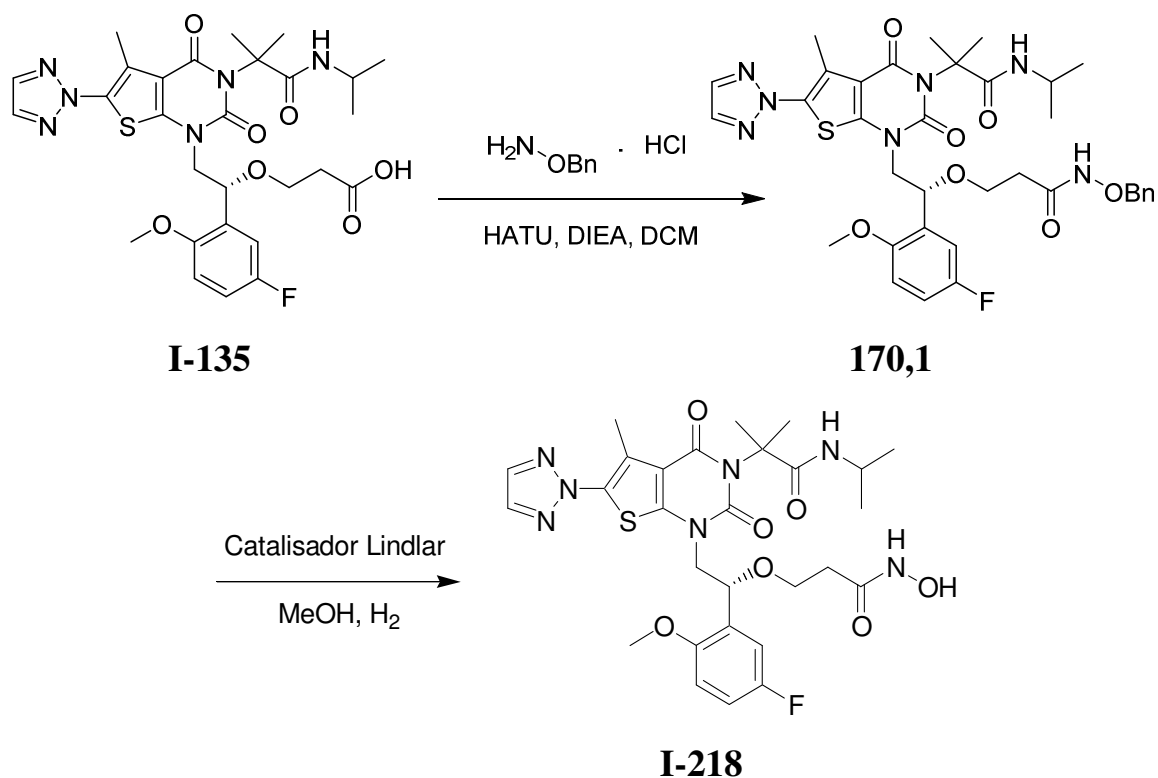
Exemplo 169. Síntese de I-217



[00707] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **169.1** (48 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (1 mL), propan-2-amina (9,7 mg, 0,16 mmol, 2,00 equiv), DIEA (21,24 mg, 0,16 mmol, 2,00 equiv), HATU (37,54 mg, 0,10 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0% até 85,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em

30,7 mg (60%) de **I-217** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 625; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,04 (dd, 6H), 1,23-1,31 (m, 6H), 1,53-1,54 (m, 2H), 1,62-1,67 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,16-3,18 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,0-4,09 (m, 1H), 4,29-4,30 (d, 1H), 5,22-5,26 (t, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 170. Síntese de I-218

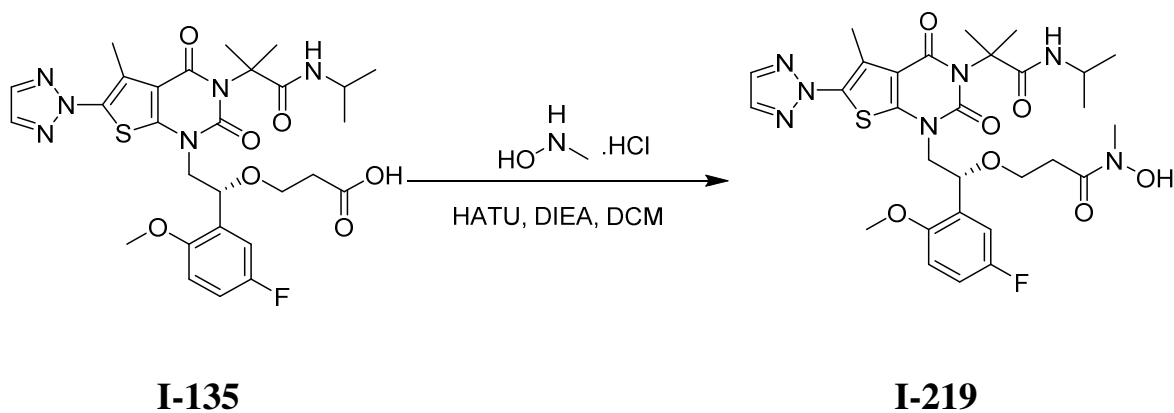


[00708] **Síntese de 170.1.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-135** (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (1 mL), cloridrato de O-benzil-hidroxilamina (31 mg, 0,19 mmol, 3,00 equiv), DIEA (50 mg, 0,39 mmol, 6,00 equiv), HATU (37 mg, 0,10 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x5 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 35 mg (69%)

de **170.1** como um sólido branco.

[00709] **Síntese de I-218.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **170.1** (35 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv), metanol (1 mL), catalisador Lindlar (6 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 28,5 mg (93%) de **I-218** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 632; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,04 (t, 6H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,16-2,20 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 2H), 5,06-5,09 (t, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,33-7,36 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,65-8,66 (d, 2H), 10,36-10,37 (d, 2H).

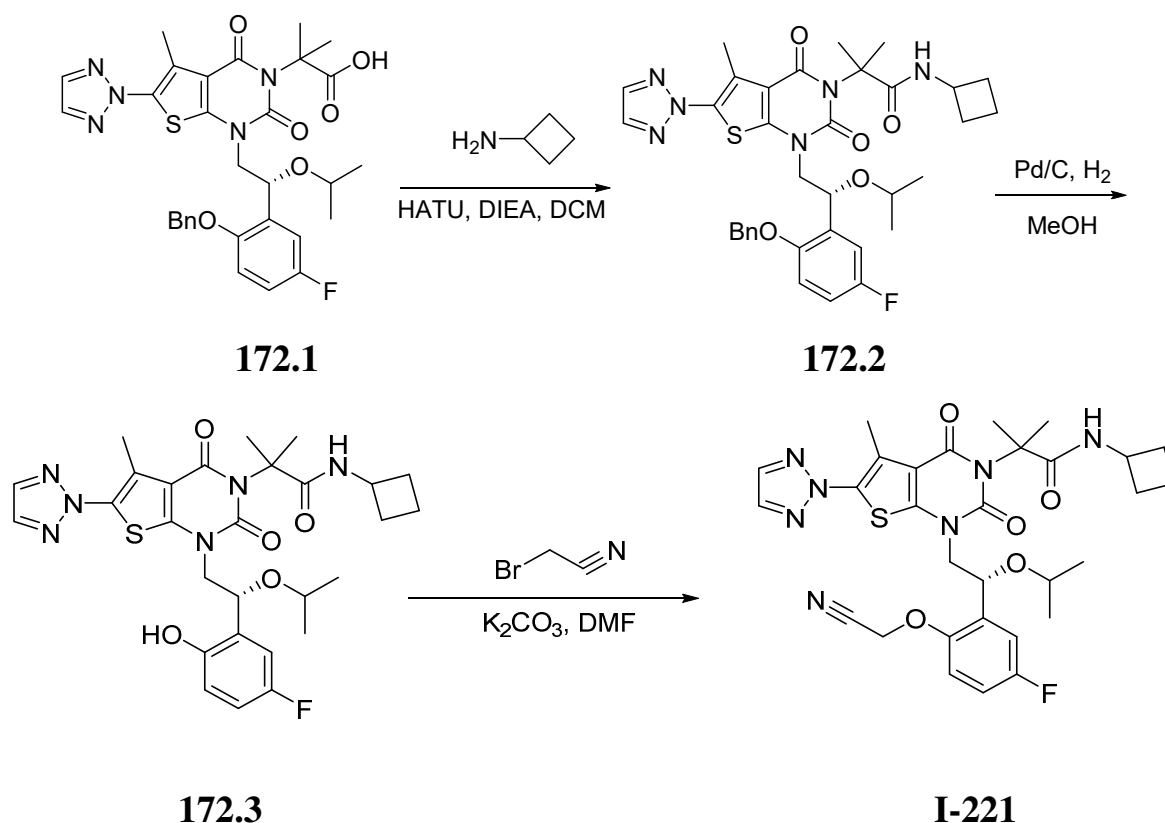
Exemplo 171. Síntese de I-219



[00710] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-135** (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (1 mL), cloridrato de N-metil-hidroxilamina (16,3 mg, 0,20 mmol, 3,00 equiv), DIEA (41,8 mg, 0,32 mmol, 5,00 equiv), HATU (49,3 mg, 0,13 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 5 mL de DCM. A mistura resultante foi lavada com 2x5 mL de H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). O produto bruto foi purificado

por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0% até 70,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 13,0 mg (31%) de **I-219** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 646; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,04 (dd, 6H), 1,61-1,66 (d, 6H), 2,52-2,58 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 1H), 5,08-5,12 (t, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 9,72 (s, 1H).

Exemplo 172. Síntese de I-221



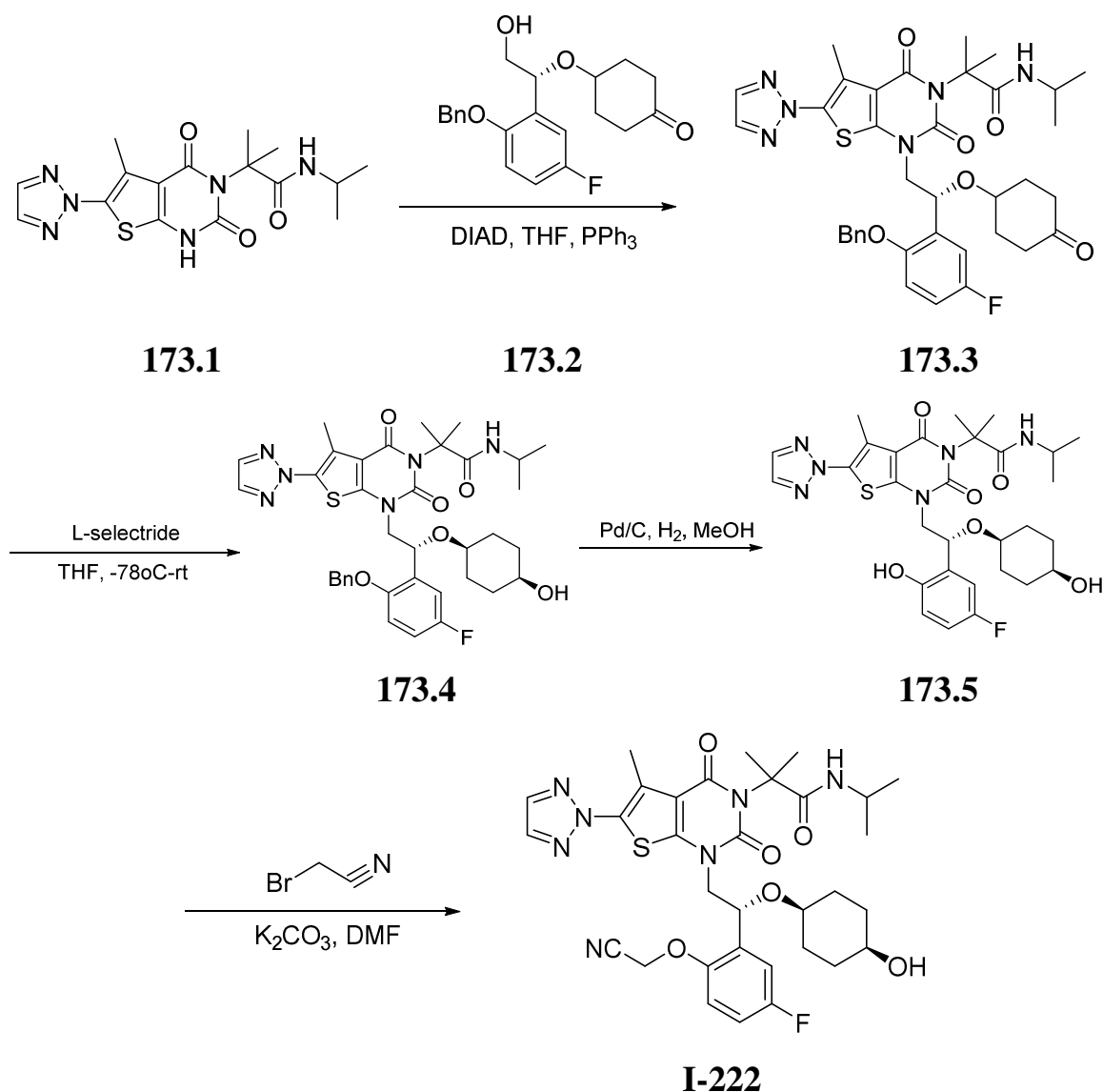
[00711] **Síntese de 172.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **172.1** (500 mg, 0,80 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), ciclobutanamina (228 mg, 3,21 mmol, 4,00 equiv), DIEA (207,5 mg, 1,61 mmol, 2,00 equiv), HATU (611 mg, 1,61 mmol, 2,00 equiv). A solução

resultante foi agitada durante 12h at 20°C. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de NaCl (aq.). A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 280 mg (52%) de **172.2** como um sólido branco.

[00712] **Síntese de 172.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **172.2** (280 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), metanol (9 mL), Pd/C (60 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 153 mg (bruto) de **172.3** como um sólido branco.

[00713] **Síntese de I-221.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **172.3** (153 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (4 mL), carbonato de potássio (108 mg, 0,78 mmol, 3,00 equiv), 2-bromoacetonitrila (95 mg, 0,79 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3h a 45°C. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (60:1). Isto resultou em 135 mg (83%) de **I-221** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 646; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,96-0,98 (d, 6H), 1,63-1,65 (m, 8H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 2H), 5,10-5,18 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,64-7,67 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 173. Síntese de I-222



[00714] **Síntese de 173.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **173.1** (2 g, 5,31 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), **173.2** (2,284 g, 6,37 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,612 g, 7,97 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (2,788 g, 10,63 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 532 mg (14%) de **173.3** como um sólido branco.

[00715] **Síntese de 173.4.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL,

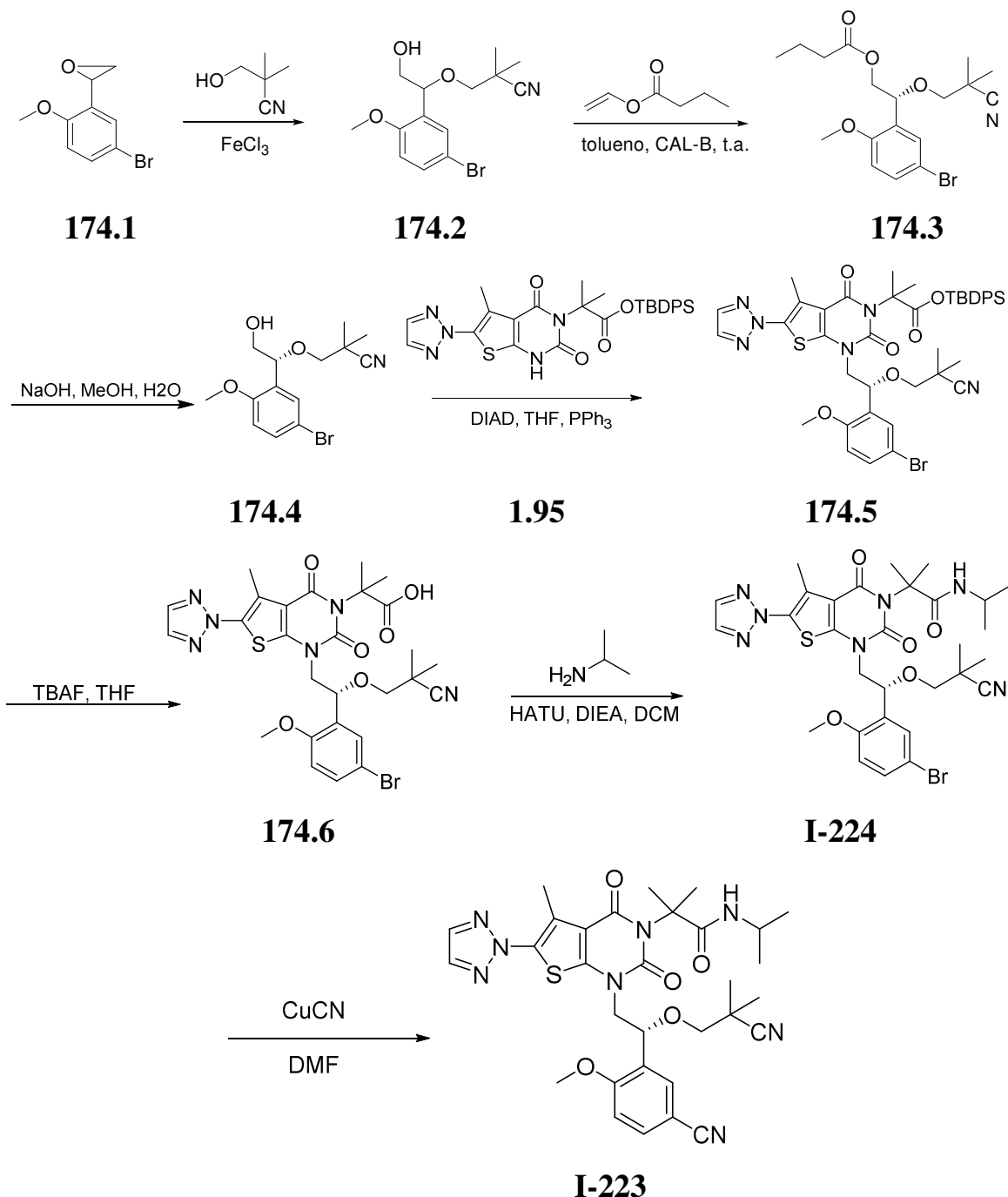
purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **173.3** (532 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL). Isto foi seguido pela adição de L-selectride® (2,22 mL, 2,22 mmol, 3,00 equiv, 1 M) por gotejamento com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada durante 1h a -78°C. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 510 mg (96%) de **173.4** como um sólido branco.

[00716] **Síntese de 173.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **173.4** (510 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), Pd/C (200 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 393 mg (bruto) de **173.5** como um sólido branco.

[00717] **Síntese de I-222.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **173.5** (393 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL), carbonato de potássio (173,9 mg, 1,26 mmol, 2,00 equiv), 2-bromoacetonitrila (149,9 mg, 1,25 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 15:85 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 35 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 271,5 mg (65%) de **I-222** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 609; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,03 (dd, 6H), 1,27-1,31 (m, 6H), 1,51-1,54 (m, 2H),

1,61-1,67 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,22-3,24 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,29-4,30 (d, 1H), 5,19-5,25 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 4H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 174. Síntese de I-223 e I-224



[00718] **Síntese de 174.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrila (10,4 g, 104,91 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de FeCl₃ (566,5 mg, 3,49 mmol, 0,10

equiv) em porções. A mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **174.1** (8 g, 34,92 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 200 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3x200 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:8). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 35 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 7,1 g (62%) de **174.2** como óleo amarelo.

[00719] **Síntese de 174.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 200 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **174.2** (7,1 g, 21,63 mmol, 1,00 equiv), tolueno (70 mL), butanoato de etenila (1,23 g, 10,78 mmol, 0,50 equiv), CAL-B (106,5 mg). A solução resultante foi agitada durante 7h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:40). Isto resultou em 1,57 g (18%) de **174.3** como óleo incolor.

[00720] **Síntese de 174.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, foram adicionados **174.3** (1,57 g, 3,94 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL). Isto foi seguido pela adição de uma solução de hidróxido de sódio (236,5 mg, 5,91 mmol, 1,50 equiv) em água (3 mL) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. O valor do pH da solução foi ajustado para 7 com ácido acético. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou

em 1,18 g (91%) de **174.4** como óleo incolor.

[00721] **Síntese de 174.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **1.95** (2,1 g, 3,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), **174.4** (1,2 g, 3,66 mmol, 1,00 equiv), DIAD (1,11 g, 5,49 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,73 g, 6,60 mmol, 1,80 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 3,23 g (bruto) de **174.5** como um sólido branco.

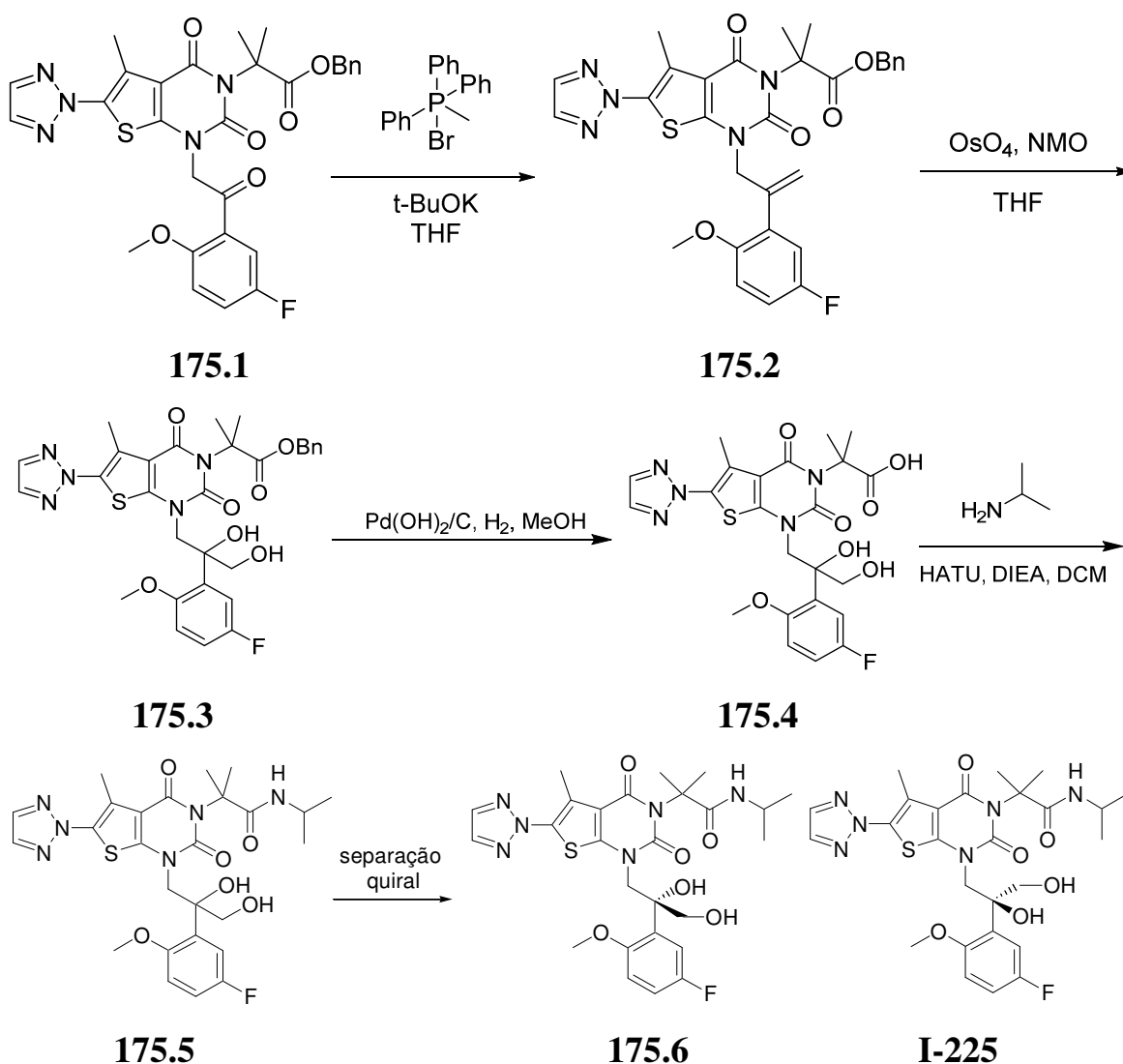
[00722] **Síntese de 174.6.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **174.5** (3,23 g, 3,65 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 mL), TBAF (3,46 g, 10,98 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água com 0,1% de HOAc e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 60,0% durante 35 min, até 100% durante 5 min, abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 1,8 g (76%) de **174.6** como um sólido branco.

[00723] **Síntese de I-224.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **174.6** (1,8 g, 2,79 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (18 mL), propan-2-amina (330 mg, 5,58 mmol, 2,00 equiv), DIEA (720 mg, 5,57 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (1,27 g, 3,34 mmol, 1,20 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à

temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (80:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 80,0% durante 45 min, até 100% durante 5 min, abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 810 mg (42%) de **I-224** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 708; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,00 (d, 6H), 1,16-1,18 (d, 6H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 2H), 5,15-5,19 (t, 1H), 7,0-7,03 (d, 1H), 7,14-7,17 (d, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

[00724] **Síntese de I-223.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-224** (150 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (4 mL), CuCN (31,3 mg, 1,60 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 140°C. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com Hexano/EA (1:1). Isto resultou em 90,5 mg (65%) de **I-223** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 633; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,00 (dd, 6H), 1,16-1,18 (dd, 6H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,23-3,26 (d, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,07-4,09 (m, 2H), 5,18-5,22 (t, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 175. Síntese de I-225



[00725] **Síntese de 175.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados bromo(metil)trifenil-5-fosphane (1,81 g, 5,07 mmol, 3,00 equiv), $t\text{-BuOK}$ (571,2 mg, 5,09 mmol, 3,00 equiv) e tetra-hidrofurano (10 mL) a 0°C . A mistura foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **175.1** (1 g, 1,69 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 40°C . A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:4). Isto resultou em 770 mg (77%) de **175.2** como um sólido branco.

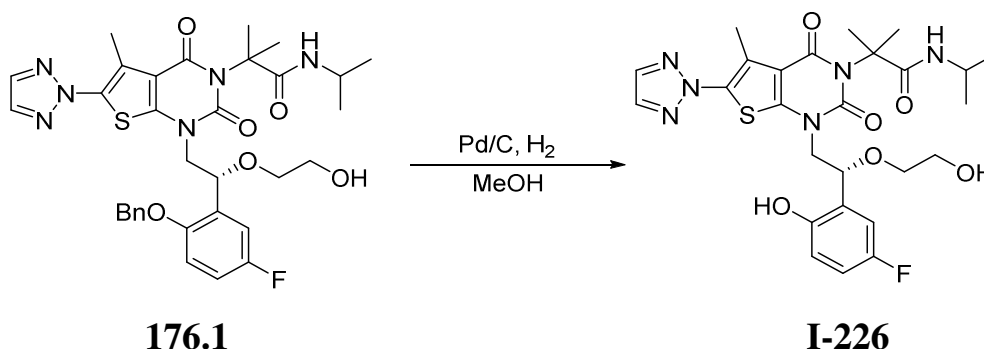
[00726] **Síntese de 175.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **175.2** (770 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (8 mL), NMO (458,4 mg, 3,91 mmol, 3,00 equiv), OsO₄ (16,7 mg, 0,05 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 dias a 45°C. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (100:1). Isto resultou em 610 mg (75%) de **175.3** como um sólido amarelo.

[00727] **Síntese de 175.4.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **175.3** (610 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), Pd(OH)₂/C (120 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 520 mg (bruto) de **175.4** como um sólido branco.

[00728] **Síntese de 175.5.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **175.4** (260 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (4 mL), propan-2-amina (57,6 mg, 0,97 mmol, 2,00 equiv), DIEA (125,6 mg, 0,97 mmol, 2,00 equiv), HATU (277,5 mg, 0,73 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20,0% até 70,0% durante 45 min, até 100,0% durante 5 min, abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 205 mg (73%) de **175.5** como um sólido branco.

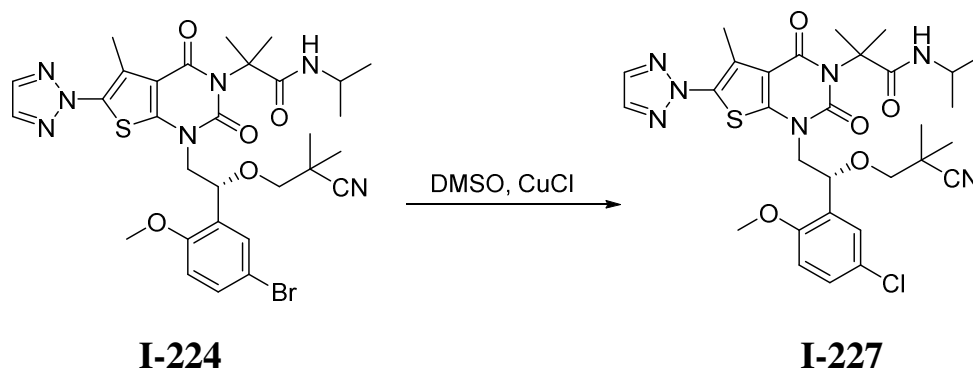
[00729] **Isolamento de I-225.** O produto bruto (205 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “CHIRAL ART Cellulose-SB”, 250mm x 20mm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 20,0% de etanol durante 10 min, tempo de retenção: 8,3 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 61,3 mg (30%) de **I-225** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575, $[M+Na]^+$ 597; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,01-1,04 (dd, 6H), 1,55 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,82-3,96 (m, 4H), 4,62-4,66 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,15-7,18 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 8,14 (s, 2H). Diastereômero **175.6** foi também isolado com rendimento de 30%.

Exemplo 176. Síntese de I-226



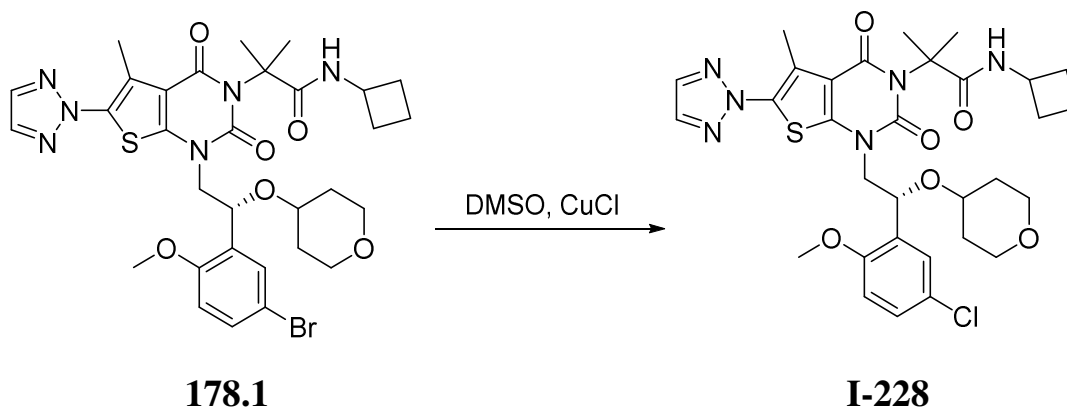
[00730] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **176.1** (260 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), Pd/C (52 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 48h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 92,3 mg (41%) de **I-226** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 597; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (t, 6H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 3H), 3,83-4,10 (m, 3H), 4,54-4,56 (m, 1H), 5,05-5,09 (t, 1H), 6,71-6,76 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,24-7,27 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 9,64 (s, 1H).

Exemplo 177. Síntese de I-227



[00731] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-224** (250 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), DMSO (6 mL), CuCl (540,4 mg, 15,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 140°C. A solução resultante foi diluída com 30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com Hexano/EA (1:1). Isto resultou em 197,0 mg (84%) de **I-227** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 642; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,01 (dd, 6H), 1,16-1,18 (d, 6H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,22-3,26 (d, 1H), 3,32-3,35 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 2H), 5,16-5,20 (t, 1H), 7,05-7,08 (d, 1H), 7,14-7,17 (d, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

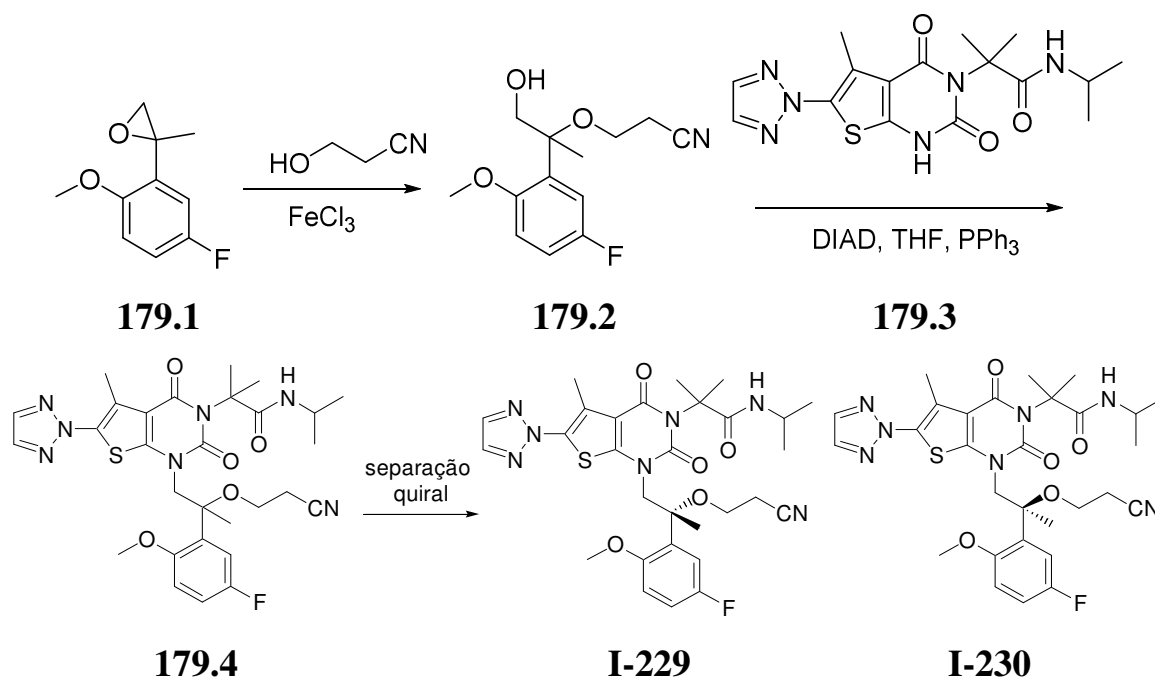
Exemplo 178. Síntese de I-228



[00732] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **178.1** (250 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv, preparado em uma maneira análoga ao **I-**

224), DMSO (12,5 mL), CuCl (528,8 mg, 15,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 8h a 140°C. Após esfriada para a temperatura ambiente, a mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 135,2 mg (58%) de **I-228** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 679; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,24-1,33 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 10H), 1,84-1,91 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 2H), 5,21 a 5,25 (m, 1H), 7,01-7,04 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,41-7,42 (d, 1H), 7,64-7,66 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 179. Síntese de **I-229** e **I-230**



[00733] **Síntese de 179.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada 3-hidroxipropanonitrila (23,43 g, 329,64 mmol, 6,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de FeCl₃ (891 mg, 5,49 mmol, 0,10 equiv) em porções. A isto foi adicionado **179.1** (10 g, 54,89 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento

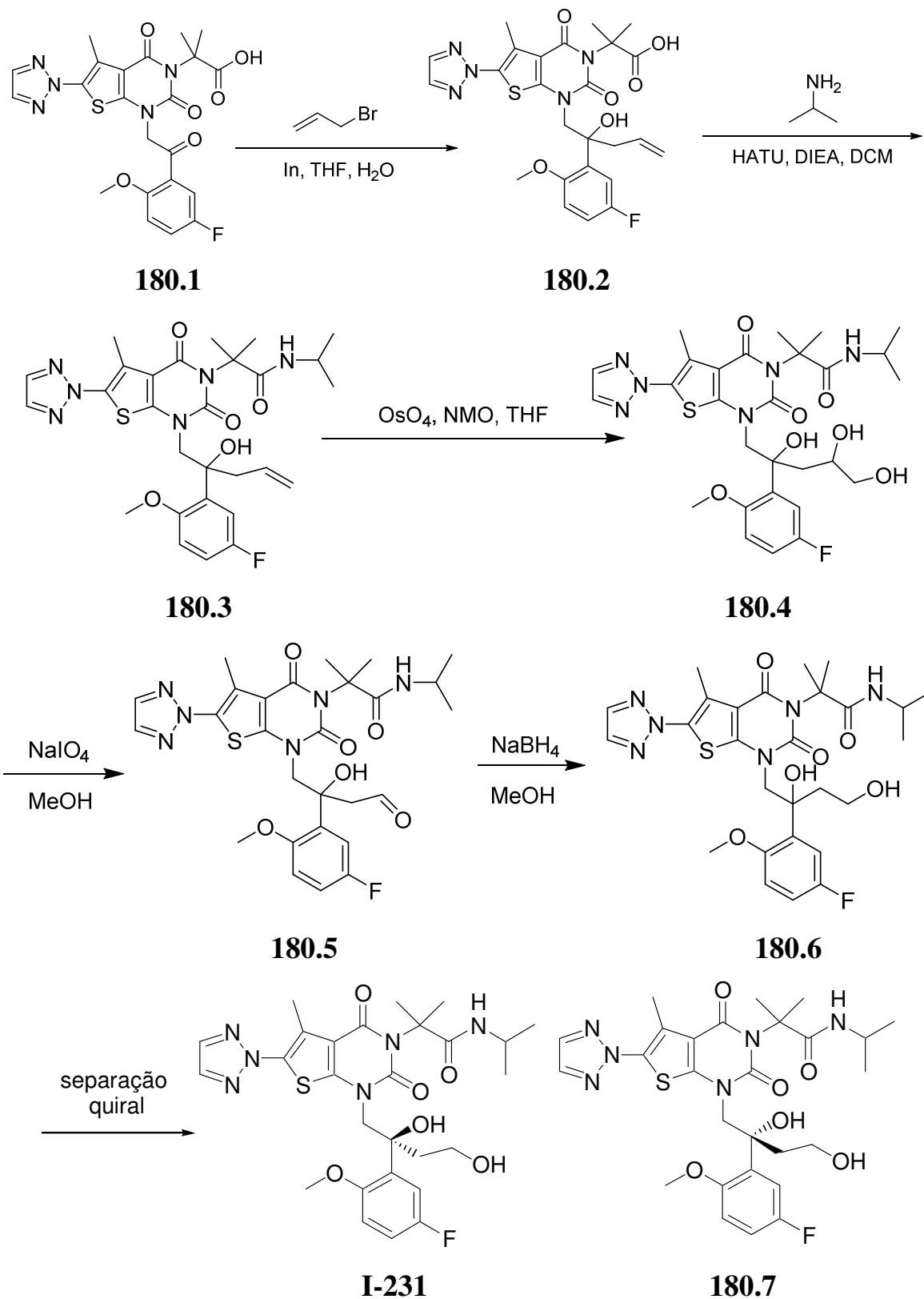
com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x250 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:3). Isto resultou em 6,4 g (46%) de **179.2** como óleo incolor.

[00734] **Síntese de 179.4.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **179.3** (1 g, 2,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **179.2** (810 mg, 3,20 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,34 g, 6,63 mmol, 2,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,74 g, 6,63 mmol, 2,50 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 48h a 40°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). Isto resultou em 240 mg (15%) de **179.4** como um sólido amarelo.

[00735] **Isolamento de I-229 e I-230.** O produto bruto (240 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, "CHIRALPAK ID", 2,0 cm x 25 cm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 25,0% de etanol durante 24 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 91,6 mg (38%) de **I-229** (tempo de retenção 17,0 min) e 85,8 mg (36%) de **I-230** (tempo de retenção 20,0 min) como sólidos brancos. **I-229**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 612; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,01-1,04 (dd, 6H), 1,56-1,72 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,80 a 3,87 (m, 4H), 7,09-7,18 (m, 4H), 8,15 (s, 2H). **I-230**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 612; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,01-1,04 (dd, 6H), 1,56-1,72 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,80 a 3,87 (m, 4H), 7,07-

7,17 (m, 4H), 8,15 (s, 2H).

Exemplo 180. Síntese de I-231



[00736] **Síntese de 180.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio,

foram adicionados **180.1** (1,5 g, 2,99 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), água (45 mL), 3-bromoprop-1-eno (1,09 g, 9,01 mmol, 3,00 equiv), In (1,03 g, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 50°C. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH₄Cl (aq.). Os sólidos foram filtrados. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água com 0,2% de ácido acético e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 70,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min, abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 900 mg (55%) de **180.2** como um sólido branco.

[00737] **Síntese de 180.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **180.2** (450 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (97,9 mg, 1,66 mmol, 2,00 equiv), DIEA (213,6 mg, 1,65 mmol, 2,00 equiv), HATU (471,9 mg, 1,24 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 400 mg (83%) de **180.3** como um sólido branco.

[00738] **Síntese de 180.4.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **180.3** (400 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL), NMO (240 mg, 2,05 mmol, 3,00 equiv), OsO₄ (8,8 mg, 0,05 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas

and dried over anhydrous sodium sulfate. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 410 g (bruto) **180.4** como um sólido branco.

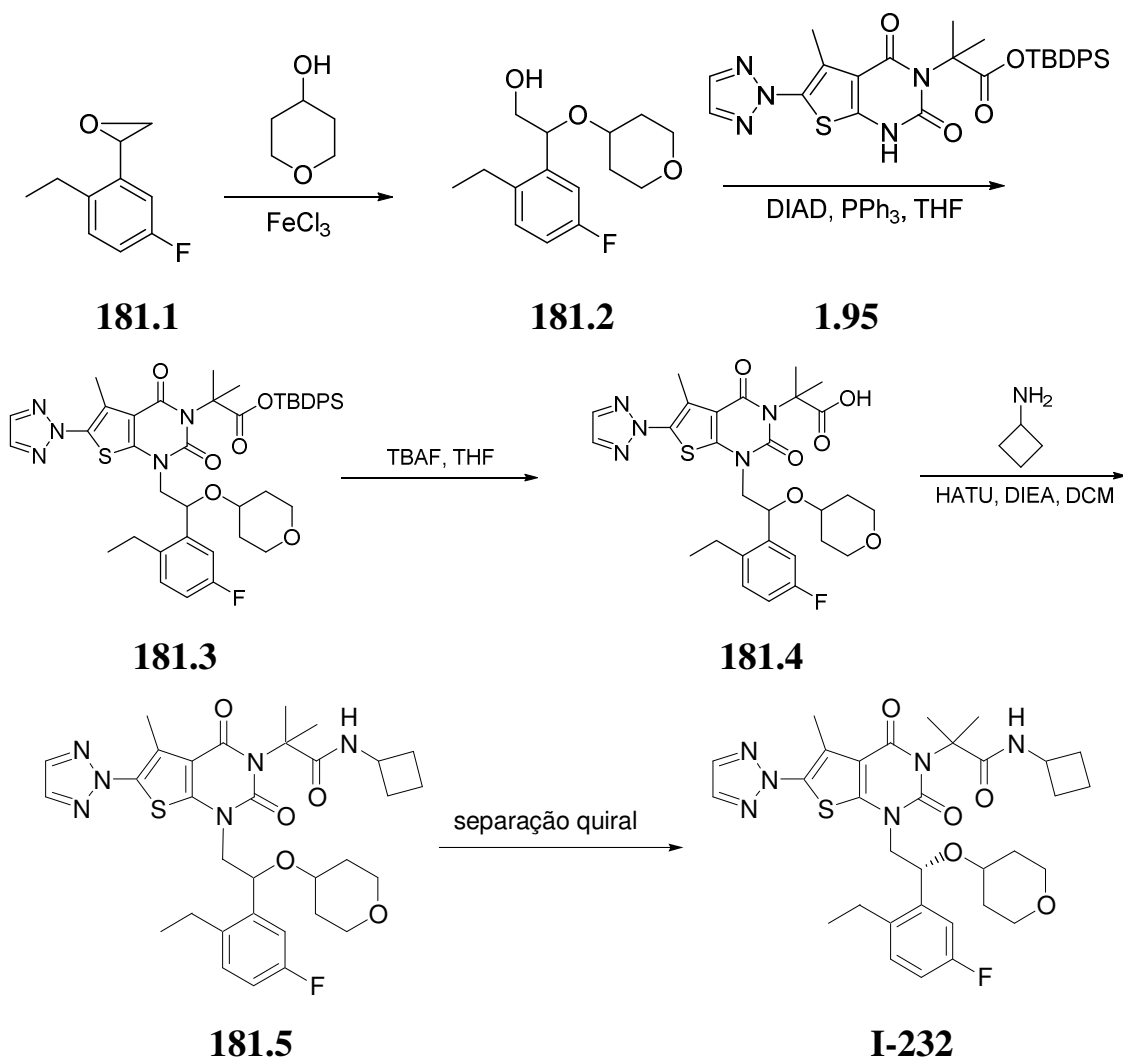
[00739] **Síntese de 180.5.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **180.4** (410 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), água (1 mL), NaIO₄ (312 mg, 2,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 409 mg (bruto) de **180.5** como um sólido branco.

[00740] **Síntese de 180.6.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **180.5** (409 mg, 0,70 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), NaBH₄ (26,5 mg, 0,70 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 350 mg (85%) de **180.6** como um sólido branco.

[00741] **Isolamento de I-231.** A mistura **180.6** (350 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 2,0cm x 2 cm, 5µm; fase móvel, Hexano e IPA (mantido 40,0% de IPA durante 25 min, tempo de retenção: 18,6 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 140,6 mg (40%) de I-231 como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 611; RMN-¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,14-1,19 (d, 6H), 1,78-1,79 (d, 6H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,60-

2,64 (m, 4H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,60-4,64 (d, 1H), 5,26-5,28 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,81 (s, 2H). Diastereômero **180.7** foi também isolado.

Exemplo 181. Síntese de I-232



[00742] **Síntese de 181.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados oxan-4-ol (21,5 g, 210,51 mmol, 5,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de FeCl_3 (678 mg, 0,10 equiv) em porções. A isto foi adicionado **181.1** (7 g, 42,12 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição

de 150 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 3x150 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 3 g (27%) de **181.2** como óleo incolor.

[00743] **Síntese de 181.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **1.95** (3,8 g, 6,62 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (40 mL), **181.2** (1,8 g, 6,71 mmol, 1,00 equiv), DIAD (1,62 g, 8,01 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (3,48 g, 13,27 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (200:1). Isto resultou em 6,5 g (bruto) de **181.3** como um sólido branco.

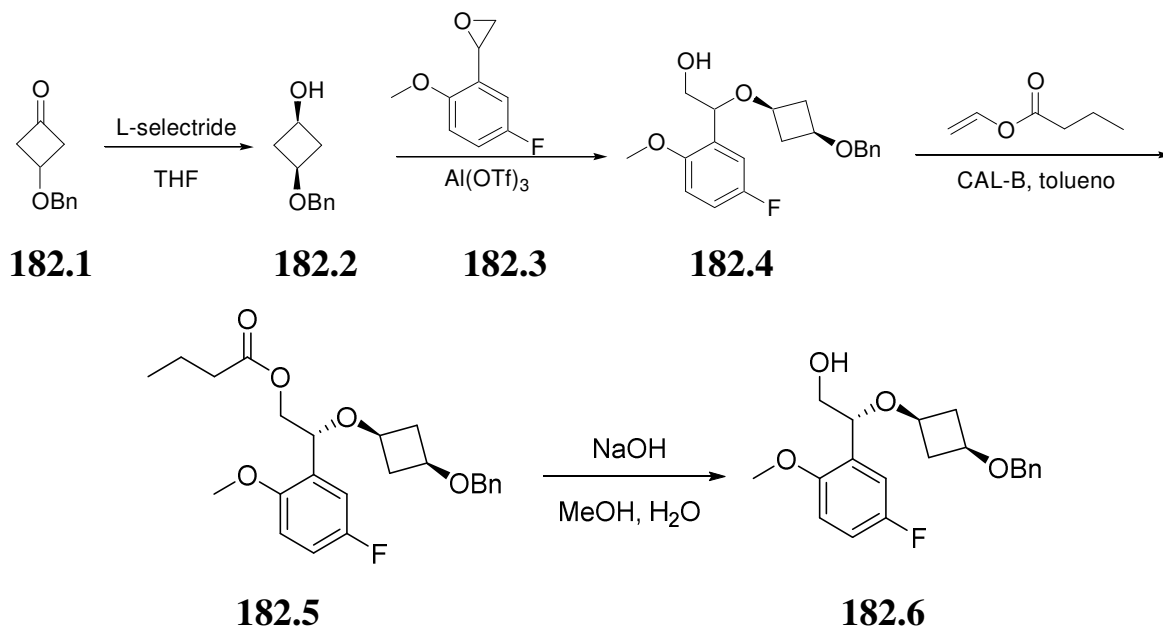
[00744] **Síntese de 181.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **181.3** (6,5 g, 7,89 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (65 mL), TBAF (9,9 g, 31,43 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (200:1:0,2). Isto resultou em 2,4 g (52%) de **181.4** como um sólido branco.

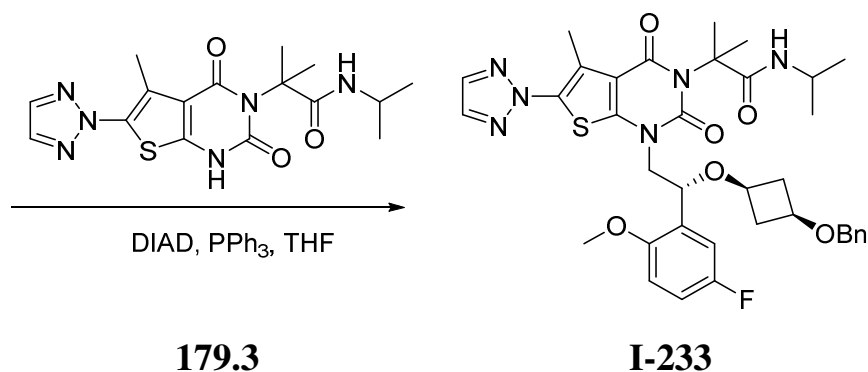
[00745] **Síntese de 181.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **181.4** (1,2 g, 2,05 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (12 mL), ciclobutanamina (436 mg, 6,13 mmol, 3,00 equiv), DIEA (792 mg, 6,13 mmol, 3,00 equiv). À solução HATU (1,55 g, 4,08 mmol, 2,00 equiv) foi

adicionado a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 15 mL de DCM. A mistura resultante foi lavada com 2x25 mL de H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 520 mg (40%) de **181.5** como um sólido branco

[00746] **Isolamento de I-232.** A mistura **181.5** (520 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 2,0 cm x 25cm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 50% de etanol durante 14 min, tempo de retenção: 7,7 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 187,2 mg (36%) de **I-232** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 661; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,18-1,31 (m, 5H), 1,61-1,71 (m, 10H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,10 a 2,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,60 a 2,73 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 3H), 4,10 a 4,18 (m, 2H), 5,07-5,10 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,69-7,72 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 182. Síntese de I-233





[00747] **Síntese de 182.2.** A um frasco de fundo redondo, de 4 bocas, de 1.000 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **182.1** (20 g, 113,50 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (250 mL). Isto foi seguido pela adição de L-selectride® (137 mL, 1,20 equiv, 1 M) por gotejamento com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada durante 1h a -78°C. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x300 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 21 g (bruto) de **182.2** como óleo incolor.

[00748] **Síntese de 182.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **182.2** (13,2 g, 74,06 mmol, 3,00 equiv), Al(OTf)₃ (1,2 g, 2,53 mmol, 0,10 equiv). Isto foi seguido pela adição de **182.3** (4,2 g, 24,98 mmol, 1,00 equiv) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 150 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 15:85 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 40 min; Detector, UV 254 nm.

Isto resultou em 4,9 g (57%) de **182.4** como óleo incolor.

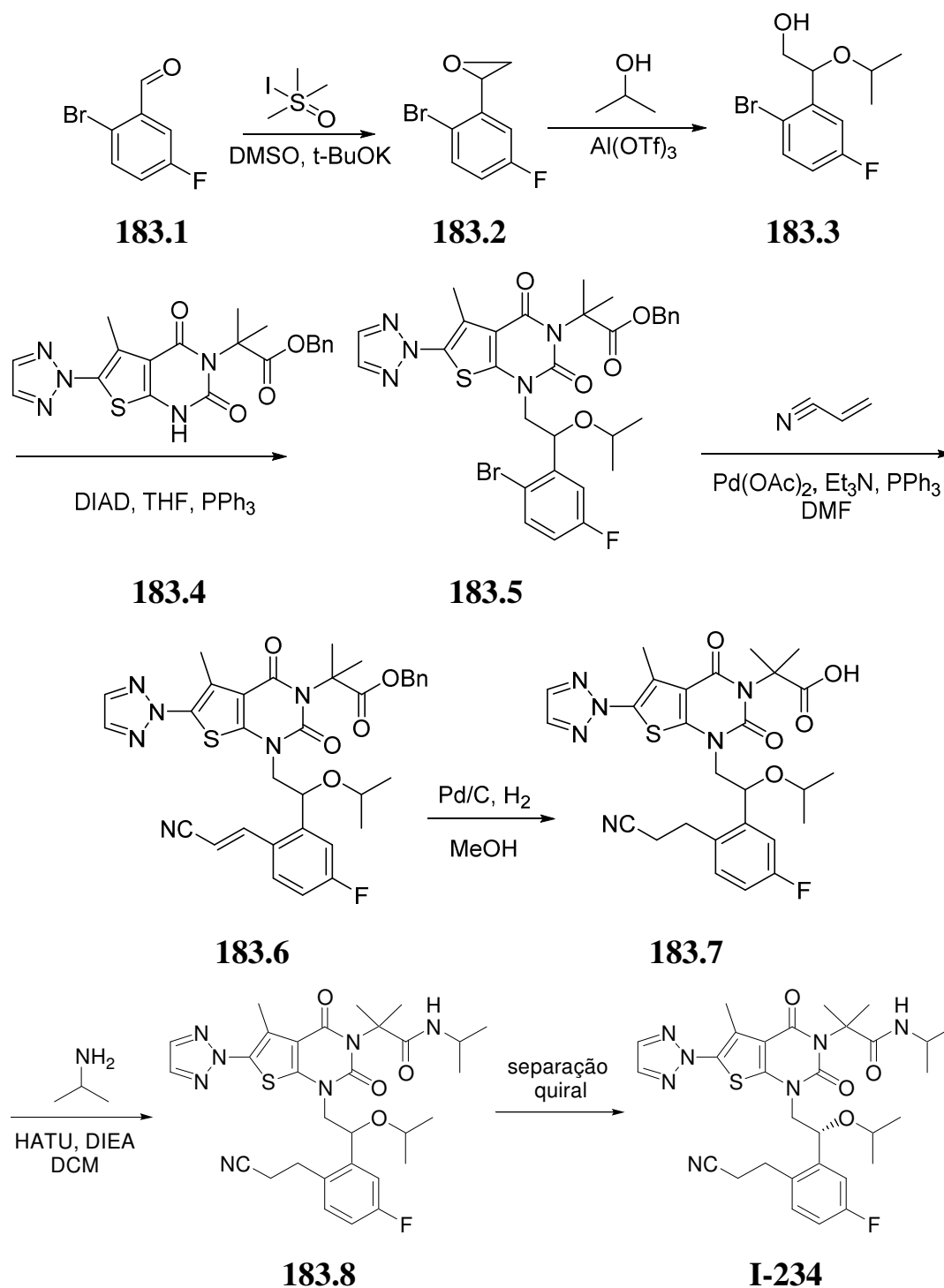
[00749] **Síntese de 182.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **182.4** (4,9 g, 14,15 mmol, 1,00 equiv), tolueno (30 mL), butanoato de etenila (889,2 mg, 7,79 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (80 mg). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:20). Isto resultou em 1,828 g (31%) de **182.5** como óleo incolor.

[00750] **Síntese de 182.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **182.5** (1,828 g, 4,39 mmol, 1,00 equiv), metanol (30 mL), uma solução de hidróxido de sódio (352 mg, 8,80 mmol, 2,00 equiv) em água (15 mL). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de cloreto de sódio (aq.). A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,525 g (bruto) de **182.6** como óleo incolor.

[00751] **Síntese de I-233.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **179.3** (1 g, 2,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **182.6** (920,4 mg, 2,66 mmol, 1,00 equiv), DIAD (806 mg, 3,99 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,394 g, 5,31 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 280 mg (15%) de **I-233** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 646; RMN-¹H: (300

MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,04 (t, 6H), 1,62-1,66 (m, 8H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,91-4,11 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,99-5,04 (t, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 6H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 183. Síntese de I-234



[00752] **Síntese de 183.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas,

de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados t-BuOK (10 g, 89,12 mmol, 1,20 equiv), DMSO (150 mL). Isto foi seguido pela adição de iodeto de trimetilsulfoxônio (19,7 g, 89,52 mmol, 1,20 equiv) em porções. A mistura foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado uma solução de **183.1** (15 g, 73,89 mmol, 1,00 equiv) em DMSO (50 mL) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x300 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x300 mL de H₂O. A mistura resultante foi lavada com 2x300 mL de cloreto de sódio (aq.). A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 14 g (bruto) de **183.2** como óleo amarelo.

[00753] **Síntese de 183.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados propan-2-ol (36,1 g, 600,72 mmol, 10,00 equiv), Al(OTf)₃ (2,85 g, 6,58 mmol, 0,11 equiv). Isto foi seguido pela adição de **183.2** (13 g, 59,90 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x300 mL de MTBE e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:50). Isto resultou em 3,2 g (19%) de **183.3** como um óleo amarelo claro.

[00754] **Síntese de 183.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados benzil-**183.4** (2 g, 4,70 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), **183.3** (1,58 g, 5,70 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,42 g, 7,02 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,86 g, 7,09

mmol, 1,50 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 3,8 g (bruto) de **183.5** como um sólido amarelo claro.

[00755] **Síntese de 183.6.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **183.5** (1 g, 1,46 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), Pd(OAc)₂ (34 mg, 0,15 mmol, 0,10 equiv), PPh₃ (200 mg, 0,76 mmol, 0,50 equiv), trietilamina (610 mg, 6,03 mmol, 4,00 equiv), prop-2-enonitrila (400 mg, 7,54 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100°C. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 780 mg (81%) de benzil-**183.6** como um sólido amarelo.

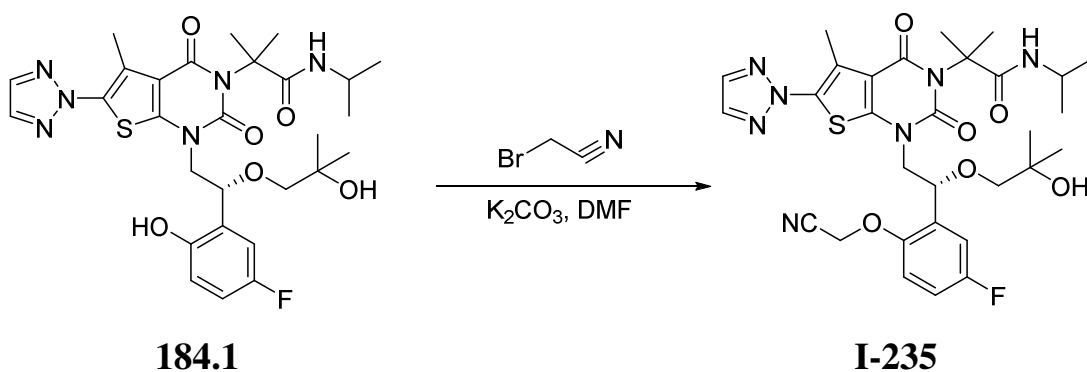
[00756] **Síntese de 183.7.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **183.6** (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), metanol (8 mL), Pd/C (80 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 240 mg (69%) de **183.7** como um sólido branco.

[00757] **Síntese de 183.8.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **183.7** (240 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (74,8 mg, 1,27 mmol, 3,00 equiv), DIEA (108,8 mg, 0,84 mmol, 2,00 equiv), HATU (320,7 mg, 0,84 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante

8h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x40 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 220 mg (85%) de **183.8** como um sólido branco.

[00758] **Isolamento de I-234.** A mistura **183.8** (220 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “CHIRALPAK ID”, 2,0 cm x 25cm, 5µm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido etanol 30,0% durante 10 min, tempo de retenção: 6,6 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 80,8 mg (37%) de **I-234** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 610; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,92-0,95 (t, 6H), 1,02-1,05 (dd, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,84-2,89 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,11 a 4,14 (d, 1H), 4,98-5,0 (d, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), 8,19 (s, 2H). Seu enantiômero foi também isolado com rendimento de 36%.

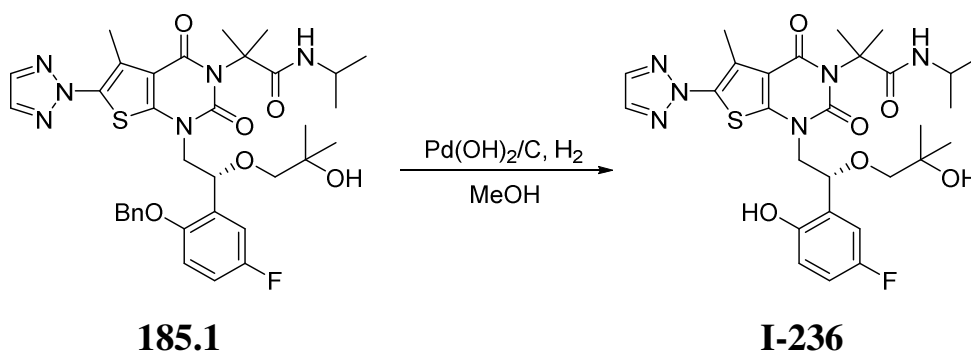
Exemplo 184. Síntese de I-235



[00759] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **184.1** (98 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1,5 mL), 2-bromoacetonitrila (39 mg, 0,33 mmol, 2,00 equiv), carbonato de potássio (45 mg, 0,33 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2h a 40°C. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de acetato

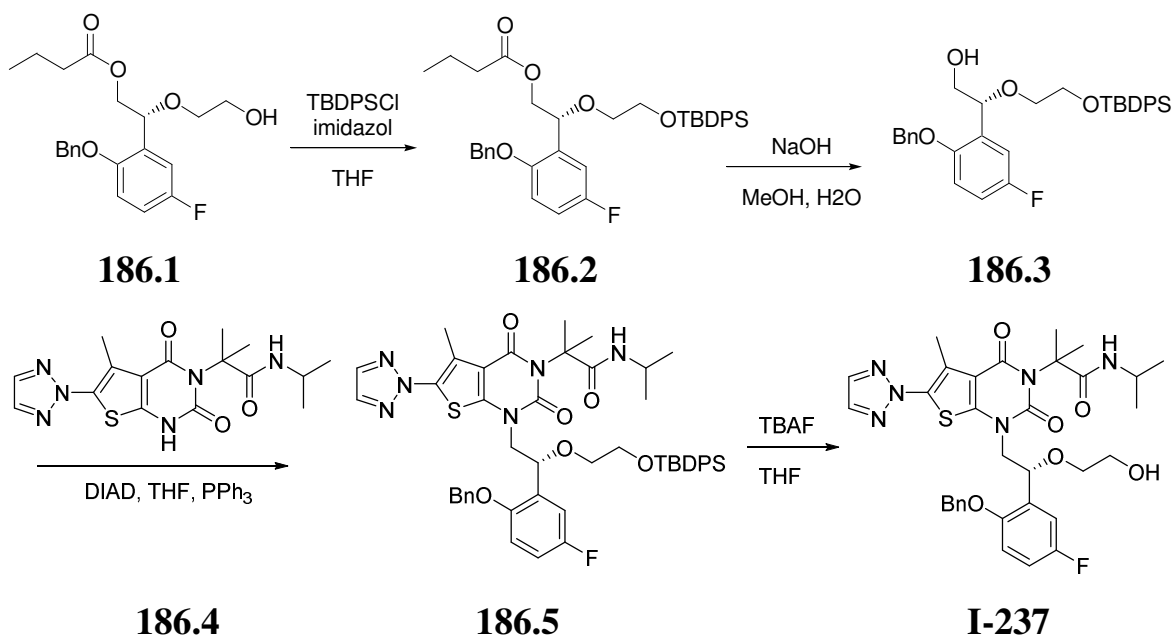
de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 86,1 mg (83%) de **I-235**. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 642; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,91 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,99-1,02 (dd, 6H), 1,61-1,65 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,89-2,97 (d, 1H), 3,08-3,11 (d, 1H), 3,84-3,98 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,23-7,28 (m, 4H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 185. Síntese de I-236



[00760] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **185.1** (240 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), Pd(OH) $_2$ /C (50 mg). À mistura acima H $_2$ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 130 mg (62%) de **I-236** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 603; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,91 (s, 3H), 0,97-1,01 (m, 9H), 1,62-1,64 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,90-2,93 (d, 1H), 3,08-3,11 (d, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,90-4,11 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 5,08-5,12 (t, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 9,71 (s, 1H).

Exemplo 186. Síntese de I-237



[00761] **Síntese de 186.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **186.1** (2,4 g, 6,38 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), imidazol (0,832 g, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de TBDPSCI (3,35 g, 2,00 equiv) por gotejamento com agitação a 25°C. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:50). Isto resultou em 4,5 g (bruto) de **186.2** como óleo amarelo.

[00762] **Síntese de 186.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **186.2** (4,5 g, 7,32 mmol, 1,00 equiv), metanol (30 mL), tetra-hidrofurano (20 mL). Isto foi seguido pela adição de uma solução de hidróxido de sódio (336 mg, 8,40 mmol, 1,50 equiv) em água (5 mL) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. O valor do pH da solução foi ajustado para 6 com ácido acético. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 100 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna

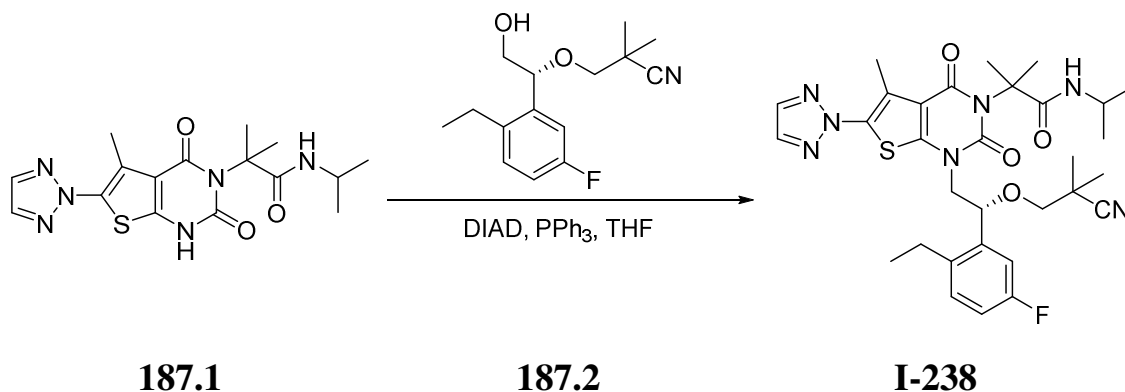
de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:30). Isto resultou em 2,5 g (63%) de **186.3** como óleo amarelo.

[00763] **Síntese de 186.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **186.4** (1 g, 2,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), **186.3** (2,17 g, 3,99 mmol, 1,50 equiv), DIAD (810 mg, 4,01 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,25 g, 4,77 mmol, 1,80 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 10h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 1,44 g (60%) de **186.5** como um sólido branco.

[00764] **Síntese de I-237.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **186.5** (1,44 g, 1,59 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), TBAF (1,51 g, 4,79 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 310 mg (29%) de **I-237** como um sólido branco. O produto bruto (50 mg) foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM/MeOH (30:1) e então foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 70,0% durante 35 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 36,2 mg (72,4%) de **I-237** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 687; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,97-0,99 (d, 6H), 1,58-1,60 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,27-3,29 (m, 1H),

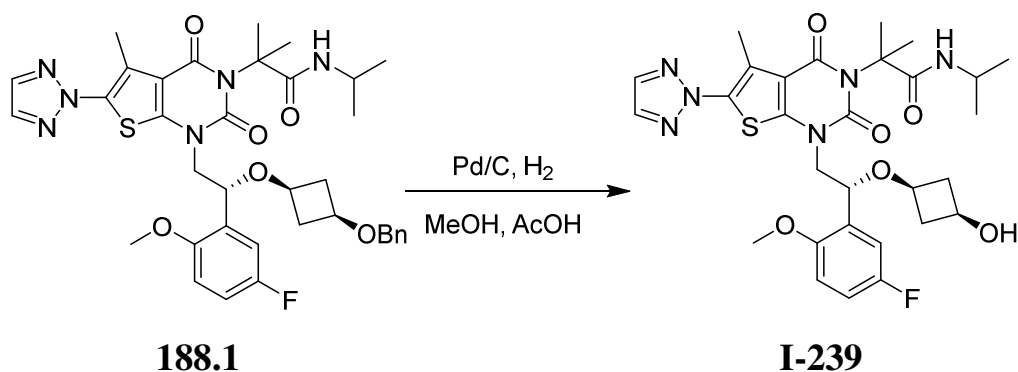
3,32-3,41 (m, 3H), 3,82-3,96 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 5,10-5,17 (m, 3H), 7,11-7,12 (d, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,45-7,48 (d, 2H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 187. Síntese de I-238



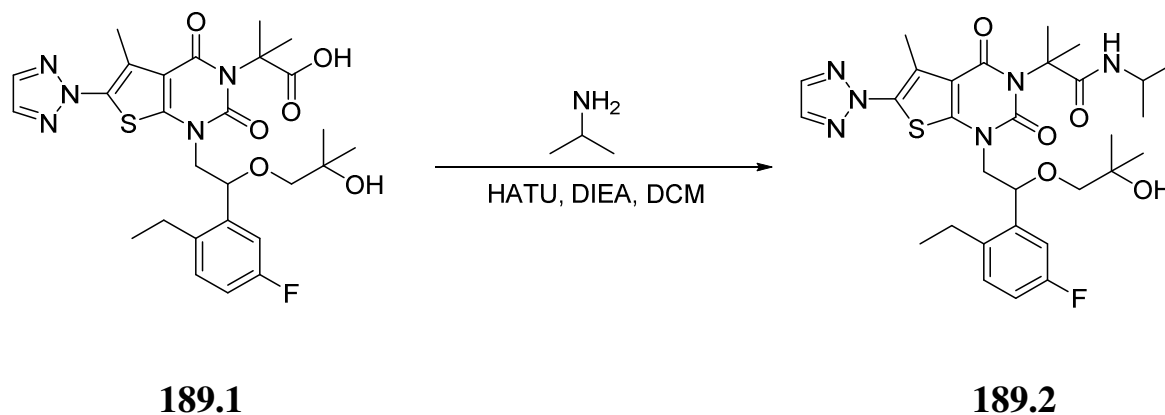
[00765] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **187.1** (410 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), **187.2** (350 mg, 1,32 mmol, 1,20 equiv), DIAD (330 mg, 1,63 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (570 mg, 2,17 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada durante 16h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (60:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e ACN (ACN 20% até 80,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 82,2 mg (12%) de **I-238** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 565; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (d, 6H), 1,12-1,15 (dd, 6H), 1,19-1,24 (t, 3H), 1,64-1,68 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,69-2,82 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,73-3,86 (m, 2H), 4,15-4,20 (d, 1H), 5,07-5,11 (d, 1H), 7,13-7,35 (m, 4H), 8,18 (s, 2H).

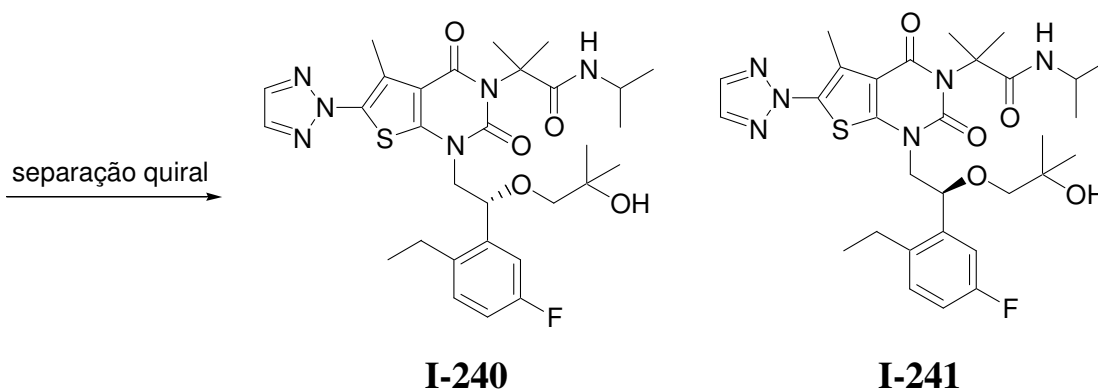
Exemplo 188. Síntese de I-239



[00766] A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **188.1** (180 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), AcOH (1 mL), Pd/C (50 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10% até 70% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 52,0 mg (33%) de **I-239** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 615; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,03 (t, 6H), 1,60-1,65 (m, 8H), 2,32-2,49 (m, 5H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,98-5,0 (m, 2H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,29-7,32 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 189. Síntese de I-240 e I-241



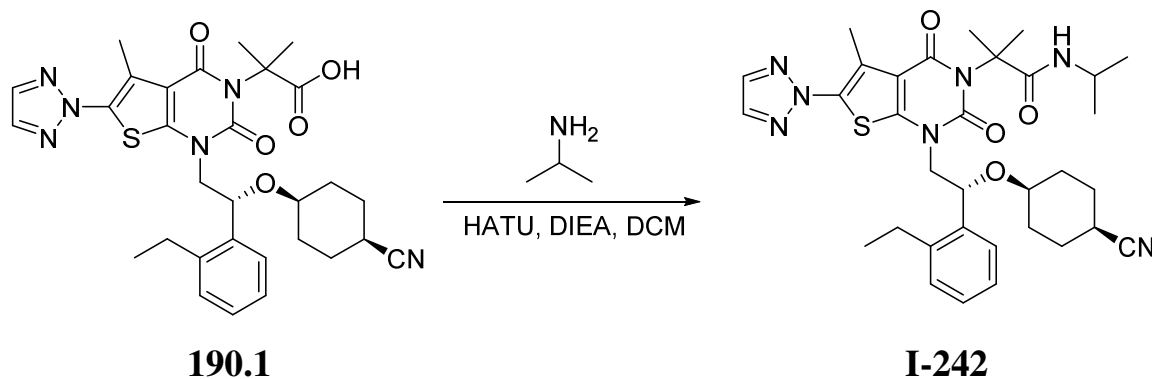


[00767] **Síntese de 189.2.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **189.1** (230 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (47,4 mg, 0,80 mmol, 2,00 equiv), DIEA (103,6 mg, 0,80 mmol, 2,00 equiv), HATU (228,5 mg, 0,60 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 190 mg (77%) de **189.2** como um sólido branco.

[00768] **Isolamento de I-240 e I-241.** O racemato **189.2** (190 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-009): Coluna, “Fenomenex Lux 5μm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5μm; fase móvel, Hexano e etanol (mantido etanol 15,0% durante 23 min, tempo de retenção: 20,1 min); Detector, UV 220nm/254 nm. Isto resultou em 64,0 mg (34%) de **I-240** (tempo de retenção 20,1 min) e 53,6 mg (28%) de **I-241** como sólidos brancos. **I-240**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 615; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,88 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,0-1,04 (dd, 6H), 1,18-1,21 (t, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,90-2,93 (d, 1H), 3,01-3,04 (d, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,0-5,03 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 8,18 (s, 2H). **I-241**: CL-EM (ES,

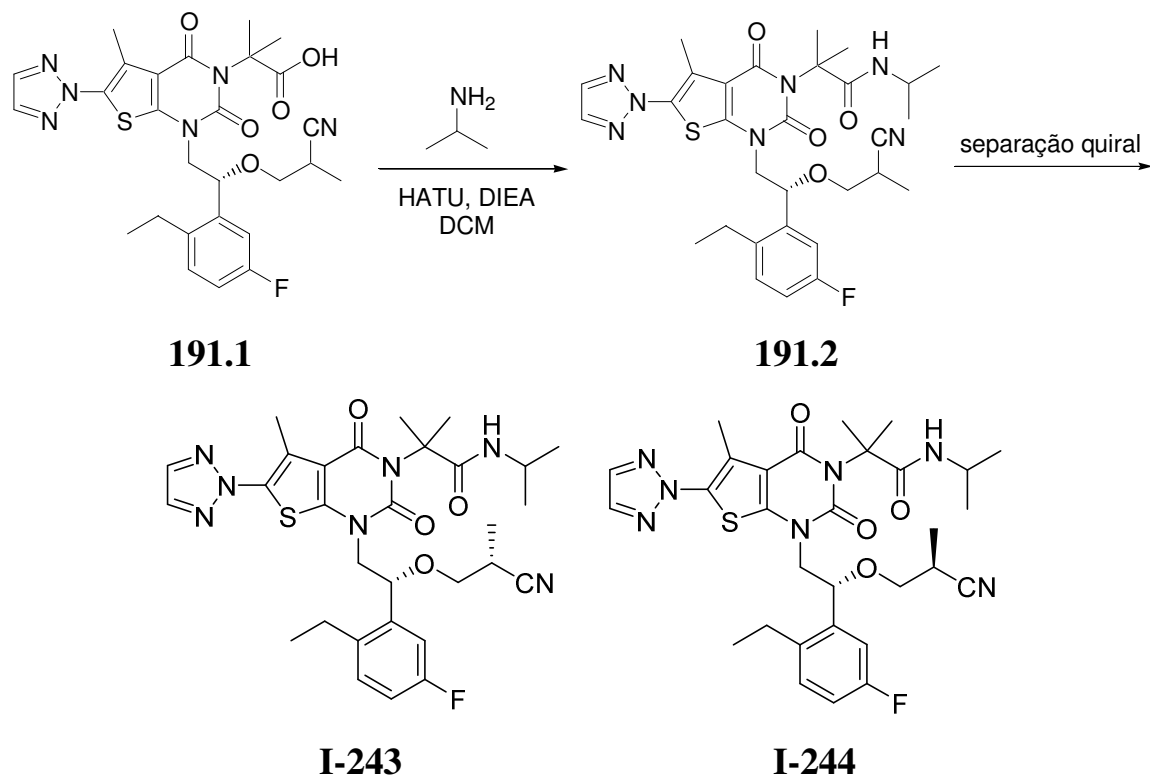
m/z): $[M+H]^+$ 615; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,88 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,01-1,04 (dd, 6H), 1,18-1,21 (t, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,90-2,93 (d, 1H), 3,01-3,04 (d, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 5,0-5,03 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 190. Síntese de I-242



[00769] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **190.1** (250 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (50 mg, 0,85 mmol, 2,00 equiv), DIEA (109 mg, 0,84 mmol, 2,00 equiv), HATU (242 mg, 0,64 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 198,4 mg (74%) de **I-242** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 573; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,02 (dd, 6H), 1,20-1,23 (t, 4H), 1,43-1,60 (m, 7H), 1,64 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 1H), 3,23-3,26 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,16-4,21 (d, 1H), 5,08-5,11 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 191. Síntese de I-243 e I-244

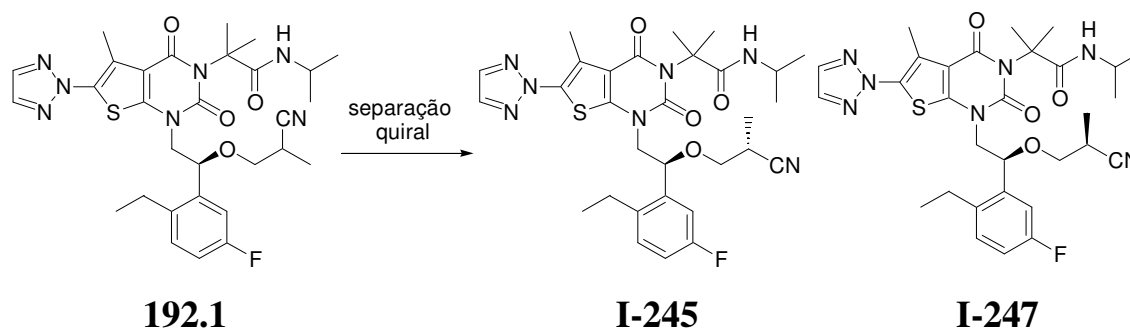


[00770] **Síntese de 191.2.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **191.1** (354 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (4 mL), propan-2-amina (73,4 mg, 1,24 mmol, 2,00 equiv), DIEA (161 mg, 1,25 mmol, 2,00 equiv), HATU (355 mg, 0,93 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 250 mg (66%) de **191.2** como um sólido branco.

[00771] **Isolamento de I-243 e I-244.** A mistura **191.2** (250 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Virids Silica 2-Ethylpyridine OBD”, 19mm x 250 mm, 5 μm ; fase móvel, Hexano e etanol (mantido etanol 5,0% durante 25 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 81,2 mg (32%) de **I-243** (tempo de retenção 22,8 min) e 59,5 mg (24%) de **I-244** (tempo de retenção 20,1 min) como sólidos brancos. **I-243**: CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 610;

RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,03 (dd, 6H), 1,07-1,10 (d, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H), 1,63-1,68 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,35-3,37 (d, 2H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,14-4,20 (d, 1H), 5,03-5,06 (d, 1H), 7,13-7,35 (m, 4H), 8,18 (s, 2H). **I-244**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 610; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,01-1,08 (m, 9H), 1,17-1,22 (t, 3H), 1,63-1,69 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,14-4,19 (d, 1H), 5,02-5,05 (m, 1H), 7,12-7,34 (m, 4H), 8,18 (s, 2H).

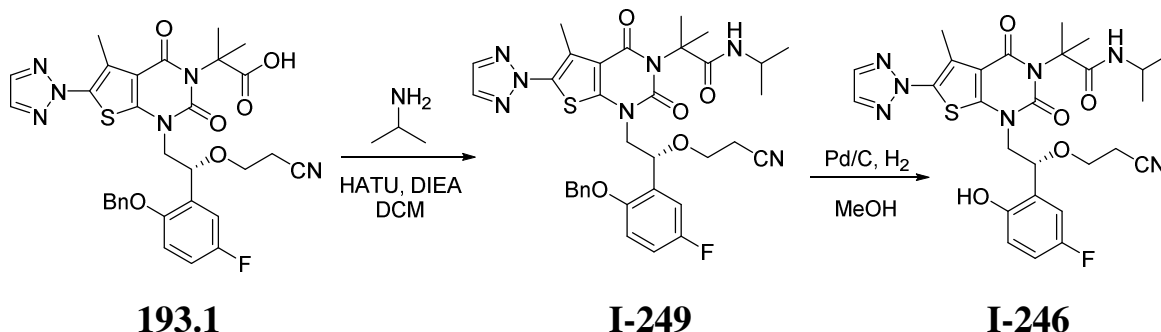
Exemplo 192. Isolamento de I-245 e I-247



[00772] Mistura diastereomérica **192.1** (260 mg) foi purificada por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-100): Coluna, “EnantioCel-C1”, 21,2mm x 250 mm, 5 μ m; fase móvel, CO₂ e metanol/IPA (1:1) (0,2% de DEA) (mantido metanol 20,0%/IPA (1:1) (0,2% de DEA) durante 11 min); Detector, UV 220nm. Isto resultou em 50,5 mg (19%) de **I-245** (tempo de retenção 8,6 min) e 66 mg (25%) **I-247** (tempo de retenção 9,1 min) como sólidos brancos. **I-245**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 610; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,03 (dd, 6H), 1,07-1,10 (d, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H), 1,63-1,68 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,15-4,19 (m, 1H), 5,03-5,06 (m, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 8,18 (s, 2H). **I-247**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 610; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,0-1,08 (m, 9H), 1,17-1,22 (t, 3H), 1,63-1,69 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,67-

3,74 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 7,13-7,34 (m, 4H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 193. Síntese de I-246 e I-249

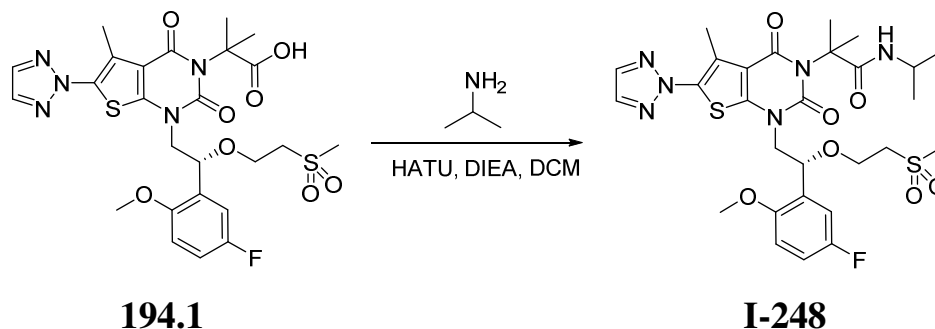


[00773] **Síntese de I-249.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **193.1** (600 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (6 mL), propan-2-amina (112 mg, 1,89 mmol, 2,00 equiv), DIEA (244 mg, 1,89 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (541 mg, 1,42 mmol, 1,50 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 320 mg (50%) de **I-249** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 696; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,97-0,99 (d, 6H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,61-2,64 (t, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,83-4,01 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 1H), 5,13-5,22 (m, 3H), 7,16-7,34 (m, 7H), 7,49-7,51 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

[00774] **Síntese de I-246.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **I-249** (202 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), metanol (6 mL), Pd/C (40 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). Isto

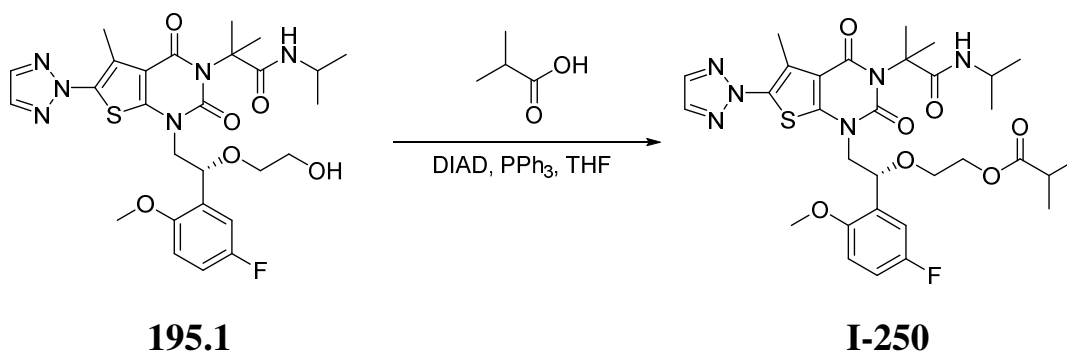
resultou em 94,6 mg (54%) de **I-246** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+606$; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (dd, 6H), 1,61-1,64 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,41-3,55 (m, 2H), 3,80-3,91 (m, 1H), 4,0-4,11 (m, 2H), 5,11-5,15 (t, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,93-7,0 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 8,16 (s, 2H), 9,77 (s, 1H).

Exemplo 194. Síntese de I-248



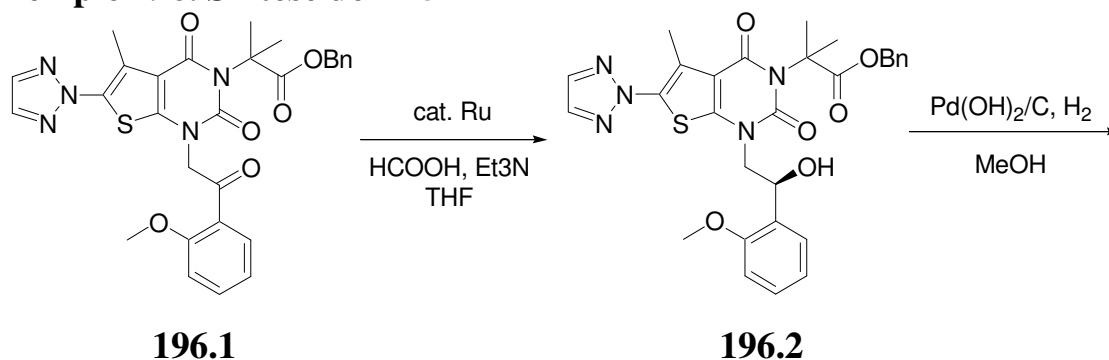
[00775] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **194.1** (200 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (38,8 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), DIEA (84,8 mg, 0,66 mmol, 2,00 equiv), HATU (187 mg, 0,49 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10% até 70% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 159,9 mg (75%) de **I-248** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+673$; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,03 (dd, 6H), 1,62-1,64 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 5H), 3,82-4,0 (m, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 5,11-5,16 (t, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

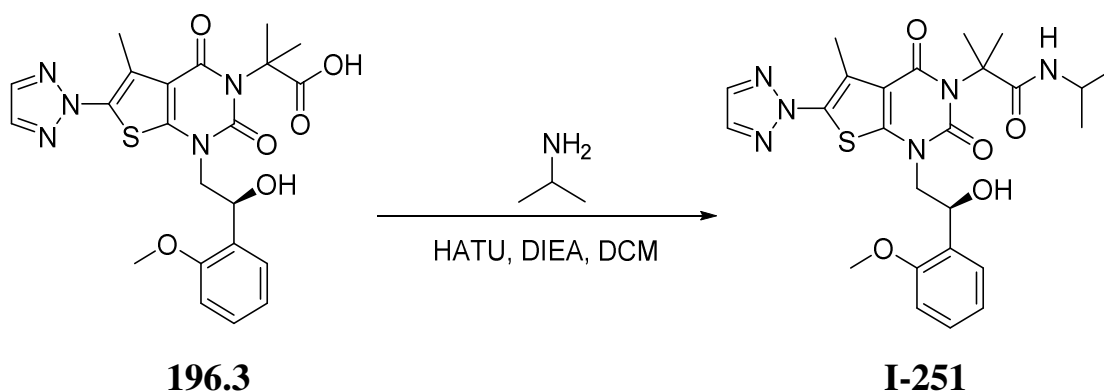
Exemplo 195. Síntese de I-250



[00776] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados (300 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (5 mL), ácido 2-metilpropanoico (89,8 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv), DIAD (154,4 mg, 0,76 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (267,1 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (60:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 85,0% durante 35 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 173,4 mg (52%) de **I-250** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 659; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,03 (m, 12H), 1,60-1,64 (d, 6H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,82-4,10 (m, 5H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,09-7,29 (m, 3H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 196. Síntese de I-251





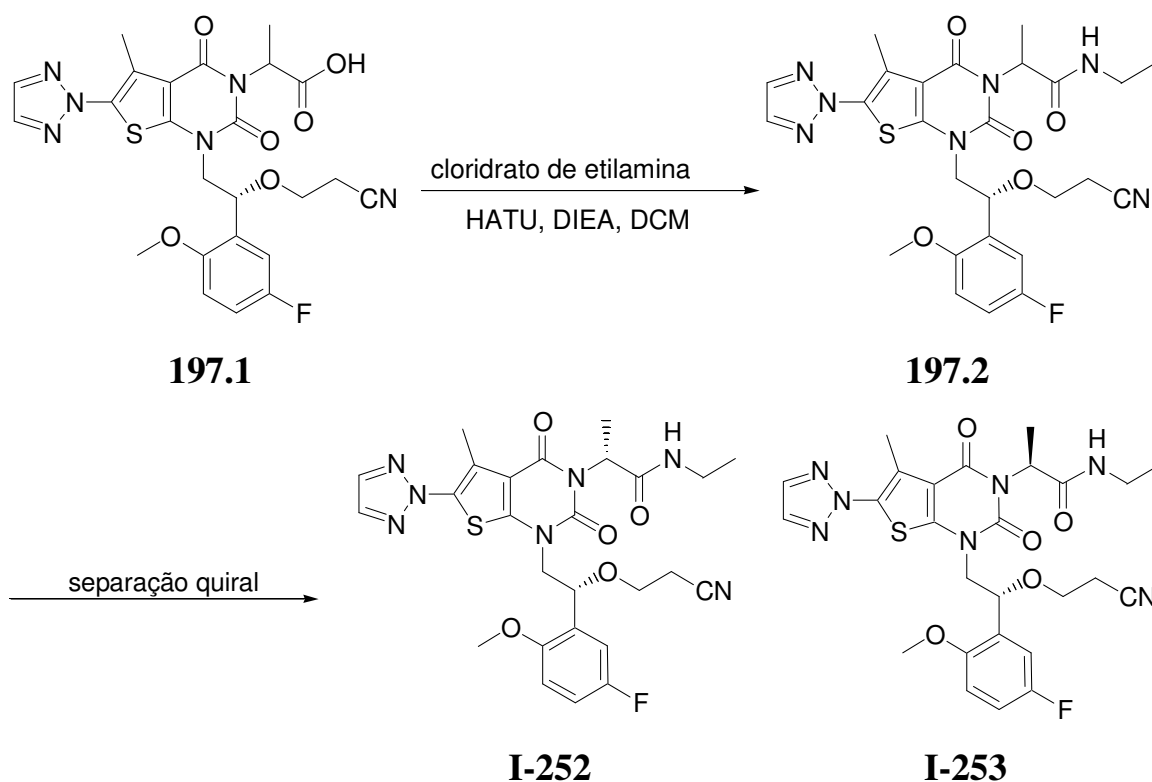
[00777] **Síntese de 196.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **196.1** (200 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (0,6 mL). Isto foi seguido pela adição de RuCl[(R,R)-Ts-dpen](p-cimeno) (4 mg) e trietilamina (1,0 mL) a 0°C em um banho de água/gelo. A isto foi adicionado HCOOH (0,26 mL) por gotejamento com agitação. A solução resultante foi agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 180 mg (90%) de **196.2** como um sólido branco.

[00778] **Síntese de 196.3.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **196.2** (180 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), metanol (6 mL), Pd(OH)₂/C (50 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (20:1:0,01). Isto resultou em 150 mg (bruto) de **196.3** como um sólido branco.

[00779] **Síntese de I-251.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **196.3** (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (36,5 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv), DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv), HATU (176

mg, 0,46 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de cloreto de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 106,3 mg (65%) de **I-251** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 468; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,02 (d, 6H), 1,63-1,64 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 5,61-5,63 (d, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,50-7,52 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 197. Síntese de I-252 e I-253

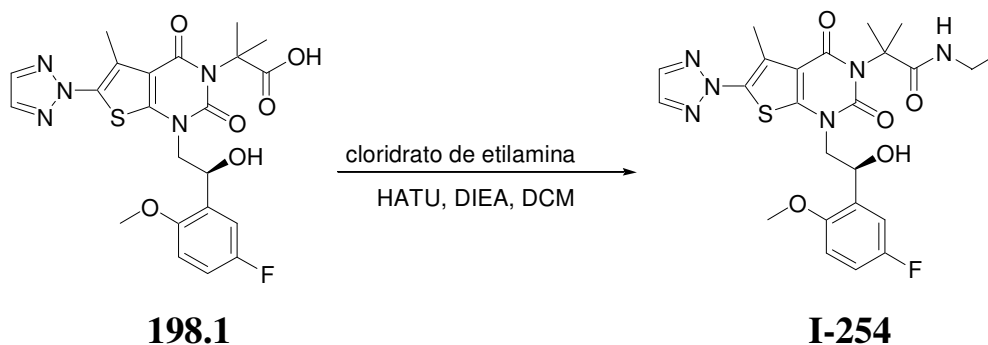


[00780] **Síntese de 197.2.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **197.1** (480 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), cloridrato de etilamina (143,2 mg, 2,00 equiv), DIEA (456,2 mg, 3,53 mmol, 4,00 equiv), HATU (672 mg, 1,77 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante

foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x30 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 400 mg (79%) de **197.2** como um sólido branco.

[00781] **Isolamento de I-252 e I-253.** A mistura diastereomérica **197.2** (400 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “Fenomenex Lux 5µm Cellulose-4, AXIA Packed”, 250mm x 21,2mm, 5µm; fase móvel, metanol (mantido 100% metanol in 10 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 167,8 mg (42%) de **I-252** (tempo de retenção 5,7 min) e 135,4 mg (34%) de **I-253** como sólidos brancos. **I-252**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 570; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,96-1,00 (t, 3H), 1,42-1,43 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,67-2,70 (t, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,09-4,19 (m, 2H), 5,17-5,20 (t, 1H), 5,25-5,30 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,67-7,70 (t, 1H), 8,19 (s, 2H). **I-253**: CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 570. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,97-1,00 (t, 3H), 1,43-1,45 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,64-2,67 (t, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,09-4,10 (m, 2H), 5,14-5,17 (t, 1H), 5,27-5,32 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,69-7,72 (t, 1H), 8,19 (s, 2H).

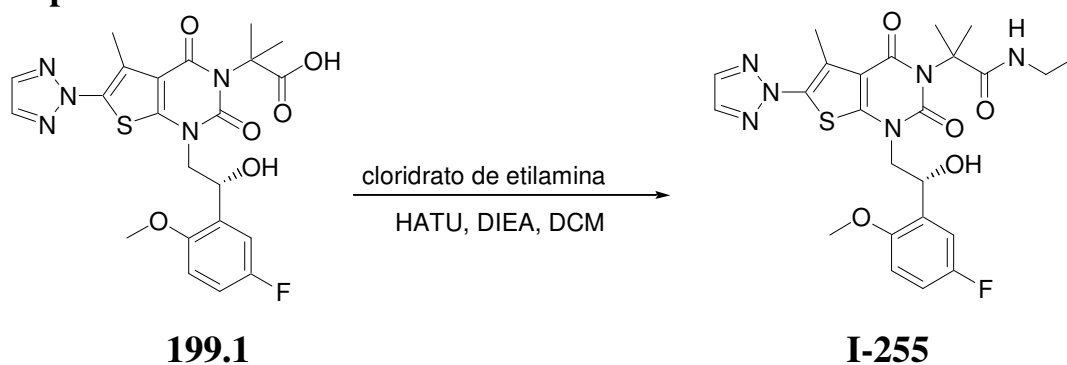
Exemplo 198. Síntese de I-254



[00782] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **198.1** (600 mg,

1,19 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (8 mL), cloridrato de etilamina (194,3 mg, 2,00 equiv), DIEA (307,4 mg, 2,38 mmol, 2,00 equiv), HATU (905,7 mg, 2,38 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20,0% até 80,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 520 mg (82%) de **I-254** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₂H₆N]⁺ 486; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,86-4,02 (m, 2H), 5,28-5,30 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,47-7,51 (t, 1H), 8,16 (s, 2H).

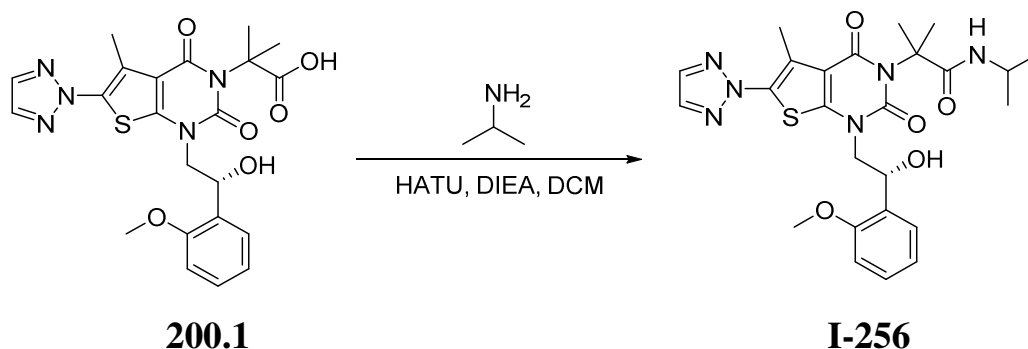
Exemplo 199. Síntese de I-255



[00783] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **199.1** (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), cloridrato de etilamina (64,3 mg, 0,79 mmol, 2,00 equiv), DIEA (204,8 mg, 1,58 mmol, 4,00 equiv), HATU (301,6 mg, 0,79 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x15 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de

diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0% até 70,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 150 mg (71%) de **I-255** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$ 486; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,95-0,99 (t, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,86-4,0 (m, 2H), 5,29-5,33 (m, 1H), 5,82-5,83 (d, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,49-7,52 (t, 1H), 8,17 (s, 2H).

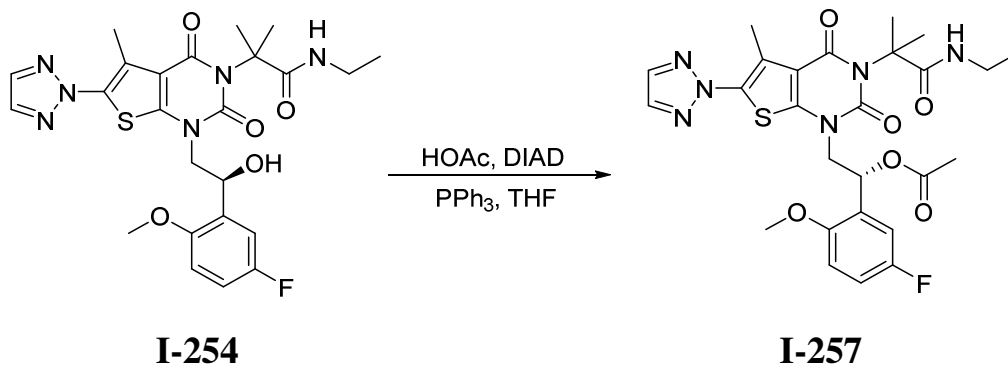
Exemplo 200. Síntese de I-256



[00784] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **200.1** (180 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (65,7 mg, 1,11 mmol, 3,00 equiv), DIEA (95,8 mg, 0,74 mmol, 2,00 equiv), HATU (169,2 mg, 0,44 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x10 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 110 mg (56%) de **I-256** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$ 468; RMN- ^1H : (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 1,12-1,14 (dd, 6H), 1,76-1,77 (d, 6H),

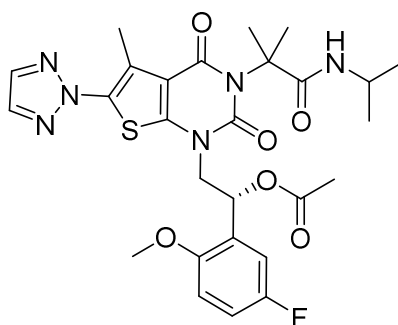
2,55 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 5,48-5,52 (m, 1H), 6,90-6,92 (d, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 7,22-7,28 (t, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 7,94 (s, 2H).

Exemplo 201. Síntese de I-257



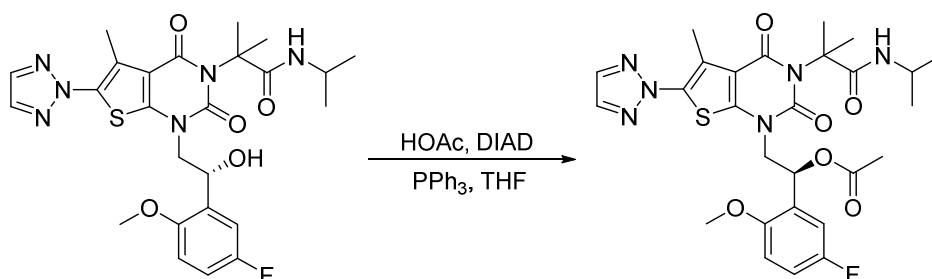
[00785] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-254** (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (3 mL), ácido acético (17 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), DIAD (114,2 mg, 0,56 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (148,1 mg, 0,56 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20,0% até 80,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 74,8 mg (46%) de **I-257** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₂H₆N]⁺528; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,51-7,54 (t, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 202. Síntese de I-258

**I-258**

[00786] **Síntese de I-258.** Composto **I-258** foi sintetizado de acordo com um método conforme descrito no Exemplo 203. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (dd, 6H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 4H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,12-7,29 (m, 3H), 8,19 (s, 2H).

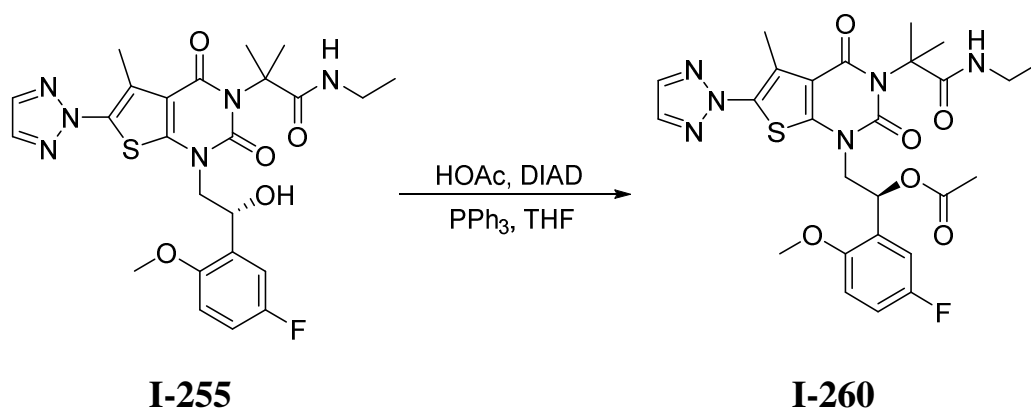
Exemplo 203. Síntese de I-259

**I-180****I-259**

[00787] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-180** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), ácido acético (22 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv), DIAD (74 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (96 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0%

até 70,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. O produto bruto foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, Chiralpak IA, 2cm x 25cm, 5 μ m; fase móvel, Hexano e IPA (mantido 25,0% de IPA durante 13 min, tempo de retenção: 9,6 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 45,2 mg (42%) de **I-259** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+587$; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (dd, 6H), 1,60 a 1,63 (d, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 8,18 (s, 2H).

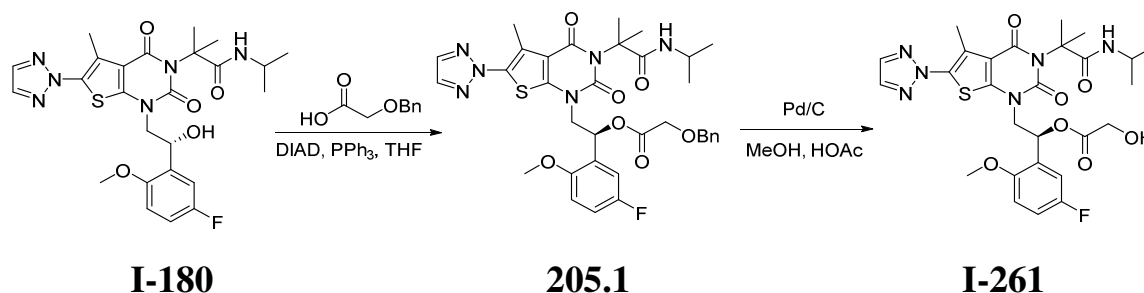
Exemplo 204. Síntese de I-260



[00788] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-255** (90 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), ácido acético (20,3 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv), DIAD (68,5 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (88,8 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, Flash-C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0% até 0,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 38,4 mg (40%) de **I-**

260 como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,95-0,99 (t, 3H), 1,62-1,63 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 6,32-6,35 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,50-7,53 (t, 1H), 8,19 (s, 2H).

Exemplo 205. Síntese de I-261

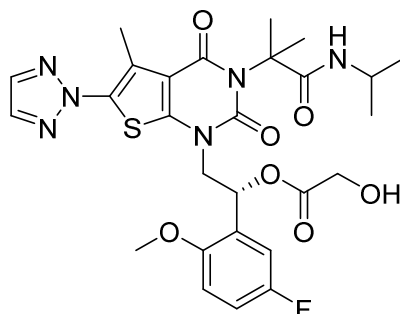


[00789] **Síntese de 205.1.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-180** (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (3 mL), ácido 2-(benziloxy)acético (91,4 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv), DIAD (111,2 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (144,2 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 80 mg (42%) de **205.1** como um sólido branco.

[00790] **Síntese de I-261.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **205.1** (80 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), Pd/C (30 mg), ácido acético (0,2 mL). À mistura acima H_2 (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (20:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18;

fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 10,0% até 70,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 10,5 mg (15%) de **I-261** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,02 (t, 6H), 1,60-1,63 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 6,37-6,40 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

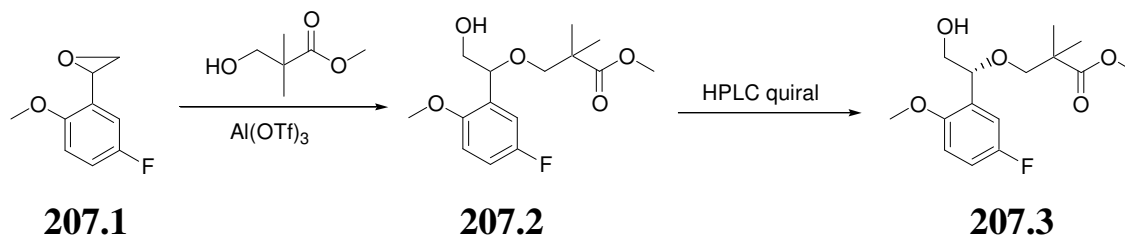
Exemplo 206. Síntese de I-262

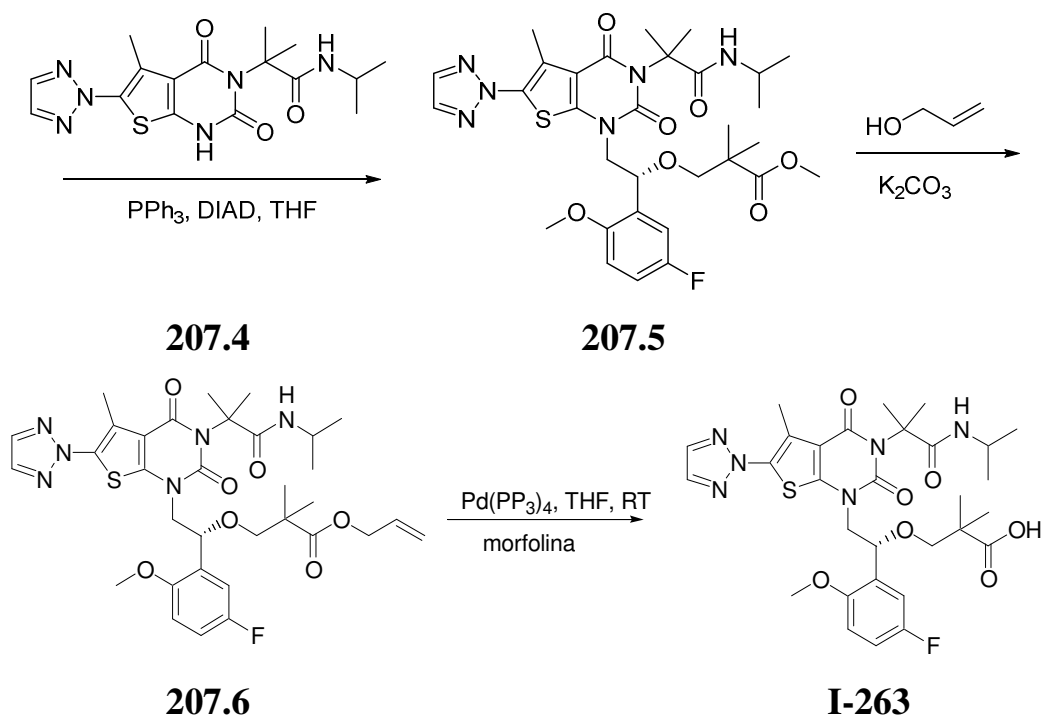


I-262

[00791] **Síntese de I-262.** Composto **I-262** foi sintetizado de acordo com um método conforme descrito no Exemplo 205. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (t, 6H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,99 (m, 2H), 4,10 a 4,18 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 1H), 5,33-5,37 (t, 1H), 6,36-6,38 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 207. Síntese de I-263





[00792] **Síntese de 207.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metila (26 g, 196,73 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (3,08 g, 6,50 mmol, 0,10 equiv). A mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **207.1** (11 g, 65,41 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a de 0°C a 10°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de água/ice. A solução resultante foi extraída com 2x500 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 2x500 mL de cloreto de sódio (aq.). A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 7,0 g (36%) de **207.2** como um óleo amarelo claro.

[00793] **Síntese de 207.3.** O produto bruto (2,5 g) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-032): Coluna, “Chiralpak IC”, 2cm x 25cm, 5 μm ; fase móvel, Hexano e etanol (mantido 10,0% de etanol durante 20 min, tempo de retenção: 9,9 min);

Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 1,2 g (48%) de 3-[(1R)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metila como um sólido branco.

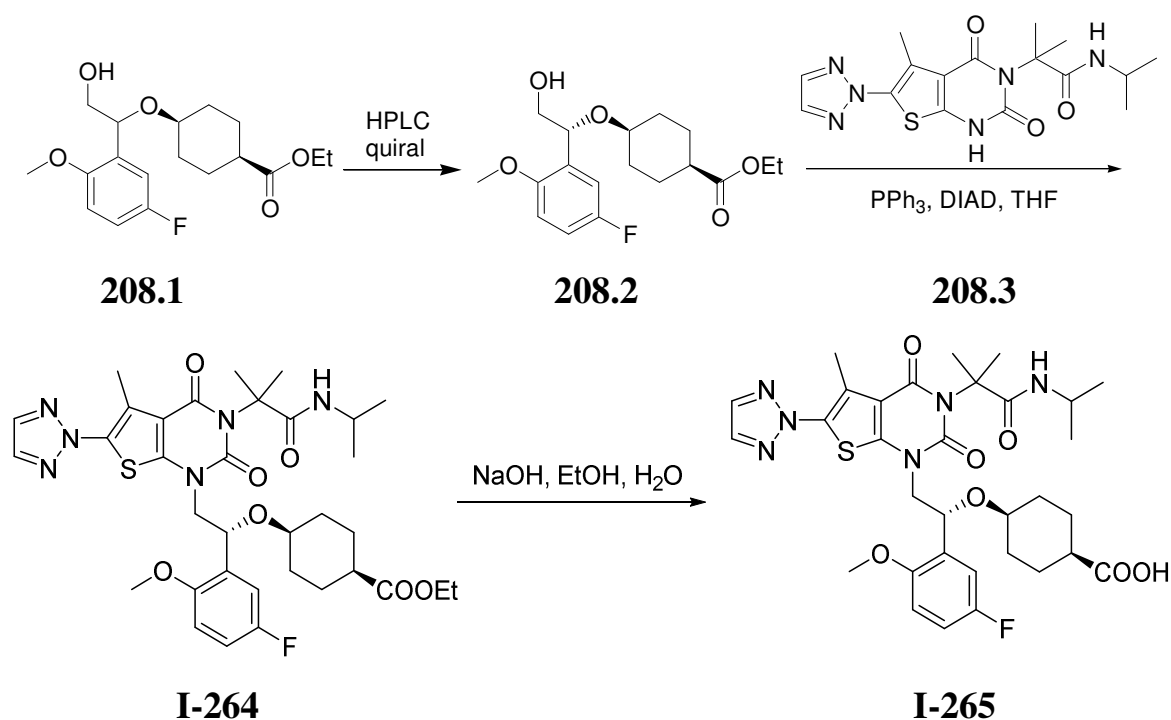
[00794] **Síntese de 207.5.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **207.4** (1,5 g, 3,98 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), **207.3** (1 g, 3,93 mmol, 1,00 equiv), DIAD (1,13 g, 5,59 mmol, 1,20 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (2,09 g, 7,98 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20,0% até 80,0% durante 15 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 600 mg (23%) de **207.5** como um sólido branco.

[00795] **Síntese de 207.6.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **207.5** (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), prop-2-en-1-ol (5 mL), carbonato de potássio (167,5 mg, 1,21 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 70°C. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). Isto resultou em 160 mg (38%) de **207.6** como um sólido branco.

[00796] **Síntese de I-263.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **207.6** (160 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), morfolina (40,6 mg, 2,00

equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg, 0,05 mmol, 0,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x5 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). Isto resultou em 86,1 mg (57%) de **I-263** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 645; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,03 (m, 12H), 1,63-1,66 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,14-3,16 (d, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 2H), 5,08-5,11 (t, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,24-7,26 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 12,17 (brs, 1H).

Exemplo 208. Síntese de I-264 e I-265



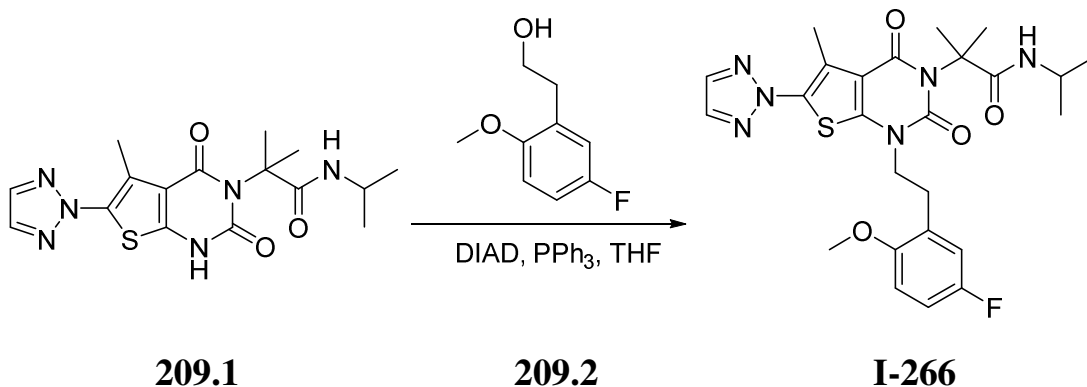
[00797] **Síntese de 208.2.** A mistura **208.1** (4 g) foi purificada por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-350-2): Coluna, “CHIRALPAK AD-H SFC”, 5cm x 25cm, 5 μm ; fase móvel, CO_2 e metanol (mantido 15,0% de metanol durante 8 min, tempo de retenção: 5,2 min); Detector, UV 220nm. Isto resultou em 1,75 g (44%) de **208.2** como óleo incolor.

[00798] **Síntese de I-264.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **208.3** (793 mg, 2,11 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **208.2** (860 mg, 2,53 mmol, 1,20 equiv), DIAD (639 mg, 3,16 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (994,6 mg, 3,79 mmol, 1,80 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 180 mg (12%) de **I-264** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 699; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,01 (dd, 6H), 1,11-1,14 (t, 3H), 1,23-1,54 (m, 8H), 1,61-1,65 (d, 6H), 2,18-2,20 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,77-3,99 (m, 7H), 4,09-4,14 (m, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,10-7,27 (m, 3H), 8,16 (s, 2H).

[00799] **Síntese de I-265.** A um frasco de 8 mL, foram adicionados **I-264** (110 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), etanol (2 mL), uma solução de hidróxido de sódio (7,6 mg, 0,19 mmol, 1,20 equiv) em água (0,5 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O valor do pH da solução foi ajustado para 7 com ácido acético. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (30:1:0,01). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (0,1% de ácido acético) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 90,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 72,3 mg (68%) de **I-265** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 612; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,01 (d, 6H), 1,33-1,55 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 8H),

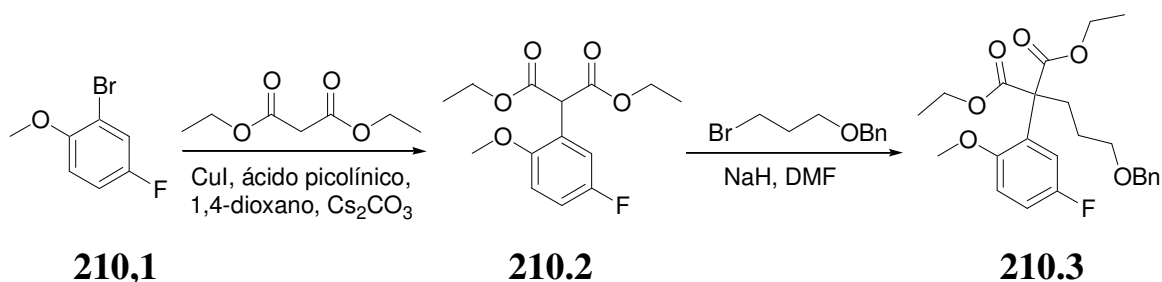
2,09-2,11 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,74-4,10 (m, 6H), 5,20 a 5,24 (t, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 8,15 (s, 2H), 11,87 (brs, 1H).

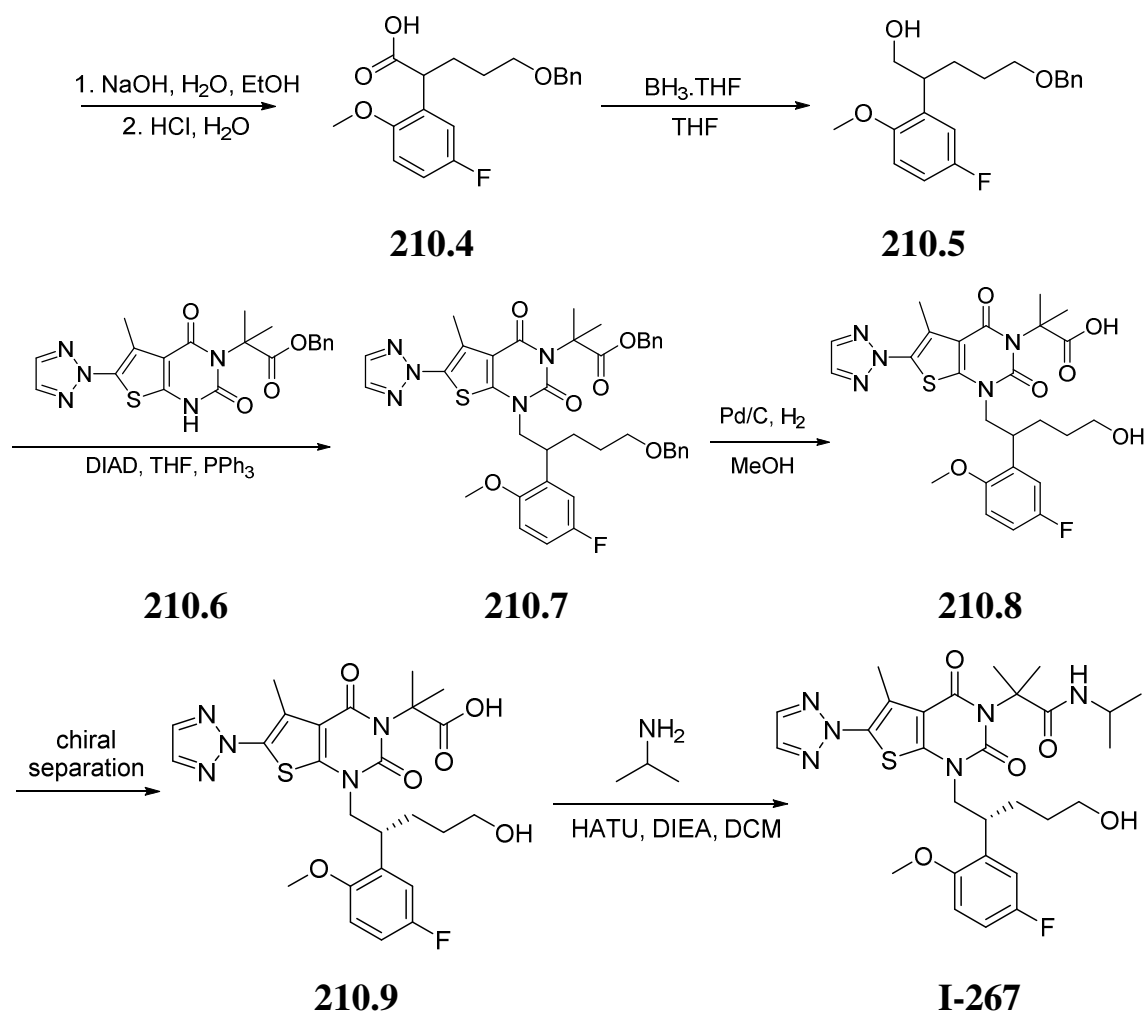
Exemplo 209. Síntese de I-266



[00800] A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **209.1** (276 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (6 mL), **209.2** (150 mg, 0,88 mmol, 1,20 equiv), DIAD (223 mg, 1,10 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (385 mg, 1,47 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 143,8 mg (37%) de **I-266** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 551; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,01 (d, 6H), 1,62 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,95-3,00 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,79-3,90 (m, 1H), 3,99-4,04 (t, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,30-7,33 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 210. Síntese de I-267





[00801] **Síntese de 210.2.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **210.1** (20 g, 97,55 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (100 mL), propanodioato de 1,3-dietila (31,37 g, 195,86 mmol, 2,00 equiv), CuI (3,73 g, 19,59 mmol, 0,20 equiv), ácido picolínico (4,82 g, 39,15 mmol, 0,40 equiv), Cs₂CO₃ (95,9 g, 294,33 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 140°C. A reação foi então inativada pela adição de 300 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x400 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:30). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 0:100 aumentando para

CH₃CN:H₂O 75:25 durante 40 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 9,9 g (36%) de **210.2** como óleo amarelo.

[00802] **Síntese de 210.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **210.2** (9,9 g, 34,82 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (200 mL). Isto foi seguido pela adição de NaH (1,25 g, 52,08 mmol, 1,50 equiv) a 0°C em um banho de água/gelo. A mistura foi agitada durante 1h a 0°C. A isto foi adicionado [(3-bromopropoxi)metil]benzeno (11,92 g, 52,03 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 200 mL de NH₄Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x300 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:15). Isto resultou em 3,3 g (22%) de **210.3** como óleo amarelo.

[00803] **Síntese de 210.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 mL, foram adicionados **210.3** (3,3 g, 7,63 mmol, 1,00 equiv), etanol (33 mL). Isto foi seguido pela adição de uma solução de hidróxido de sódio (1,53 g, 5,00 equiv) em água (16 mL). A mistura foi agitada de um dia para o outro a 70°C. O valor do pH da solução foi ajustado para 1 a 2 com HCl (6 M). A solução resultante foi agitada durante 30 min a 50°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi concentrado sob vácuo e aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (80:1:0,1). Isto resultou em 2,53 g (bruto) de **210.4** como óleo amarelo.

[00804] **Síntese de 210.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **210.4** (2,53 g, 7,61 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano

(25 mL). Isto foi seguido pela adição de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (11,4 mL, 1,50 equiv, 1 M) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 50 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 1,85 g (76%) de **210.5** como óleo amarelo.

[00805] **Síntese de 210.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **210.6** (2,06 g, 4,84 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 mL), **210.5** (1,85 g, 5,81 mmol, 1,20 equiv), DIAD (1,47 g, 7,27 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (2,54 g, 9,68 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 4 g (bruto) de **210.7** como um sólido branco.

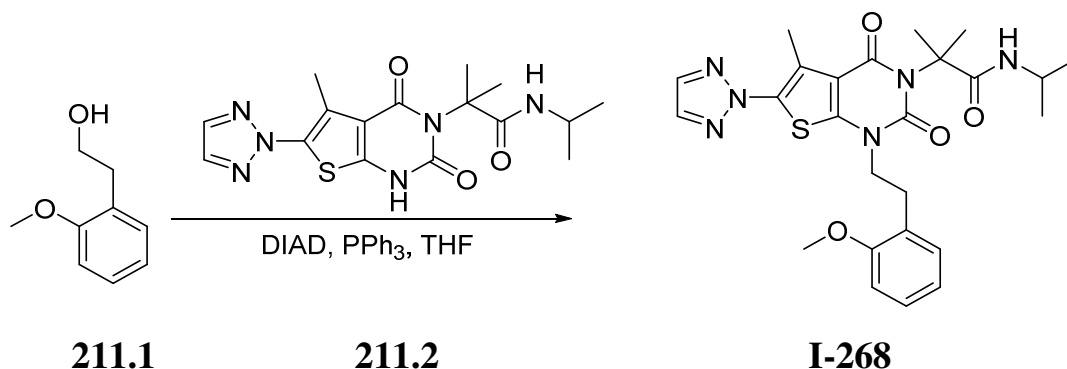
[00806] **Síntese de 210.8.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, foram adicionados **210.7** (4 g, 5,51 mmol, 1,00 equiv), metanol (200 mL), Pd/C (2 g). À mistura acima H_2 (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada durante 3 dias a 25°C. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (50:1:0,1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (0,1% de ácido acético) e CH_3CN (CH_3CN 20,0% até 70% durante 35 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 500 mg (17%) de **210.8** como um sólido branco.

[00807] **Isolamento de 210.9.** O racemato **210.8** (500 mg) foi purificado por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (HPLC-Prep-004): Coluna, “CHIRALPAK IA”, 21,2mm x 150mm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de HOAc) e etanol (mantido 50% de etanol durante 12 min, tempo de retenção: 4,1 min); Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 175 mg (35%) de **210.9** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 546; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,24-1,36 (m, 2H), 1,59-1,62 (d, 6H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 4H), 3,80-3,91 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 8,15 (s, 2H), 12,34 (brs, 1H). Seu enantiômero foi também isolado.

[00808] **Síntese de I-267.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **210.9** (120 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (26 mg, 0,44 mmol, 2,00 equiv), DIEA (56,8 mg, 0,44 mmol, 2,00 equiv), HATU (125,5 mg, 0,33 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x10 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (25:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 70,0% durante 35 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 46,0 mg (36%) de **I-267** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 609; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,01 (dd, 6H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,57-1,59 (d, 6H), 1,72-1,79 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 2H), 4,07-4,14 (m, 1H), 4,33-4,37 (t, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,11-

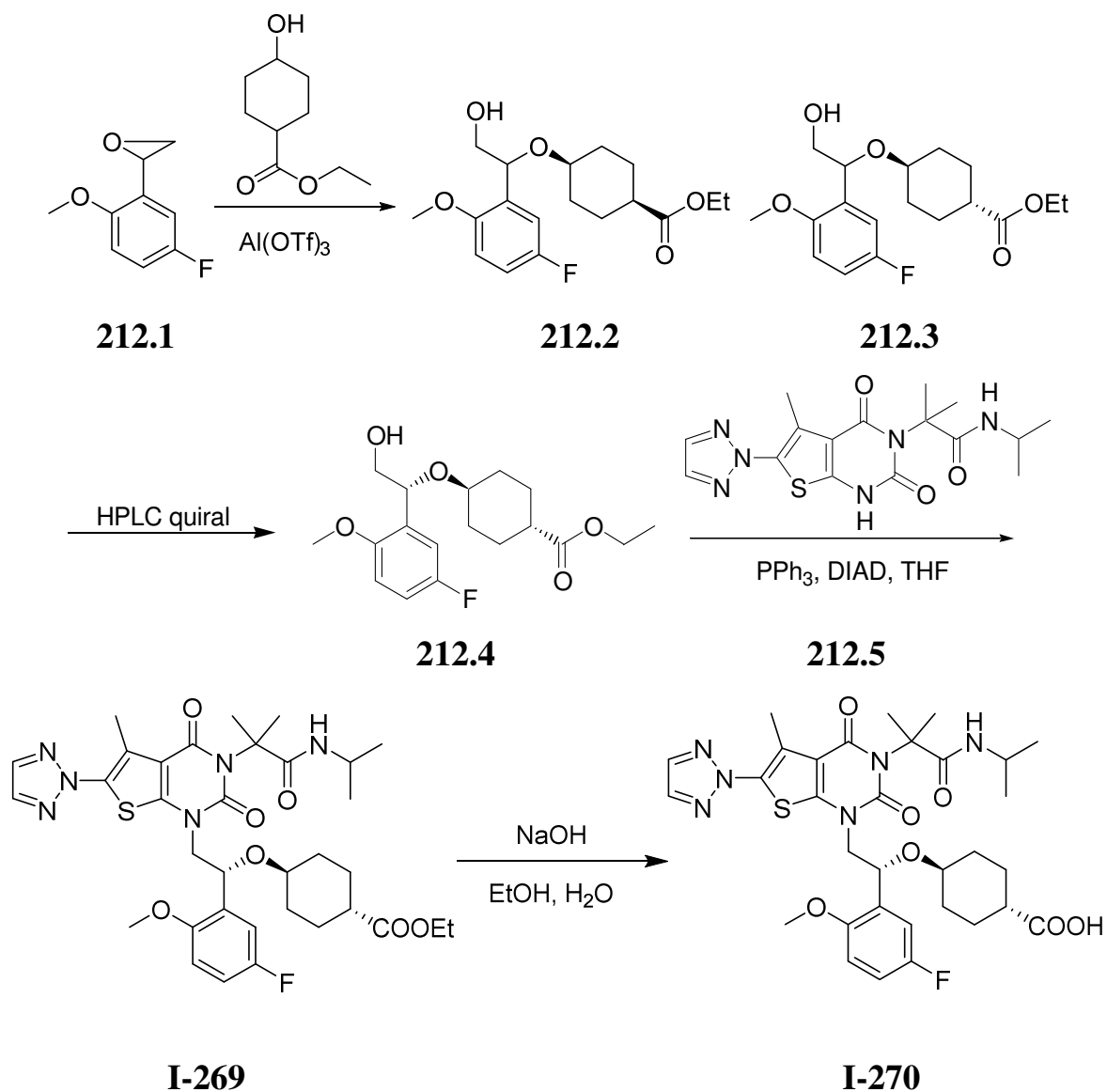
7,15 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 211. Síntese de I-268



[00809] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **211.2** (150 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), **211.1** (72,7 mg, 0,48 mmol, 1,20 equiv), DIAD (104,6 mg, 0,52 mmol, 1,30 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (156,6 mg, 0,60 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 20,0% até 80% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 68,9 mg (34%) de **I-268** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 452; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,02 (d, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,95-3,00 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,96-4,10 (t, 2H), 6,85-6,87 (t, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,31-7,34 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 212. Síntese de I-269 e I-270



[00810] **Síntese de 212.2 e 212.3.** Em um frasco de fundo redondo, de 4 bocas, de 2 L, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados 4-hidroxíciclo-hexano-1-carboxilato de etila (93 g, 540,00 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (8,75 g, 18,45 mmol, 0,10 equiv). A mistura foi agitada durante 15 min à temperatura ambiente. A isto foi adicionado **212.1** (31 g, 184,34 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a de 0°C a 10°C. A solução resultante foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 500 mL de NH_4Cl (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x1.000 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato

de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 35 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 15 g (bruto) de **212.2** e 8,3 g (13%) de **212.3** como óleos incolores.

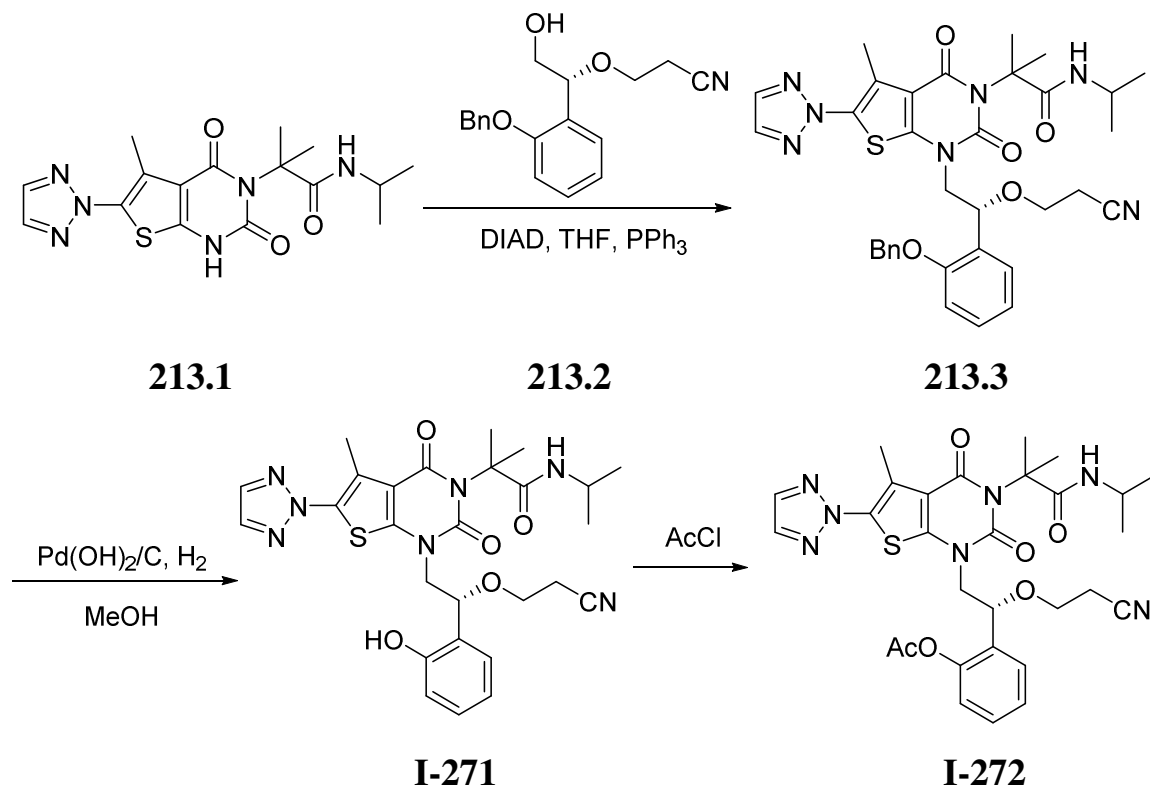
[00811] **Isolamento de 212.4.** Mistura enantiomérica **212.3** (4 g) foi purificada por SFC-Prep com as seguintes condições (SFC-Prep-350-2): Coluna, “CHIRALPAK AD-H SFC”, 5cm x 25 cm, 5µm; fase móvel, CO₂ e IPA (mantido 20,0% de IPA durante 6 min, tempo de retenção: 4,9 min); Detector, UV 220nm. Isto resultou em 1,82 g (46%) de **212.4** como óleo incolor.

[00812] **Síntese de I-269.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **212.5** (839 mg, 2,23 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **212.4** (910 mg, 2,67 mmol, 1,20 equiv), DIAD (676 mg, 3,34 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,05 g, 4,00 mmol, 1,80 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 310 mg (20%) de **I-269** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 721; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,03 (dd, 6H), 1,13-1,17 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 3H), 1,62-1,82 (m, 10H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 3H), 5,18-5,23 (t, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 8,19 (s, 2H).

[00813] **Síntese de I-270.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **I-269** (250 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), etanol (5 mL), uma solução de hidróxido de sódio (17,2 mg, 0,43 mmol, 1,20 equiv) em água (1 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura

ambiente. O valor do pH da solução foi ajustado para 7 com ácido acético. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 2x20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com DCM:MeOH:HOAc (30:1:0,01). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (0,1% de ácido acético) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 90,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 145 mg (60%) de **I-270** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+Na]^+$ 693; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,30 (m, 10H), 1,62-1,82 (m, 10H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 5,18-5,23 (t, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 12,01 (brs, 1H).

Exemplo 213. Síntese de I-271 e I-272



[00814] **Síntese de 213.3.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram

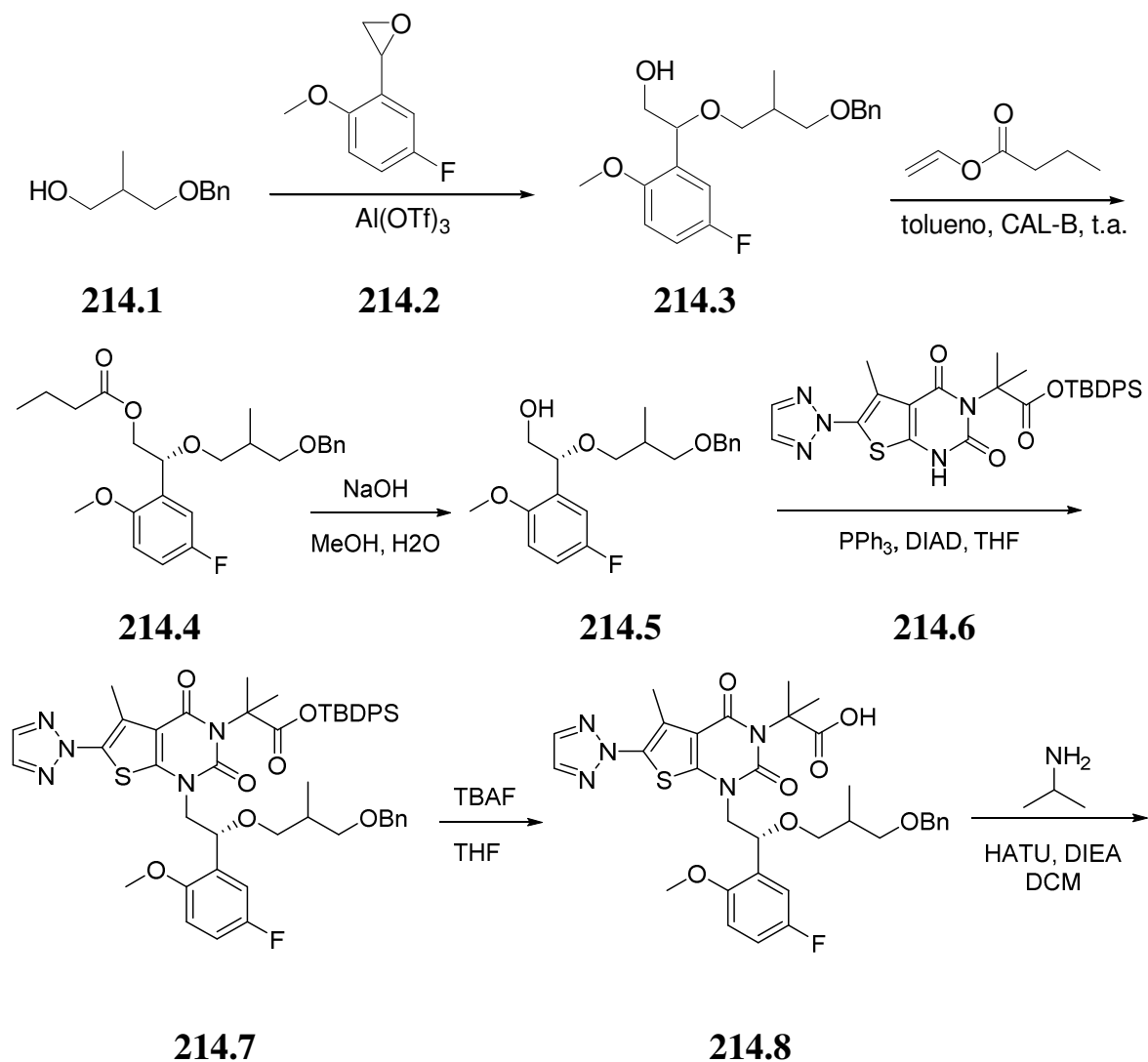
adicionados **213.1** (1 g, 2,66 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **213.2** (948 mg, 3,19 mmol, 1,20 equiv), DIAD (806 mg, 3,99 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (1,05 g, 4,00 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 80,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 1,2 g (69%) de **213.3** como um sólido branco.

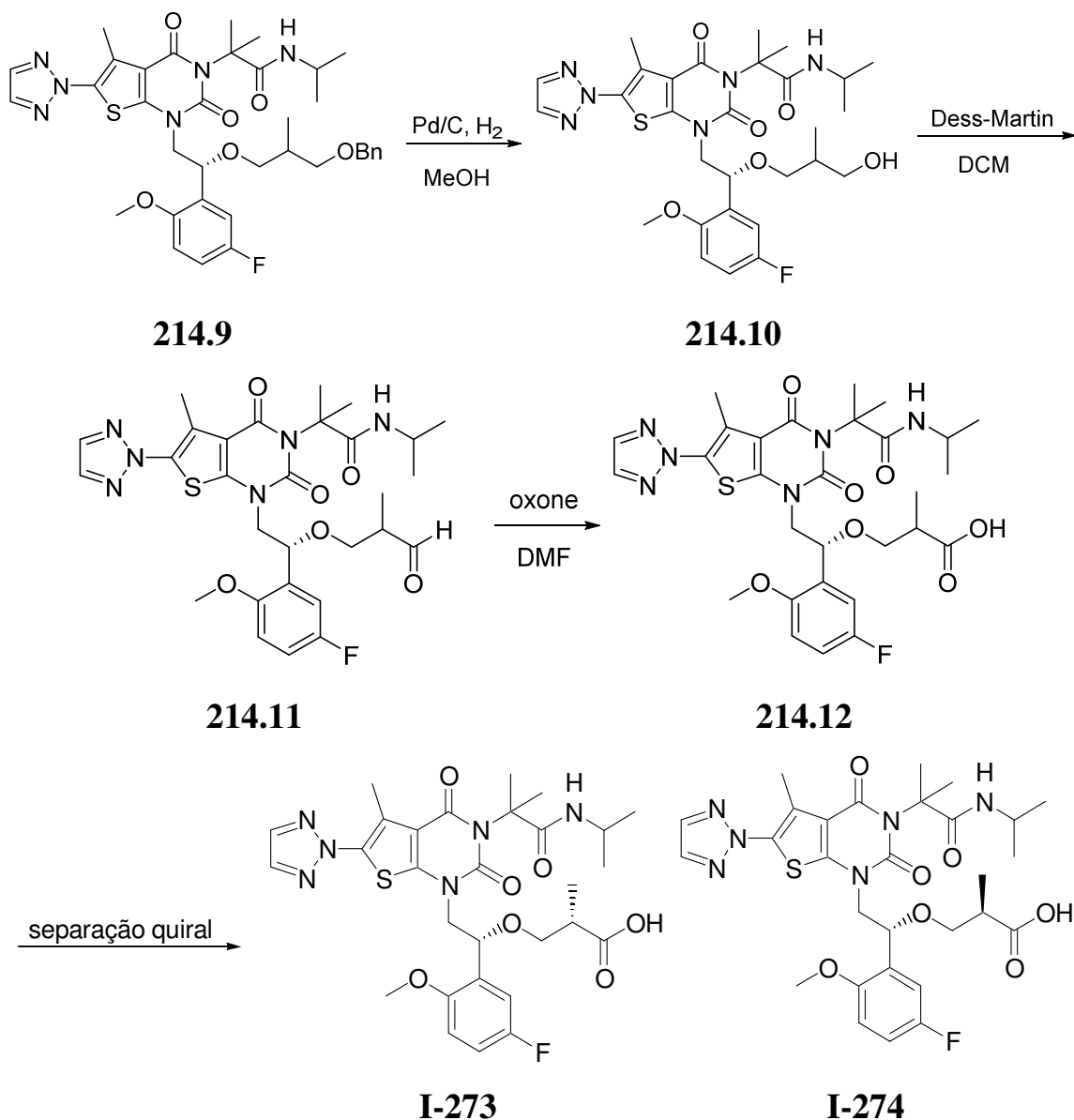
[00815] **Síntese de I-271.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **213.3** (1,2 g, 1,83 mmol, 1,00 equiv), metanol (25 mL), Pd(OH)₂/C (600 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). Isto resultou em 122 mg (12%) de **I-271** como um sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 566; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,02 (dd, 6H), 1,62-1,65 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,62-2,66 (t, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 5,14-5,18 (t, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,34-7,36 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

[00816] **Síntese de I-272.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **I-271** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), trietilamina (53,6 mg, 0,53 mmol, 3,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de AcCl (21 mg, 1,50 equiv) a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 10 mL de

bicarbonato de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:2). Isto resultou em 84,2 mg (78%) de **I-272** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 608; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,03 (t, 6H), 1,62-1,68 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,60-2,64 (t, 2H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,23-7,25 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 214. Síntese de I-273 e I-274





[00817] **Síntese de 214.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 500 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **214.1** (8 g, 44,38 mmol, 3,00 equiv), Al(OTf)_3 (705,4 mg, 1,49 mmol, 0,10 equiv). Isto foi seguido pela adição de **214.2** (2,5 g, 14,87 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 150 mL de bicarbonato de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa

com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, CH₃CN:H₂O 10:90 aumentando para CH₃CN:H₂O 100:0 durante 35 min; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 2 g (39%) de **214.3** como óleo incolor.

[00818] **Síntese de 214.4.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **214.3** (2 g, 5,74 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), butanoato de etenila (360,3 mg, 3,16 mmol, 0,55 equiv), CAL-B (30 mg). A solução resultante foi agitada durante 4h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:40). Isto resultou em 824 mg (34%) de **214.4** como óleo incolor.

[00819] **Síntese de 214.5.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, foram adicionados **214.4** (824 mg, 1,97 mmol, 1,00 equiv), metanol (16 mL), uma solução de hidróxido de sódio (157,7 mg, 3,94 mmol, 2,00 equiv) em água (8 mL). A solução resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 620 mg (90%) de **214.5** como óleo incolor.

[00820] **Síntese de 214.7.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **214.6** (1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 mL), **214.5** (607 mg, 1,74 mmol, 1,00 equiv), DIAD (529 mg, 2,62 mmol, 1,50 equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh₃ (914,5 mg, 3,49 mmol, 2,00 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 1,7 g (bruto) de **214.7** como um sólido

branco.

[00821] **Síntese de 214.8.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 50 mL, foram adicionados **214.7** (1,7 g, 1,88 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (15 mL), TBAF (1,8 g, 5,71 mmol, 3,00 equiv), água (1 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). Isto resultou em 800 mg (64%) de **214.8** como um sólido branco.

[00822] **Síntese de 214.9.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **214.8** (800 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL), propan-2-amina (142 mg, 2,40 mmol, 2,00 equiv), DIEA (465,6 mg, 3,60 mmol, 3,00 equiv), HATU (914,3 mg, 2,40 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x40 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x40 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 526 mg (62%) de **214.9** como um sólido branco.

[00823] **Síntese de 214.10.** A um frasco de fundo redondo, de 50 mL, foram adicionados **214.9** (500 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), Pd/C (200 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 218 mg (50%) de **214.10** como um sólido branco.

[00824] **Síntese de 214.11.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram

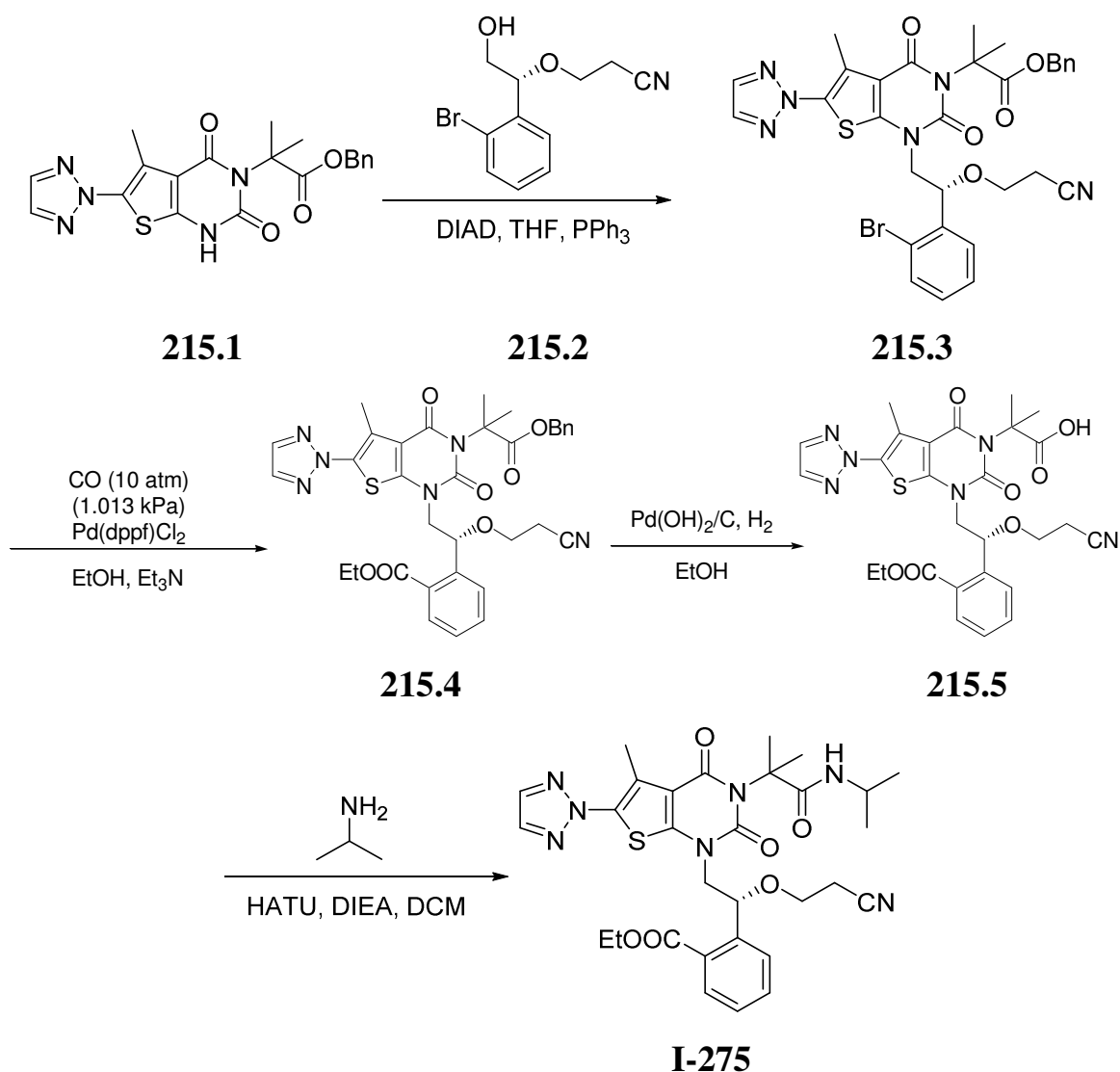
adicionados **214.10** (218 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), reagente de Dess-Martin (225,1 mg, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 30 mL de bicarbonato de sódio (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). Isto resultou em 140 mg (64%) de **214.11** como um sólido branco.

[00825] **Síntese de 214.12.** A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **214.11** (140 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (3 mL), oxone® (140 mg, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi então inativada pela adição de 20 mL de NaHSO₃ (aq.). A solução resultante foi extraída com 2x10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (0,1% de ácido acético) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 80,0% durante 40 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 42 mg (29%) de **214.12** como um sólido branco.

[00826] **Isolamento de I-273 e I-274.** A mistura diastereomérica **214.12** (42 mg) foi purificada por HPLC-Quiral preparativa com as seguintes condições (SHIMADZU-SPD-20A (LC-09)): Coluna, “Virids Silica 2-Ethylpyridine OBD”, 1,9cm x 25cm, 5µm; fase móvel, Hexano (0,1% de HOAc) e etanol (mantido 15,0% etanol durante 18 min; Detector, UV 254nm/220nm. Isto resultou em 14,5 mg (35%) de **I-273** (tempo de retenção 12,6 min) e 12,8 mg (30%) de **I-274** (tempo de retenção 14,3 min) como sólidos amarelos claros. **I-273**: CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 631; RMN-¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,94-0,96 (d, 3H), 1,01-1,04 (t, 6H), 1,63-1,66 (d,

6H), 2,52 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,83-4,04 (m, 3H), 5,08-5,11 (t, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,30-7,40 (brs, 1H), 8,17 (s, 2H). **I-274**: CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 572; RMN- 1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,93-0,95 (d, 3H), 1,00-1,03 (t, 6H), 1,62-1,66 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,98-4,00 (m, 2H), 5,08-5,11 (t, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,40-7,50 (brs, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 215. Síntese de I-275



[00827] **Síntese de 215.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **215.1** (2,4 g, 5,64 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (25 mL), **215.2** (1,68 g, 6,22 mmol, 1,10 equiv), DIAD (1,48 g, 7,32 mmol, 1,30

equiv). Isto foi seguido pela adição de PPh_3 (2,22 g, 8,46 mmol, 1,50 equiv) em porções a 0°C em um banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:3). Isto resultou em 1,4 g (37%) de **215.3** como um sólido branco.

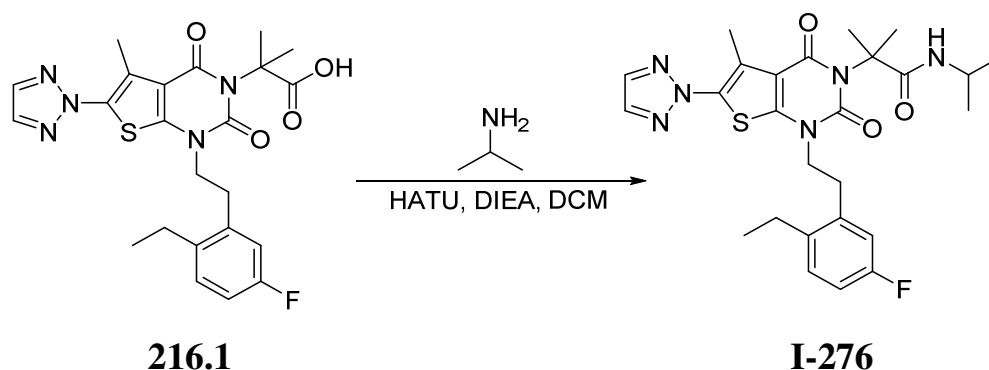
[00828] **Síntese de 215.4.** A um reator de tanque de pressão de 100 mL (CO , 10 atm, 1.013 kPa), foram adicionados **215.3** (1,3 g, 1,92 mmol, 1,00 equiv), etanol (20 mL), Pd(dppf)Cl_2 (141 mg, 0,19 mmol, 0,10 equiv), trietilamina (583 mg, 5,76 mmol, 3,00 equiv). À mistura acima CO foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 120°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 620 mg (48%) de **215.4** como um sólido branco.

[00829] **Síntese de 215.5.** A um frasco de fundo redondo, de 100 mL, foram adicionados **215.4** (620 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv), etanol (15 mL), $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (125 mg). À mistura acima H_2 (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 410 mg (76%) de **215.5** como um sólido branco.

[00830] **Síntese de I-275.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **215.5** (410 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), propan-2-amina (83,4 mg, 1,41 mmol, 2,00 equiv), DIEA (182,4 mg, 1,41 mmol, 2,00 equiv), HATU (322,3 mg, 0,85 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x40 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x25 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF

preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH_4HCO_3) e CH_3CN (CH_3CN 20,0% até 80,0% durante 35 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 20,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 330 mg (75%) de **I-275** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 622; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,01 (dd, 6H), 1,30-1,34 (t, 3H), 1,59 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,66-2,69 (t, 2H), 3,45-3,49 (t, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 2H), 4,25-4,32 (q, 2H), 5,52-5,56 (t, 1H), 7,11-7,14 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,64-7,75 (m, 3H), 8,16 (s, 2H).

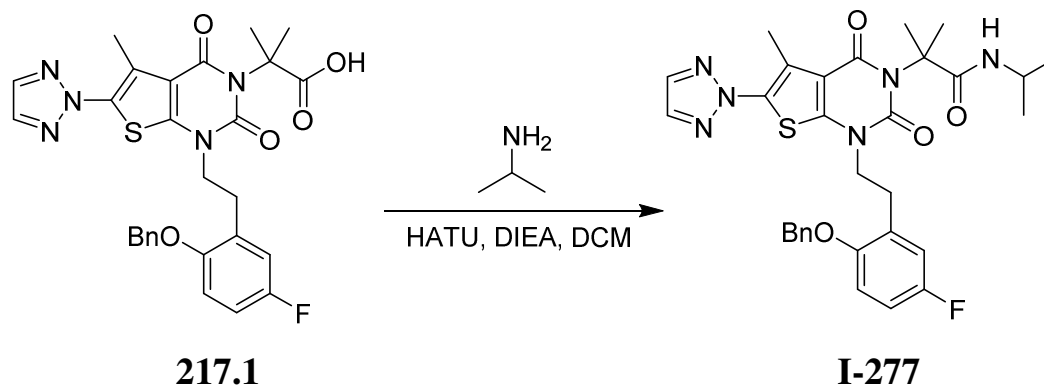
Exemplo 216. Síntese de I-276



[00831] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **216.1** (46 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), propan-2-amina (11,2 mg, 0,19 mmol, 2,00 equiv), DIEA (36,7 mg, 0,28 mmol, 3,00 equiv), HATU (54,1 mg, 0,14 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x5 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x5 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (40:1). Isto resultou em 35,9 mg (72%) de **I-276** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$ 468; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,02 (d, 6H), 1,15-1,17 (t, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,99-3,02 (t, 2H), 3,81-3,90 (m,

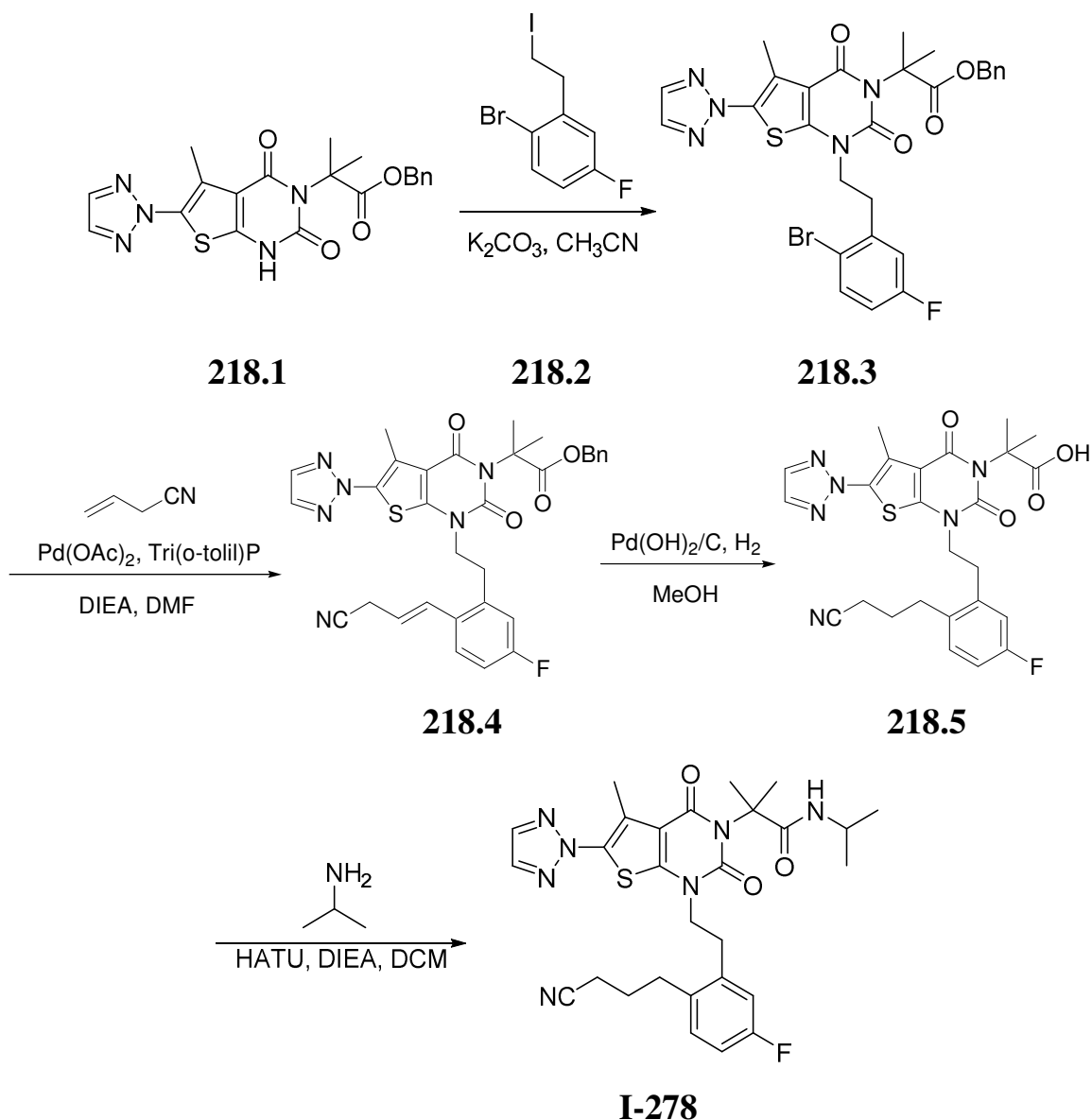
1H), 3,97-4,01 (t, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,33-7,35 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 217. Síntese de I-277



[00832] A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **217.1** (5,2 g, 9,23 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL), propan-2-amina (1,09 g, 18,44 mmol, 2,00 equiv), DIEA (2,4 g, 18,57 mmol, 2,00 equiv). Isto foi seguido pela adição de HATU (5,3 g, 13,94 mmol, 1,50 equiv) em porções. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante foi lavada com 2x200 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 5,0 g (90%) de **I-277** como um sólido branco. O produto bruto (90 mg) foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). 78,1 mg de produto foram obtidos como sólido branco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+Na]⁺ 627; RMN-¹H: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,98-1,00 (d, 6H), 1,60 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,98-3,03 (t, 2H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,99-4,04 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,01-7,12 (m, 3H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,43-7,45 (d, 2H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 218. Síntese de I-278



[00833] **Síntese de 218.3.** A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 100 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **218.1** (3 g, 7,05 mmol, 1,00 equiv), CH_3CN (30 mL), **218.2** (3,47 g, 10,55 mmol, 1,50 equiv), carbonato de potássio (1,56 g, 11,29 mmol, 1,60 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a $80^\circ C$. A mistura resultante foi lavada com 2x150 mL de H_2O . A solução resultante foi extraída com 2x150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 690 mg (16%) de **218.3** como um sólido branco.

[00834] **Síntese de 218.4.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido

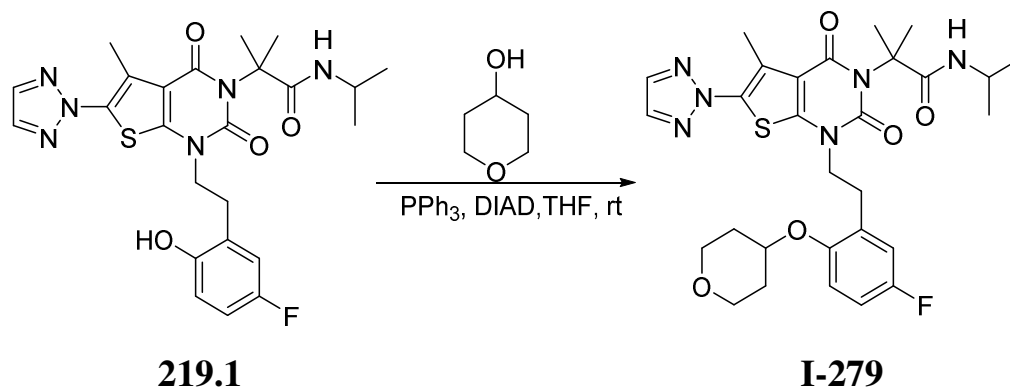
com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **218.3** (380 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (4 mL), but-3-enonitrila (81,5 mg, 1,21 mmol, 2,00 equiv), DIEA (156,9 mg, 1,21 mmol, 2,00 equiv), Pd(OAc)₂ (13,6 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv), Tri(o-tolil)P (37 mg, 0,20 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 120°C. A mistura resultante foi lavada com 2x20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 2x15 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isto resultou em 150 mg (40%) de **218.4** como um sólido branco.

[00835] **Síntese de 218.5.** A um frasco de fundo redondo, de 25 mL, foram adicionados **218.4** (150 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), Pd(OH)₂/C (30 mg). À mistura acima H₂ (g) foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 62 mg (48%) de **218.5** como um sólido branco.

[00836] **Síntese de I-278.** A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **218.5** (62 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (1 mL), propan-2-amina (14 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv), DIEA (45,8 mg, 0,35 mmol, 3,00 equiv), HATU (67,4 mg, 0,18 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 10 mL de DCM. A mistura resultante foi lavada com 2x5 mL de H₂O. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com diclorometano/metanol (30:1). O produto bruto foi purificado por HPLC-Flash preparativa com as seguintes condições (IntelFlash-1): Coluna, C18; fase móvel, água (10 mmol/L de NH₄HCO₃) e CH₃CN (CH₃CN 10,0% até 90,0% durante 30 min, até 100% durante 5 min e abaixado para 10,0% durante 5 min); Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 37,4 mg (56%)

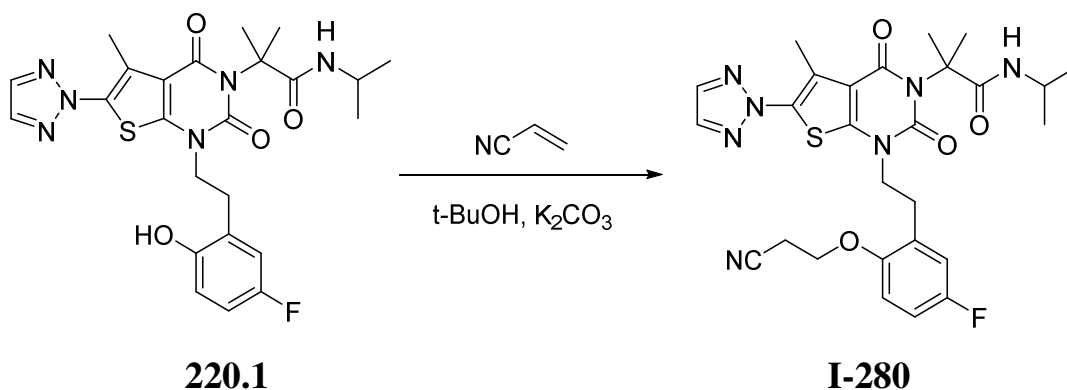
de **I-278** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 566; RMN- ^1H : (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,02 (dd, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,52-2,54 (m, 5H), 2,71-2,75 (t, 2H), 2,99-3,03 (t, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,99-4,03 (t, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 219. Síntese de I-279



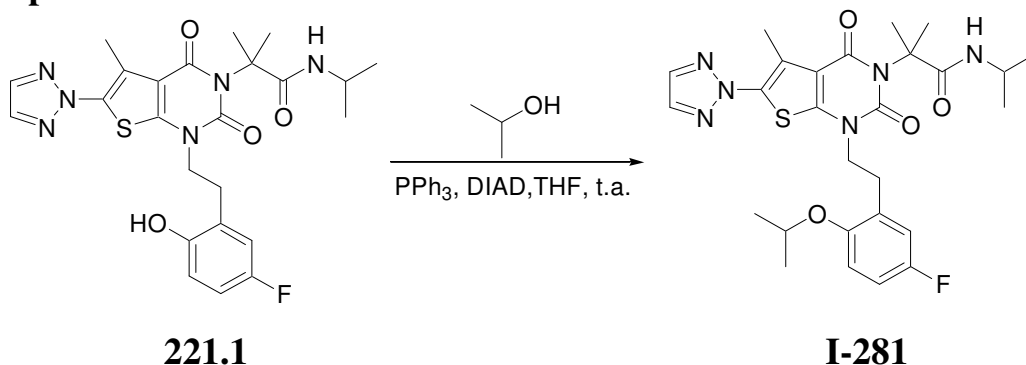
[00837] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **219.1** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), oxan-4-ol (99 mg, 0,97 mmol, 5,00 equiv), DIAD (235,3 mg, 1,16 mmol, 6,00 equiv), PPh_3 (407 mg, 1,55 mmol, 8,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 24h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 75,9 mg (65%) de **I-279** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 599; RMN- ^1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,01 (d, 6H), 1,52-1,64 (m, 8H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,97-3,01 (t, 2H), 3,41-3,48 (t, 2H), 3,81-3,91 (m, 3H), 4,00-4,05 (t, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 7,28-7,31 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Exemplo 220. Síntese de I-280



[00838] A um frasco de 8 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **220.1** (300 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (80,4 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), terc-butanol (43,1 mg, 1,00 equiv), prop-2-enonitrila (3 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80°C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 46,5 mg (14%) de **I-280** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M+H]^+$ 568; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,00-1,02 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 4H), 3,79-3,91 (m, 1H), 4,04-4,08 (t, 2H), 4,19-4,23 (t, 2H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,31-7,34 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Exemplo 221. Síntese de I-281



[00839] A um frasco de 8 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram adicionados **221.1** (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (2 mL), propan-2-ol (58,3 mg, 0,97 mmol, 5,00 equiv), DIAD (235,3 mg, 1,16 mmol, 6,00 equiv), PPh₃ (407 mg, 1,55 mmol, 8,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 24h à temperatura

ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma CCF preparativa com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). Isto resultou em 47,8 mg (44%) de **I-281** como um sólido branco. CL-EM (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 498; RMN- 1H : (300 MHz, DMSO, ppm): δ 0,99-1,01 (d, 6H), 1,23-1,25 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,93-2,98 (t, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,98-4,02 (t, 2H), 4,51 a 4,59 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,29-7,32 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Exemplo 222. Ensaio de inibição *in vitro* de acetil-CoA-carboxilase (ACC)

[00840] Um procedimento exemplificador do ensaio de inibição *in vitro* de ACC, que pode ser usado para determinar a ação inibitória de compostos da invenção quer contra ACC humana (hACC2) quer contra ACC fúngica (fACC2), é descrito a seguir. O kit de ensaio “ADP-Glo™ Kinase Assay” da Promega foi utilizado. O ensaio “ADP-Glo™ Kinase Assay” é um ensaio de detecção luminescente de ADP para medir a atividade enzimática pela quantificação da quantidade de ADP produzida durante uma reação enzimática. O ensaio é realizado em duas etapas: na primeira etapa (etapa 1), após a reação enzimática, um volume igual de reagente “ADP-Glo™ Reagent” é adicionado para determinar a reação e depletar o ATP restante; na segunda etapa (etapa 2), o Reagente de Detecção de Quinase (*Kinase Detection Reagent*) é adicionado para converter simultaneamente ADP em ATP e para permitir que o ATP recém-sintetizado seja medido usando uma reação de luciferase/luciferina. Luminescência pode ser correlacionada com as concentrações de ADP pelo uso de uma curva de conversão de ATP-em-ADP. O procedimento detalhado é como segue. 50 μ L do composto sendo testado (600 μ M em DMSO) foram adicionados a uma placa de diluição de 384 poços. O composto foi diluído 1:3 sucessivamente em DMSO em cada fileira de 11 poços. 0,5 μ L de solução de trabalho de ACC2 foi adicionado à placa de ensaio “Optiplat” de 384 poços. 0,5 μ L de solução de composto diluída em cada coluna da etapa 2 foi adicionado à placa de ensaio, cada

fileira contendo 2 replicatas. Nas últimas 2 fileiras, 0,5 µL de controle negativo (DMSO) foi adicionado em uma fileira e 0,5 µL de controle positivo (composto **I-97**) foi adicionado na outra fileira. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 15 minutos. 5 µL de solução de trabalho de substrato foram adicionados a cada poço para iniciar a reação. As concentrações finais na reação de ACC2 consistem em: 5 nM de ACC2, 20 µM de ATP, 20 µM de acetil-CoA, 12 mM de NaHCO₃, 0,01% de Brij35, 2 mM de DTT, 5% de DMSO, concentrações de 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. 10 µL de reagente “ADP Glo™ Reagent” foram adicionados. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 40 minutos. 20 µL de reagente de detecção de quinase foram adicionados. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 40 minutos e então foram lidas em um leitor de placas “Perkin Elmer EnVision 2104” para luminescência como Unidades Luminosas Relativas (ULR).

[00841] Os dados para cada concentração de composto, e, também, para as concentrações de controles positivo e negativo foram promediados e o desvio padrão foi calculado. A inibição percentual foi calculada pela fórmula: $100 \times (\text{concentração de controle negativo média} - \text{concentração de composto média}) / (\text{concentração de controle negativo média} - \text{concentração de controle positivo média})$. A CI₅₀ de cada composto foi calculada pelo ajuste dos dados com a seguinte equação de regressão não linear:

$$Y = \text{Base} + (\text{Topo} - \text{Base}) / (1 + 10^{((\text{LogCI}_{50} - X) * \text{Inclinação de Hill}))},$$

na qual Y é a inibição percentual, Base é o valor de Y na base da curva, Topo é o valor de Y no platô da curva, CI₅₀ é a concentração de composto inibidor que causa 50% de inibição de ACC2, X é o logaritmo na base 10 da concentração de composto inibidor e Inclinação de Hill é o grau de cooperatividade.

[00842] Os resultados dos ensaios de inibição *in vitro* de ACC2 são apresentados na **Tabela 2a**. Os números de composto correspondem aos números de composto na **Tabela 1**. Os compostos tendo uma atividade designados como “AAA” forneceram uma CI_{50} de 0,0004-0,001 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “AA” forneceram uma CI_{50} de 0,001-0,005 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “A” forneceram uma CI_{50} de 0,005-0,01 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “B” forneceram uma CI_{50} de 0,01-0,04 μM ; e os compostos tendo uma atividade designados como “C” forneceram uma $CI_{50} \geq 0,04 \mu M$ IC_{50} . “NA” significa “Não Analisado.”

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

Composto	hACC2	fACC2
I-1	A	AA
I-2	AA	AA
I-3	A	AA
I-4	A	AA
I-5	B	NA
I-6	B	NA
I-7	A	AA
I-8	A	NA
I-9	A	NA
I-10	B	AA
I-11	B	NA
I-12	B	NA
I-13	A	AA
I-14	AA	NA
I-15	AA	NA
I-16	A	AA
I-17	A	AA
I-18	A	AA
I-19	B	NA
I-20	A	AA
I-21	A	AA
I-22	A	AA
I-23	A	AA
I-24	B	NA
I-25	A	AA
I-26	B	NA
I-27	A	AA
I-28	B	AA
I-29	A	AA
I-30	AA	NA
I-31	A	NA
I-32	A	NA
I-33	B	NA
I-34	A	AA
I-35	AA	AA
I-36	AA	AA

Composto	hACC2	fACC2
I-37	A	AA
I-38	A	AA
I-39	A	AA
I-40	A	AA
I-41	A	AA
I-42	A	AA
I-43	A	AAA
I-44	A	AAA
I-45	B	AA
I-46	A	AA
I-47	B	AA
I-48	A	AAA
I-49	B	AA
I-50	A	AA
I-51	A	AA
I-52	B	AA
I-53	B	AA
I-54	B	AA
I-55	B	AA
I-56	B	AA
I-57	B	AAA
I-58	B	AA
I-59	A	AA
I-60	B	AAA
I-61	A	AA
I-62	AA	AA
I-63	A	AAA
I-64	B	AA
I-65	B	AAA
I-66	A	AA
I-67	A	AA
I-68	A	AA
I-69	A	AAA
I-70	AA	AA
I-71	AA	AA
I-72	AA	AA
I-73	A	AA
I-74	A	AA
I-75	D	AA
I-76	D	AA
I-77	B	AA
I-78	B	AA
I-79	B	AA
I-80	D	AA
I-81	A	AA
I-82	AA	AA
I-83	D	AA
I-84	A	AAA
I-85	B	AAA
I-86	B	AA
I-87	A	AA
I-88	A	AA
I-89	B	AA
I-90	B	AA
I-91	B	AA
I-92	A	NA
I-93	A	NA
I-94	AA	NA

Composto	hACC2	fACC2
I-95	A	NA
I-96	AA	AA
I-97	AA	AAA
I-98	A	AA
I-99	AA	AA
I-100	AA	AA
I-101	A	AA
I-102	AA	AA
I-103	B	AA
I-104	AA	AA
I-105	AA	AAA
I-106	A	AA
I-107	A	AA
I-108	AA	AA
I-109	AA	AA
I-110	A	AA
I-111	AA	AAA
I-112	AA	AAA
I-113	AA	AA
I-115	A	AA
I-116	A	AAA
I-117	A	AAA
I-118	AA	AAA
I-119	AA	AAA
I-120	A	AA
I-121	AA	AA
I-122	B	AA
I-123	B	AA
I-124	AA	AAA
I-125	AA	AA
I-126	A	AA
I-127	B	AA
I-128	B	AA
I-129	AA	AA
I-130	B	AAA
I-131	A	AAA
I-132	NA	NA
I-133	A	AA
I-134	A	AA
I-135	B	AA
I-136	A	AA
I-137	AA	AA
I-138	AA	AA
I-139	A	A
I-140	A	AA
I-141	A	AA
I-142	AA	AA
I-143	A	AA
I-144	NA	AA
I-145	NA	AA
I-146	NA	AA
I-147	A	AA
I-148	AA	AA
I-149	AA	AA
I-150	AA	AAA
I-151	A	AAA
I-152	AA	AAA
I-153	AA	AAA

Composto	hACC2	fACC2
I-154	A	AA
I-155	A	AA
I-156	B	AAA
I-157	A	AA
I-158	B	AA
I-159	AA	AA
I-160	A	AA
I-161	AA	AAA
I-162	D	AAA
I-163	A	AA
I-164	A	AA
I-165	A	AA
I-166	AA	AAA
I-167	A	AAA
I-168	A	AA
I-169	D	AA
I-170	B	AAA
I-171	B	AA
I-172	A	AAA
I-173	B	AA
I-174	A	AAA
I-175	A	AAA
I-176	B	AA
I-177	B	AAA
I-178	B	NA
I-179	D	NA
I-180	A	AAA

[00843] Resultados adicionais dos ensaios de inibição *in vitro* de ACC2 são apresentados na **Tabela 2b**. Os números de composto correspondem aos números de composto na **Tabela 1**. Os compostos tendo uma atividade designados como “AAA” forneceram uma CI_{50} de 0,0003-0,001 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “AA” forneceram uma CI_{50} de 0,001-0,005 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “A” forneceram uma CI_{50} de 0,005-0,01 μM ; os compostos tendo uma atividade designados como “B” forneceram uma CI_{50} de 0,01-0,04 μM ; e os compostos tendo uma atividade designados como “C” forneceram uma $CI_{50} \geq 0,04 \mu M$. “NA” significa “não analisado”.

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

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

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

Composto	hACC2	fACC2
I-67	A	AA
I-68	A	AA
I-69	A	AAA
I-70	AA	AA
I-71	AA	AA
I-72	AA	AA
I-73	A	AA
I-74	A	AA
I-75	C	AA
I-76	C	AA
I-77	B	AA
I-78	B	AAA
I-79	B	AA
I-80	C	AA
I-81	A	AA
I-82	AA	AA
I-83	C	AA
I-84	A	AAA
I-85	B	AAA
I-86	B	AA
I-87	A	AA
I-88	A	AAA
I-89	A	AA
I-90	B	AA
I-91	B	AA
I-92	A	NA
I-93	A	NA
I-94	AA	NA
I-95	A	NA
I-96	AA	AA
I-97	AA	AAA
I-98	A	AA
I-99	AA	AA
I-100	AA	AA
I-101	A	AA
I-102	AA	AA
I-103	B	AA
I-104	AA	AA
I-105	AA	AAA
I-106	A	AA
I-107	A	AA
I-108	AA	AA
I-109	AA	AA
I-110	A	AA
I-111	AA	AAA
I-112	AA	AAA
I-113	AA	AA
I-115	A	AA
I-116	A	AAA
I-117	A	AAA
I-118	AA	AAA
I-119	AA	AAA
I-120	A	AA
I-121	AA	AA
I-122	B	AA
I-123	B	AA
I-124	AA	AAA
I-125	AA	AAA

Composto	hACC2	fACC2
I-126	A	AA
I-127	B	AA
I-128	B	AA
I-129	AA	AA
I-130	B	AAA
I-131	A	AAA
I-132	NA	NA
I-133	A	AA
I-134	A	AA
I-135	B	AAA
I-136	A	AAA
I-137	AA	AA
I-138	AA	AAA
I-139	AA	AA
I-140	A	AA
I-141	A	AA
I-142	AA	AA
I-143	A	AA
I-144	A	AA
I-145	B	AA
I-146	C	AA
I-147	A	AA
I-148	AA	AA
I-149	AA	AA
I-150	AA	AAA
I-151	AA	AAA
I-152	AA	AAA
I-153	AA	AAA
I-154	A	AA
I-155	A	AA
I-156	B	AAA
I-157	A	AA
I-158	B	AA
I-159	AA	AA
I-160	A	AA
I-161	AA	AAA
I-162	C	AAA
I-163	A	AA
I-164	A	AA
I-165	A	AA
I-166	AA	AAA
I-167	A	AAA
I-168	A	AA
I-169	C	AA
I-170	B	AAA
I-171	B	AA
I-172	A	AAA
I-173	B	AA
I-174	A	AAA
I-175	A	AAA
I-176	B	AA
I-177	B	AAA
I-178	B	NA
I-179	C	NA
I-180	A	AAA
I-181	A	AA
I-182	A	AA
I-183	A	AAA

Composto	hACC2	fACC2
I-184	A	AA
I-185	AA	AA
I-186	A	AAA
I-187	AA	AA
I-188	A	AAA
I-189	B	NA
I-190	A	NA
I-193	A	NA
I-194	A	AA
I-195	A	AAA
I-196	B	AA
I-197	A	AAA
I-198	AA	AA
I-199	A	AAA
I-200	B	AA
I-201	B	AAA
I-202	B	AA
I-205	A	AAA
I-206	AA	AAA
I-207	A	AAA
I-209	C	AA
I-210	AA	AAA
I-211	B	AA
I-212	AA	AA
I-213	A	AA
I-216	A	AAA
I-217	A	AAA
I-218	B	AA
I-219	A	AA
I-220	B	AA
I-221	A	AAA
I-222	A	AAA
I-223	B	AA
I-224	A	AA
I-225	A	AA
I-226	B	AAA
I-227	B	AA
I-228	A	AA
I-229	C	AA
I-230	B	AAA
I-231	B	AA
I-232	A	AA
I-233	B	AA
I-234	B	AA
I-235	B	AA
I-236	B	AA
I-237	B	AA
I-238	A	AA
I-239	B	AA
I-240	B	AA
I-241	C	A
I-242	AA	AA
I-243	C	AA
I-244	C	AA
I-245	AA	AAA
I-246	AA	AAA
I-247	AA	AA
I-248	B	AAA

Composto	hACC2	fACC2
I-249	A	AAA
I-250	A	AA
I-251	B	AA
I-252	AA	AA
I-253	A	AAA
I-254	C	AA
I-255	B	AAA
I-256	A	AA
I-257	C	A
I-258	C	A
I-259	A	AA
I-260	B	AAA
I-261	A	AAA
I-262	C	A
I-263	B	AAA
I-264	B	AA
I-265	B	AA
I-266	A	AA
I-267	C	AA
I-268	B	AA
I-269	C	AA
I-270	B	AAA
I-271	A	AAA
I-272	AA	AAA
I-273	C	AAA
I-274	C	AAA
I-275	C	AAA
I-276	A	AAA
I-277	B	AA
I-278	B	AA
I-279	B	AAA
I-280	B	AA
I-281	B	AAA

Exemplo 223

Ensaio de deslocamento térmico

[00844] Os compostos da presente invenção são avaliados em um ensaio de deslocamento térmico usando métodos substancialmente similares àqueles 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 neste documento como referência.

Exemplo 224

Ensaio de incorporação de [¹⁴C]-Acetato

[00845] Os compostos da presente invenção são avaliados em um Ensaio de Incorporação de [¹⁴C]-Acetato. Um procedimento exemplificador

do ensaio, que mede a incorporação de acetato isotopicamente marcado em ácidos graxos, é o seguinte. Células HepG2 são mantidas em frascos T-75 contendo DMEM suplementado com 2mM de l-glutamina, penicilina G (100 unidades/mL), estreptomicina 100µg/mL com 10% de FBS e incubadas em uma incubadora umidificada com 5% de CO₂ a 37°C. As células foram alimentadas a cada 2-3 dias. No 1^a dia as células são semeadas em placas de 24 poços em uma densidade de 1,2x10⁵ células/mL/poço com o meio de crescimento. No 3^o dia o meio é substituído por meio novo contendo 10% de FBS. No 4^o dia o meio é substituído por 0,5 mL de meio novo contendo o composto de teste (em DMSO; concentração final [DMSO] é 0,5%) e as células são incubadas a 37°C durante 1 hora. A uma cópia da placa, 4 µL de [2-¹⁴C]-acetato (56mCi/mmol; 1 mCi/mL; PerkinElmer) são adicionados e as células são incubadas a 37°C, 5% de CO₂ durante 5 horas. A uma segunda cópia de placa, 4 µL de acetato frio são adicionados e as células são incubadas a 37°C, 5% de CO₂ durante 5 horas. Esta placa é usada para a medição da concentração de proteínas. O meio é removido e adicionado a um tubo de centrífuga de 15 mL (BD, Falcon/352096). As células são lavadas com 1 mL de PBS, então são aspiradas e as etapas de lavagem e de aspiração são repetidas. 0,5 mL de NaOH 0,1N é adicionado a cada poço e deixado em repouso à temperatura ambiente para dissolver a monocamada de células. A suspensão de células restante é coletada com o meio. Da placa para determinação de proteínas, uma alíquota é removida para a determinação de proteínas (25 µL). 1,0 mL de EtOH e 0,17 mL de KOH 50% são adicionados aos tubos contendo meio e suspensões de células. As células são incubadas a 90°C durante 1 h, são esfriadas para a temperatura ambiente. 5 mL de éter de petróleo são adicionados a cada tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1.000 rpm durante 5 min e 500 µL da camada de éter de petróleo são transferidos para tubos de leitor Microbet, então 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).

[00846] A camada de éter de petróleo restante é rejeitada e a fase aquosa é reservada para extrações de ácidos graxos. A fase aquosa é acidulada com 1 mL de HCl concentrado, medindo-se o pH de um ou dois extratos para se certificar de que o pH está abaixo de 1. 5 mL de éter de petróleo são adicionados a cada tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1.000 rpm durante 5 min e 4 mL da camada de éter de petróleo são transferidos para tubos de vidro novos (10mm x 18mm). 5 mL de éter de petróleo são adicionados a cada tubo, agitados vigorosamente, centrifugados a 1.000 rpm durante 5 min e 5 mL da camada de éter de petróleo são transferidos para tubo de vidro e a extração é repetida de novo. Os extratos de éter de petróleo são combinados e evaporados até a secura de um dia para o outro. No 5º dia o resíduo das frações de éter de petróleo é ressuspenso em 120 µL de clorofórmio-hexano (1:1) contendo 200 µg de ácido linoleico como um carreador. 5 µL disto são aplicados como pontos sobre placas de gel de sílica e as placas são eluídas usando heptano-éter dietílico-ácido acético (90:30:1) como eluente. A banda de ácidos graxos é visualizada com vapor de iodo e as bandas correspondentes são cortadas para dentro de 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 225

[00847] Os compostos da presente invenção foram avaliados em um Ensaio de Atividade Antifúngica. Um procedimento exemplificador do ensaio, que mede a suscetibilidade de várias espécies de *Candida* aos compostos antifúngicos, é descrito a seguir. Os compostos a serem testados (incluindo fluconazol e anfotericina B) foram dissolvidos em DMSO para obter uma solução tendo uma concentração de 1 mg/mL. Estas soluções de estoque foram esterilmente filtradas usando um filtro de seringa de náilon de 0,22 µm e então diluídas em água estéril para alcançar uma concentração final

de 128 µg/mL.

[00848] Todas as espécies foram crescidas a partir de estoque congelado por plaqueamento direto sobre ágar de Dextrose Sabouraud recém-preparado (BD, Difco) e incubadas de um dia para o outro em ar ambiente a 35°C durante 24 h. Uma suspensão direta foi preparada em RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) coletando-se colônias individuais das culturas crescidas de um dia para o outro usando esfregãos estéreis embebidos em solução salina estéril. A concentração da suspensão foi determinada usando curvas-padrão predeterminadas. Estas suspensões foram então diluídas 5×10^3 UFC/mL para alcançar uma concentração final de $2,5 \times 10^3$ UFC/mL quando adicionadas à placa de microtitulação de acordo com as normas de procedimento de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute, USA*) (M27-A3, Vol.28 No.14).

[00849] As placas de microtitulação com caldo para desafio de CIM (Concentração Inibitória Mínima) foram preparadas de acordo com as normas de procedimento de CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14). As normas de procedimento originais de CLSI enfocavam a leitura das CIMs de *Candida* pós 48h de incubação. Visto que a leitura após apenas 24h oferece uma vantagem evidente de cuidado para o paciente, os limites de Controle de Qualidade (CQ) estão sendo estabelecidos para todos os fármacos em 24 h. Dito isto, não há limites de sensibilidade interpretativos para anfotericina B em 24h e os limites de sensibilidade interpretativos atuais para fluconazol são baseados em uma leitura em 48 h. As CIMs para os compostos de teste foram registradas em 48 h. Todas as determinações de CIM foram realizadas por comparação visual do crescimento verificado nos poços desafiados com antibióticos com aquele de controle de crescimento. O primeiro poço verificado no esquema de diluição que não mostrou crescimento (ou inibição completa) foi registrado como o de CIM.

[00850] Os resultados do Ensaio de Atividade Antifúngica são

mostrados na **Tabela 3a**. Os compostos tendo uma atividade designados como “AA” forneceram uma CIM de 0,06-0,24 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “A” forneceram uma CIM de 0,25-1,0 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “B” forneceram uma CIM de 1,1-2,0 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “C” forneceram uma CIM de 2,1-4,0 µg/mL; e os compostos tendo uma atividade designados como “D” forneceram uma CIM de > 4,1 µg/mL.

Tabela 3a. Atividade antifúngica contra espécies de *Candida*

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-1	A	A	B
I-2	C	A	C
I-3	B	A	B
I-4	A	A	A
I-5	C	B	C
I-6	A	A	B
I-7	B	A	B
I-8	B	B	C
I-9	C	A	C
I-10	A	A	A
I-11	B	B	B
I-12	B	A	C
I-13	A	AA	A
I-14	A	A	B
I-15	A	A	A
I-16	A	A	A
I-17	A	A	A
I-18	A	A	A
I-19	C	C	C
I-20	A	A	A
I-21	A	A	A
I-22	A	A	A
I-23	A	AA	A
I-24	A	A	A
I-25	A	A	A
I-26	C	C	C
I-27	A	AA	A
I-28	A	AA	A
I-29	A	AA	A
I-30	C	C	C
I-31	A	A	B
I-32	AA	AA	A
I-33	A	A	A
I-34	A	A	A
I-35	C	C	C
I-36	B	A	B
I-37	C	A	B
I-38	B	A	B
I-39	A	A	A
I-40	A	A	A

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-41	B	A	A
I-42	B	A	B
I-43	A	A	A
I-44	C	B	C
I-45	A	A	A
I-46	A	A	B
I-47	A	AA	A
I-48	B	B	C
I-49	C	C	C
I-50	B	B	C
I-51	A	A	B
I-52	C	C	C
I-53	A	A	A
I-54	A	A	A
I-55	A	A	A
I-56	A	AA	A
I-57	A	A	A
I-58	B	A	B
I-59	B	A	A
I-60	C	C	C
I-61	A	A	A
I-62	A	A	A
I-63	A	A	B
I-64	C	C	C
I-65	C	C	C
I-66	C	B	B
I-67	B	A	B
I-68	NA	NA	NA
I-69	NA	NA	NA
I-70	A	A	A
I-71	A	A	A
I-72	C	A	B
I-73	A	A	A
I-74	C	A	C
I-75	C	C	C
I-76	C	C	C
I-77	B	C	B
I-78	C	C	C
I-79	C	C	C
I-80	C	C	C
I-81	C	C	C
I-82	C	C	C
I-83	C	C	C
I-84	B	A	A
I-85	A	A	A
I-86	C	C	C
I-87	B	B	A
I-88	B	A	B
I-89	C	C	C
I-90	C	B	C
I-91	A	AA	AA
I-92	A	A	B
I-93	C	C	D
I-94	A	C	C
I-95	B	B	B
I-96	C	C	C

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-97	A	AA	A
I-98	C	A	C
I-99	A	AA	A
I-100	A	AA	A
I-101	A	A	A
I-102	A	A	A
I-103	B	A	A
I-104	A	AA	A
I-105	A	AA	A
I-106	B	A	A
I-107	A	A	B
I-108	A	A	A
I-109	A	A	A
I-110	A	A	A
I-111	A	A	A
I-112	A	A	A
I-113	A	A	B
I-115	C	B	B
I-116	A	A	A
I-117	C	A	C
I-118	B	A	C
I-119	A	AA	A
I-120	A	A	A
I-121	B	A	B
I-122	C	A	B
I-123	C	B	C
I-124	A	AA	A
I-125	C	C	C
I-126	B	A	B
I-127	B	A	B
I-128	C	B	C
I-129	B	A	A
I-130	B	C	B
I-131	B	A	B
I-132	A	A	A
I-133	B	B	C
I-134	B	B	B
I-135	A	C	C
I-136	A	AA	A
I-137	C	C	C
I-138	A	A	A
I-139	A	A	B
I-140	B	A	C
I-141	C	C	C
I-142	C	B	C
I-143	C	C	C
I-144	A	A	A
I-145	C	C	C
I-146	C	C	C
I-147	C	C	C
I-148	C	C	C
I-149	C	C	C
I-150	A	A	A
I-151	A	A	A
I-152	C	C	C
I-153	C	C	C

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-154	A	A	A
I-155	A	B	C
I-156	NA	NA	NA
I-157	NA	NA	NA
I-158	A	A	B
I-159	A	A	A
I-160	C	A	B
I-161	C	C	C
I-162	C	C	C
I-163	A	A	A
I-164	A	A	A
I-165	A	A	B
I-166	A	A	A
I-167	B	A	C
I-168	NA	NA	NA
I-169	NA	NA	NA
I-170	NA	NA	NA
I-171	NA	NA	NA
I-172	NA	NA	NA
I-173	NA	NA	NA
I-174	NA	NA	NA
I-175	NA	NA	NA
I-176	NA	NA	NA
I-177	NA	NA	NA
I-178	NA	NA	NA
I-179	NA	NA	NA
I-180	AA	AA	A

[00851] Resultados adicionais do Ensaio de Atividade Antifúngica são mostrados na **Tabela 3b**. Os compostos tendo uma atividade designados como “AA” forneceram uma CIM de 0,06-0,249 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “A” forneceram uma CIM de 0,25-1,0 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “B” forneceram uma CIM de 1,01-2,0 µg/mL; os compostos tendo uma atividade designados como “C” forneceram uma CIM de 2,01-4,0 µg/mL; e os compostos tendo uma atividade designados como “D” forneceram uma CIM de > 4,01 µg/mL. ND significa “não determinado”.

Tabela 3b. Atividade antifúngica contra espécies de *Candida*

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-1	A	A	C
I-2	B	A	D
I-3	B	A	C
I-4	A	A	B
I-5	C	C	D
I-6	A	A	B

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-7	A	A	B
I-8	B	B	C
I-9	B	A	B
I-10	A	A	A
I-11	A	A	B
I-12	A	A	B
I-13	A	AA	A
I-14	A	B	C
I-15	A	A	A
I-16	A	AA	A
I-17	A	A	A
I-18	A	A	A
I-19	B	C	B
I-20	A	AA	A
I-21	A	AA	AA
I-22	A	A	B
I-23	AA	AA	A
I-24	A	A	A
I-25	A	A	A
I-26	B	B	B
I-27	A	AA	A
I-28	A	AA	A
I-29	AA	AA	A
I-30	B	B	C
I-31	A	A	C
I-32	AA	AA	A
I-33	A	A	B
I-34	A	B	A
I-35	C	D	C
I-36	C	B	C
I-37	B	A	B
I-38	B	A	B
I-39	A	A	B
I-40	A	A	B
I-41	B	B	B
I-42	C	B	B
I-43	A	A	A
I-44	B	B	B
I-45	A	B	B
I-46	A	C	B
I-47	A	B	B
I-48	A	C	B
I-49	B	B	D
I-50	B	A	C
I-51	B	A	D
I-52	B	A	C
I-53	A	AA	B
I-54	A	A	B
I-55	B	B	B
I-56	B	A	B
I-57	A	A	B
I-58	A	B	B
I-59	B	A	A
I-60	C	C	B
I-61	A	A	A
I-62	A	A	B

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-63	B	D	C
I-64	C	C	B
I-65	C	C	B
I-66	D	C	B
I-67	D	C	B
I-68	C	C	B
I-69	B	A	A
I-70	A	A	B
I-71	A	A	B
I-72	B	A	B
I-73	A	AA	B
I-74	C	B	C
I-75	C	C	B
I-76	B	A	A
I-77	C	A	A
I-78	B	B	C
I-79	D	D	C
I-80	D	D	C
I-81	C	D	C
I-82	C	C	C
I-83	D	C	B
I-84	C	A	A
I-85	B	B	C
I-86	C	B	B
I-87	C	B	B
I-88	C	B	B
I-89	C	B	B
I-90	A	A	A
I-91	B	A	A
I-92	A	B	C
I-93	C	B	D
I-94	C	C	D
I-95	C	B	C
I-96	B	C	C
I-97	B	A	B
I-98	B	C	B
I-99	B	A	A
I-100	C	A	A
I-101	B	B	B
I-102	C	A	A
I-103	B	A	A
I-104	A	A	A
I-105	B	A	A
I-106	B	A	A
I-107	A	A	A
I-108	A	A	A
I-109	A	B	B
I-110	A	B	B
I-111	AA	AA	A
I-112	A	A	B
I-113	D	C	B
I-115	B	B	D
I-116	A	A	A
I-117	B	D	C
I-118	B	B	B
I-119	A	A	A

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-120	B	A	C
I-121	B	D	C
I-122	C	B	B
I-123	D	D	D
I-124	C	C	C
I-125	D	D	D
I-126	D	D	C
I-127	C	C	D
I-128	D	C	C
I-129	B	A	D
I-130	C	B	B
I-131	C	B	B
I-132	B	C	B
I-133	B	A	A
I-134	D	B	A
I-135	A	A	A
I-136	B	A	A
I-137	C	C	C
I-138	D	C	B
I-139	C	C	C
I-140	C	C	B
I-141	D	C	C
I-142	C	C	B
I-143	C	C	B
I-144	B	A	B
I-145	D	D	D
I-146	B	A	A
I-147	C	D	D
I-148	C	D	D
I-149	B	D	D
I-150	A	A	A
I-151	A	A	A
I-152	B	C	D
I-153	B	C	D
I-154	A	A	B
I-155	B	C	D
I-156	B	B	C
I-157	B	B	C
I-158	A	AA	A
I-159	A	AA	A
I-160	C	B	C
I-161	C	B	C
I-162	B	B	C
I-163	B	A	C
I-164	A	A	B
I-165	A	A	B
I-166	A	B	B
I-167	A	B	B
I-168	A	A	A
I-169	A	D	C
I-170	A	D	C
I-171	B	C	B
I-172	B	C	B
I-173	A	D	C
I-174	A	D	C
I-175	A	C	B

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-176	A	C	B
I-177	B	B	B
I-178	A	A	A
I-179	D	D	C
I-180	B	A	B
I-181	C	C	B
I-182	B	B	B
I-183	D	C	B
I-184	C	D	C
I-185	C	D	C
I-186	C	C	B
I-187	C	C	B
I-188	C	C	C
I-189	B	B	B
I-190	D	D	C
I-193	B	B	B
I-194	C	C	D
I-195	B	B	B
I-196	D	C	D
I-197	C	C	C
I-198	C	C	C
I-199	C	C	B
I-200	C	C	C
I-201	C	C	B
I-202	D	D	D
I-205	C	C	B
I-206	C	C	B
I-207	B	B	B
I-209	B	A	A
I-210	B	C	B
I-211	B	C	B
I-212	A	D	C
I-213	A	D	C
I-216	A	AA	A
I-217	A	AA	A
I-218	A	A	A
I-219	A	A	A
I-220	A	A	A
I-221	B	A	A
I-222	A	A	A
I-223	A	A	B
I-224	A	A	B
I-225	A	A	B
I-226	C	B	C
I-227	A	A	B
I-228	A	AA	A
I-229	A	A	B
I-230	A	A	B
I-231	AA	AA	B
I-232	C	B	B
I-233	A	A	A
I-234	C	B	C
I-235	A	C	B
I-236	B	C	C
I-237	B	B	B
I-238	B	D	C

Número do Composto	Espécies de <i>Candida</i> (CIM, µg/mL, 3 replicatas)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-239	A	A	A
I-240	B	D	C
I-241	B	D	C
I-242	B	B	B
I-243	C	D	C
I-244	C	D	C
I-245	C	D	C
I-246	D	C	C
I-247	C	D	C
I-248	B	B	B
I-249	C	C	B
I-250	B	A	A
I-251	B	A	A
I-252	D	D	C
I-253	D	D	C
I-254	C	C	C
I-255	C	C	C
I-256	B	A	A
I-257	C	B	C
I-258	A	A	B
I-259	ND	ND	ND
I-260	C	B	C
I-261	A	AA	B
I-262	A	AA	B
I-263	A	A	B
I-264	A	AA	A
I-265	A	AA	A
I-266	B	A	B
I-267	A	AA	A
I-268	B	A	B
I-269	A	AA	A
I-270	A	AA	A
I-271	C	C	C
I-272	B	B	B
I-273	A	A	B
I-274	A	A	B
I-275	C	C	C
I-276	C	B	C
I-277	B	B	B
I-278	C	B	C
I-279	C	C	B
I-280	B	B	B
I-281	D	B	C

[00852] Os resultados do Ensaio de Atividade Antifúngica (contra *Candida*) indicam que muitos compostos da invenção inibem cada um de *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* em uma concentração menor que 2 µg/mL e alguns compostos inibem cada um daqueles organismos em uma concentração menor que 1 µg/mL.

Exemplo 226

[00853] Os compostos da presente invenção foram avaliados em um ensaio de inibição de crescimento para determinar a capacidade para controlar o crescimento de patógenos fúngicos, como *Botrytis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), *Rhizoctonia solani* (Rs) e *Septoria tritici* (St).

[00854] Os compostos a serem testados foram dissolvidos em DMSO a 2,5 mg/mL para produzir soluções de estoque de cada composto (“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 foi, também, 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 diluições de cinco vezes. Os controles negativos em cada placa incluíram DMSO 2%, água e um branco (amostra de meio + 2% de DMSO).

[00855] Os esporos fúngicos foram isolados de placas previamente subcultivadas de *Botrytis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), *Rhizoctonia solani* (Rs) e *Septoria tritici* (St). Os esporos isolados foram diluídos para concentrações individuais com um meio líquido V8 17%. Para *Rhizoctonia solani* (Rs) e *Pythium irregulare*, discos de micélio de 1,5 mm foram usados no lugar de esporos e Caldo de Dextrose de Batata (PDB, *Potato Dextrose Broth*) ¼ foi utilizado para diluição. As concentrações de esporos e os tamanhos dos discos foram baseados em curvas de crescimento geradas em 48 horas para cada patógeno.

[00856] Em uma segunda placa de 96 poços, os esporos ou os discos de micélio, meio, soluções de composto diluídas e controles foram combinados. Quando o composto foi adicionado, uma concentração final verdadeira de

composto em cada poço foi medida por uma leitura de OD₆₀₀ (densidade óptica a 600 nm), que foi ajustada para qualquer precipitação de composto que possa ter ocorrido no poço. As leituras das placas foram repetidas tanto em 24 horas quanto em 48 horas. O controle negativo branco foi usado como uma subtração de fundo (*background subtraction*). Classificações visuais adicionais foram realizadas em ambas 24 horas e 48 horas para checagem de precipitação e confirmação da eficácia. Classificações visuais e de OD₆₀₀ dos compostos em 48 horas foram comparadas com o controle negativo de DMSO 2% e a percentagem de inibição de crescimento de patógeno foi determinada com base naqueles valores.

[00857] Os resultados do ensaio de inibição de crescimento são mostrados nas **Tabelas 4a e 4b**. Os compostos tendo uma atividade designados como “AA” forneceram uma concentração de composto de 0,08 ppm na inibição de 90% dos patógenos fúngicos; os compostos tendo uma atividade designados como “A” forneceram uma concentração de composto de 0,4 ppm na inibição de 90% dos patógenos fúngicos; os compostos tendo uma atividade designados como “B” forneceram uma concentração de composto de 2,0 ppm na inibição de 90% dos patógenos fúngicos; os compostos tendo uma atividade designados como “C” forneceram uma concentração de composto de 10,0 ppm na inibição de 90% dos patógenos fúngicos; e os compostos tendo uma atividade designados como “D” forneceram uma concentração de composto de ≥ 50 ppm na inibição de 90% dos patógenos fúngicos.

Tabela 4a. Resultados do ensaio de atividade antifúngica

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	B	B	B	A	B	D	C	D
I-2	B	B	B	A	A	D	AA	D
I-3	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-4	AA	AA	AA	AA	A	D	AA	C
I-5	A	B	B	AA	A	D	A	D
I-6	AA	AA	AA	AA	AA	D	AA	C
I-7	A	AA	AA	AA	AA	D	AA	D
I-8	B	B	B	AA	B	D	B	D

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-9	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-10	A	AA	AA	AA	A	D	A	C
I-11	A	A	A	AA	B	D	A	D
I-12	A	AA	AA	AA	A	D	AA	C
I-16	A	C	C	AA	A	D	A	D
I-23	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-14	B	D	D	AA	D	D	D	D
I-15	A	C	D	AA	D	D	D	D
I-17	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-18	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-22	B	C	B	AA	A	D	A	D
I-24	A	AA	AA	AA	A	D	AA	C
I-25	A	AA	AA	AA	A	D	AA	B
I-26	B	D	D	A	B	D	D	D
I-27	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-28	A	B	A	AA	A	D	A	C
I-29	A	A	A	AA	A	D	B	D
I-13	A	B	C	AA	B	D	AA	D
I-19	D	D	D	B	D	D	D	D
I-20	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-21	A	C	A	AA	B	D	A	D
I-31	A	D	C	A	D	D	B	D
I-32	AA	B	AA	AA	A	D	AA	D
I-33	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-34	A	A	B	AA	A	D	B	D
I-41	A	A	A	AA	AA	D	A	D
I-42	A	AA	A	AA	AA	D	A	C
I-40	A	AA	AA	AA	AA	D	AA	D
I-37	A	AA	A	AA	A	D	A	D
I-39	A	AA	AA	AA	AA	D	A	D
I-36	AA	A	A	AA	AA	D	A	D
I-35	A	D	A	AA	A	D	C	D
I-38	A	AA	A	AA	A	D	A	D
I-43	B	A	A	AA	A	C	AA	C
I-44	B	B	C	A	A	D	C	D
I-49	A	D	B	A	A	D	A	D
I-50	B	C	D	A	A	D	C	D
I-52	B	D	D	B	B	D	D	D
I-45	B	A	A	AA	A	C	AA	C
I-46	B	A	B	AA	B	D	A	D
I-47	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-48	B	A	B	A	A	D	C	D
I-51	A	AA	AA	AA	A	D	A	C
I-54	A	A	AA	AA	A	D	A	D
I-55	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-56	A	B	A	AA	AA	D	B	D
I-53	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-57	B	AA	A	AA	A	D	A	C
I-58	B	A	B	AA	A	D	A	D
I-59	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-60	D	D	D	B	B	D	D	D
I-62	B	A	A	AA	A	D	AA	D
I-61	B	A	A	AA	A	D	AA	D
I-72	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-73	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-70	B	B	B	AA	A	D	A	D

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-71	A	AA	A	AA	B	D	AA	D
I-63	B	A	B	AA	A	D	A	D
I-64	B	D	D	A	A	D	B	D
I-65	B	D	D	A	A	D	B	D
I-66	B	A	A	AA	A	D	AA	D
I-68	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-67	AA	AA	AA	AA	A	D	AA	C
I-69	A	A	AA	AA	AA	D	A	D
I-75	D	D	D	D	D	D	D	D
I-76	D	D	D	D	D	D	D	D
I-79	B	C	B	A	C	D	D	D
I-80	D	D	D	AA	C	D	D	D
I-82	B	B	D	AA	B	D	B	D
I-81	AA	B	B	AA	A	D	AA	D
I-78	A	A	B	AA	A	D	AA	D
I-85	B	AA	AA	AA	A	B	AA	C
I-77	A	C	B	AA	A	D	B	D
I-84	A	AA	A	AA	A	B	AA	C
I-86	A	D	B	AA	D	D	B	D
I-87	AA	AA	A	AA	AA	D	AA	D
I-88	B	AA	A	AA	B	B	AA	C
I-89	A	D	C	AA	B	D	B	D
I-90	B	D	D	A	A	D	B	D
I-91	A	AA	AA	AA	AA	C	AA	D

Bc = *Botrytis 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

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	B	B	B	A	B	C	B	D
I-2	B	B	B	A	A	D	AA	D
I-3	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-4	AA	AA	AA	AA	A	D	AA	B
I-5	A	B	B	AA	A	D	A	C
I-6	AA	AA	AA	AA	AA	D	AA	B
I-7	A	AA	AA	AA	AA	D	AA	C
I-8	B	B	B	AA	B	D	B	D
I-9	A	A	A	AA	A	D	A	C
I-10	A	AA	AA	AA	A	D	A	B
I-11	A	A	A	AA	B	D	A	C
I-12	A	AA	AA	AA	A	D	AA	B
I-13	A	B	B	AA	B	D	AA	C
I-14	B	C	C	AA	C	D	C	D
I-15	A	B	C	AA	C	D	C	D
I-16	A	B	B	AA	A	D	A	C
I-17	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-18	A	A	A	AA	A	C	AA	B
I-19	C	D	D	B	C	D	C	D
I-20	A	A	A	AA	A	C	AA	C
I-21	A	B	A	AA	B	C	A	C
I-22	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-23	A	A	A	AA	A	D	AA	B
I-24	A	AA	AA	AA	A	D	AA	B

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-25	A	AA	AA	AA	A	C	AA	B
I-26	B	C	C	A	B	D	C	D
I-27	A	A	A	AA	A	C	AA	B
I-28	A	B	A	AA	A	D	A	B
I-29	A	A	A	AA	A	D	B	C
I-30	C	D	D	B	D	D	C	D
I-31	A	C	B	A	C	D	B	D
I-32	AA	B	AA	AA	A	D	AA	D
I-33	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-34	A	A	B	AA	A	D	B	D
I-35	A	D	A	AA	A	D	B	D
I-36	AA	A	A	AA	AA	D	A	C
I-37	A	AA	A	AA	A	D	A	D
I-38	A	AA	A	AA	A	D	A	D
I-39	A	AA	AA	AA	AA	C	A	D
I-40	A	AA	AA	AA	A	D	A	C
I-41	A	A	A	AA	AA	D	A	C
I-42	A	AA	A	AA	AA	D	A	B
I-43	B	A	A	AA	A	B	AA	B
I-44	B	B	B	A	A	D	B	D
I-45	B	A	A	AA	A	B	AA	B
I-46	B	A	B	AA	B	D	A	D
I-47	A	A	A	AA	A	D	A	C
I-48	B	A	B	A	A	D	B	D
I-49	A	C	B	A	A	D	A	D
I-50	B	B	C	A	A	D	B	D
I-51	A	AA	AA	AA	A	D	A	B
I-52	B	C	C	B	B	D	D	D
I-53	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-54	A	A	AA	AA	A	D	A	D
I-55	A	A	A	AA	A	D	A	D
I-56	A	B	A	AA	AA	D	B	C
I-57	B	AA	A	AA	A	C	A	B
I-58	B	A	B	AA	A	D	A	C
I-59	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-60	D	C	C	B	B	D	D	D
I-61	B	A	A	AA	A	D	AA	C
I-62	B	A	A	AA	A	D	AA	D
I-63	B	A	B	AA	A	D	A	D
I-64	B	C	C	A	A	D	B	D
I-65	B	C	C	A	A	D	B	D
I-66	B	A	A	AA	A	C	A	D
I-68	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-69	A	A	AA	AA	AA	D	A	C
I-70	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-71	A	AA	A	AA	B	D	AA	D
I-72	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-73	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-74	AA	A	A	AA	A	D	AA	C
I-75	D	D	D	D	D	D	D	D
I-76	D	D	D	D	D	D	C	D
I-77	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-78	A	A	B	AA	A	D	AA	C
I-79	B	B	B	A	B	D	C	D
I-80	D	D	D	AA	B	D	C	D
I-81	AA	B	B	AA	A	D	AA	D

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-82	B	B	D	AA	B	D	B	D
I-84	A	AA	A	AA	A	B	AA	B
I-85	B	AA	AA	AA	A	B	AA	B
I-86	A	C	B	AA	C	D	B	D
I-87	AA	AA	A	AA	AA	D	AA	C
I-88	B	AA	A	AA	B	B	AA	B
I-89	A	D	B	AA	B	D	B	D
I-90	B	C	D	A	A	D	B	D
I-91	A	AA	AA	AA	AA	B	AA	D
I-124	A	AA	A	AA	AA	C	AA	B
I-126	A	A	B	AA	A	D	B	C
I-136	AA	AA	AA	AA	A	B	AA	B
I-138	A	AA	AA	AA	A	B	AA	B
I-139	A	A	AA	A	A	D	AA	D
I-140	A	A	A	AA	A	D	AA	D
I-141	B	C	B	AA	B	D	AA	D
I-142	A	B	B	A	A	D	AA	D
I-143	B	D	C	AA	C	D	AA	D
I-144	A	A	A	B	A	D	AA	D
I-150	A	AA	AA	AA	A	D	AA	D
I-151	A	AA	AA	AA	A	D	AA	D
I-154	A	A	AA	AA	A	D	AA	D
I-177	B	B	C	A	B	D	AA	D
I-180	A	A	A	AA	AA	C	AA	D
I-181	B	B	B	B	B	D	B	D
I-182	B	C	C	A	B	D	B	D
I-183	A	C	C	A	B	D	A	D
I-184	C	D	D	C	C	D	D	D
I-185	B	D	D	B	B	D	B	D
I-186	B	C	B	A	A	D	AA	D
I-187	A	B	B	AA	A	D	A	D
I-188	B	C	B	A	B	D	B	D
I-189	C	D	D	C	C	D	AA	D
I-193	C	C	D	B	B	D	B	D
I-194	C	D	D	C	D	D	D	D
I-195	B	B	C	A	A	D	A	D
I-196	D	D	D	D	D	D	B	D
I-197	A	B	B	AA	A	D	A	D
I-198	A	A	A	AA	A	C	AA	D
I-205	B	C	C	B	C	D	C	D
I-206	B	B	B	AA	AA	C	AA	C
I-210	A	A	A	AA	A	D	AA	B
I-211	B	D	C	B	D	D	D	D
I-212	B	C	C	B	C	D	B	D
I-213	D	D	D	C	D	D	D	D
I-216	A	B	B	AA	A	D	AA	D
I-217	A	B	B	AA	A	D	AA	D
I-218	B	C	C	B	B	D	B	D
I-221	A	B	B	AA	A	D	A	D
I-222	B	B	A	AA	B	D	A	D
I-223	C	D	D	A	C	D	B	D
I-224	A	B	B	AA	A	D	D	D
I-225	A	AA	A	AA	A	B	AA	D
I-226	C	C	D	B	C	D	B	D
I-227	B	B	B	B	B	D	B	D
I-229	A	B	D	AA	A	D	B	D

Número do Composto	Concentração na inibição de 90%							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-230	A	AA	A	AA	A	B	AA	D
I-231	B	B	B	A	B	C	AA	D
I-234	A	A	B	AA	AA	D	AA	D
I-235	B	A	B	A	B	C	A	D
I-238	AA	AA	B	AA	AA	D	AA	D
I-239	B	B	B	AA	A	D	AA	D
I-245	AA	AA	B	AA	AA	D	AA	D
I-246	B	B	C	A	B	C	A	D
I-247	A	AA	B	AA	A	D	AA	D
I-248	B	A	A	A	B	C	AA	D
I-251	C	D	D	B	B	D	B	D
I-252	B	AA	A	AA	A	C	AA	D
I-253	B	C	C	A	C	D	B	D
I-254	D	D	D	C	D	D	B	D
I-255	B	B	B	AA	A	D	A	D
I-256	A	B	B	AA	AA	C	AA	D
I-257	D	D	D	C	D	D	D	D
I-258	C	D	D	C	C	D	D	D
I-259	A	A	A	AA	AA	D	AA	D
I-260	B	C	C	A	B	D	B	D
I-262	D	D	D	C	C	D	D	D
I-266	B	B	C	B	B	D	B	D
I-267	D	D	D	B	C	D	D	D
I-268	A	C	C	A	AA	D	B	D
I-271	C	D	D	B	B	D	C	D
I-272	B	B	C	AA	A	D	B	D
I-275	C	D	D	B	B	D	C	D
I-276	B	B	B	AA	AA	D	C	D
I-277	D	D	D	B	B	D	D	D
I-278	B	C	B	A	A	D	C	D
I-279	B	C	D	AA	AA	D	C	D
I-280	C	D	D	B	B	D	D	D
I-281	B	C	B	AA	AA	D	C	D

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

Exemplo 227

[00858] Os compostos da invenção são também analisados 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 exemplificador do ensaio, que mede a percentagem de células cancerosas sobrevivendo após a administração de compostos inibidores, é como segue.

[00859] Células LNCaP (linhagem celular de câncer de próstata) plaqueadas a 4×10^5 células por placa de 6 cm são incubadas a 37°C e no dia

seguinte são tratadas com concentrações crescentes de compostos inibidores e são incubadas. As células viáveis são contadas e a percentagem de células mortas é calculada a cada dia durante 5 dias desde o dia 0, usando a coloração com azul triptano.

Exemplo 228

[00860] 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 exemplificador do ensaio, que mede a quantidade de $[C^{14}]$ -acetato radiativo incorporada em tecido de fígado de rato, é como segue.

[00861] Animais que receberam água e alimento *ad libitum* são tratados oralmente com um volume de 1,0 mL/200g de peso corporal (rato) com quer uma solução aquosa contendo 0,5% de metilcelulose (veículo), quer uma solução aquosa contendo 0,5% de metilcelulose e composto de teste. Uma a quatro horas após a administração de composto, os animais recebem injeção intraperitoneal de 0,5 mL de $[C^{14}]$ -acetato (64 μ Ci/mL; 56 μ Ci/mL). Uma hora após a administração de acetato radiorrotulado, os animais são mortos por asfixiação com CO₂ e dois fragmentos de fígado de 0,75 g são removidos e saponificados a 70 graus Celsius durante 120 minutos em 1,5 mL de NaOH 2,5M. Após a saponificação, 2,5 mL de etanol absoluto são adicionados a cada amostra e as soluções são misturadas e deixadas em repouso de um dia para o outro. Éter de petróleo (4,8 mL) é então adicionado a cada amostra e as misturas são primeiro agitadas vigorosamente durante 2 minutos e então são centrifugadas a 1.000 x g em uma centrífuga de bancada Sorvall durante 5 minutos. As camadas de éter de petróleo resultantes, que

contêm lipídios não saponificáveis, são removidas e rejeitadas. A camada aquosa restante é acidificada para $\text{pH} < 2$ pela adição de HCl 12M e extraída duas vezes com 4,8 mL de éter de petróleo. As frações orgânicas combinadas são transferidas para frascos de cintilação líquida, secadas sob nitrogênio, dissolvidas em 7 mL de fluido de cintilação líquida Aquasol e avaliadas para radioatividade usando um contador de cintilação líquida Beckman 6500. Os resultados são registrados como desintegrações por minuto (DPM) por miligrama de tecido.

Exemplo 229

[00862] Os compostos da presente invenção são, também, ensaiados em um Ensaio de Medição de Quociente Respiratório (QR), 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 exemplificador do ensaio, que mede a razão entre produção de dióxido de carbono e consumo de oxigênio em ratos, é como segue.

[00863] Ratos machos Sprague-Dawley (350-400 g) alojados sob condições laboratoriais padrão, quer alimentados com comida, jejuados, quer jejuados e realimentados com uma dieta alta em sacarose durante 2 dias antes da experimentação são removidos das gaiolas residenciais deles, pesados e colocados dentro de câmaras Oximax fechadas (43cm x 43cm x 10cm) do calorímetro (um rato por câmara). As câmaras são posicionadas em monitores de atividade. O calorímetro é calibrado antes de cada uso, a taxa de fluxo de ar é ajustada em 1,6 L/min e os tempos de estabilização do sistema e de amostragem são ajustados em 60 s e 15 s, respectivamente. O consumo de oxigênio de linha base, a produção de CO_2 e a atividade ambulatorial são medidos a cada 10 min durante até 3h antes do tratamento. Após a coleta dos

dados de linha base, as câmaras são abertas e os ratos recebem 1,0 mL de bolo oral de quer solução aquosa de metilcelulose 0,5% (controle com apenas veículo) quer uma solução aquosa de metilcelulose 0,5% contendo composto de teste e são, então, retornados para as câmaras Oximax. As medições são realizadas a cada 30 min durante 3-6h adicionais após a dose. Os animais de controle alimentados apenas com veículo são usados para avaliar os efeitos produzidos pela administração e pela deriva na medição de QR durante o curso da experimentação (se houver). Os animais de controle tratados com veículo, jejuados de um dia para o outro, são usados para determinar a redução potencial máxima de QR. Os resultados são graficamente representados como o valor de QR absoluto deles ($\pm$ EPM, erro padrão da média) em função do tempo.

Exemplo 230

[00864] Os compostos da presente invenção são também ensaiados em um ensaio de morte celular usando iodeto de propídio (IP), baseado no procedimento descrito por 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 procedimento exemplificador do ensaio, que mede o número de células mitóticas intactas após a aplicação de fármaco, é como segue.

[00865] Células de carcinoma hepatocelular (como HepG2 ou Hep3B) são semeadas em uma placa de 24 poços em uma densidade de $1.106/mL$ em 0,5 mL de meio de cultura e incubadas durante 3 horas para permitir tempo suficiente para aderência das células. As células são tratadas com compostos experimentais, 1 μM de doxorrubicina (1,2) ou controle com apenas veículo (DMSO) durante 120 horas após o tratamento: a. O primeiro sobrenadante de cultura é removido para dentro de tubo de polipropileno de 2mL e posicionado sobre gelo; b. Então os poços são lavados com 0,5mL de PBS, transferindo o volume de lavagem para o tubo de 2mL contendo o

sobrenadante de cultura (células flutuantes). As células são mantidas sobre gelo. A colheita é realizada pela adição de Accutase™ durante 5 min. A Accutase™ 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 dentro do tubo de 2mL com as células flutuantes (volume total: 1,5mL). As células são mantidas sobre gelo. As células são centrifugadas a 0,6 fcr (força centrífuga relativa) durante 10 min a 4 graus Celsius. Após a centrifugação, o meio é aspirado e as células são ressuspensas em 500 µL de meio por agitação com vórtice em pulsos de duração de cerca de 15 segundos. As células são mantidas sobre gelo.

[00866] Para a contagem de células: 20 µL de células são adicionados a uma placa após agitação com vórtice em pulsos de duração de 15 s e a placa é mantida sobre gelo. Então 20 µL de azul tripano são adicionados imediatamente antes da contagem. As células são contadas em um contador de células TC10 Bio-Rad. As células são centrifugadas a 0,6 fcr durante 10 min a 4 graus Celsius. O meio é aspirado cuidadosamente e as células são ressuspensas em 500 µL de agente tamponante para ligação de anexina 1X por agitação com vórtice. A suspensão de células é transferida para um tubo de 5mL para FACS (*Fluorescence-Activated Cell Sorting*, separação de células ativadas por fluorescência), então, 5 µL de Iodeto de Propídio são adicionados. As células são suavemente misturadas e são incubadas durante 15 min à temperatura ambiente no escuro.

[00867] Para a análise por citometria de fluxo, as amostras não coradas/não tratadas são usadas em cada instante de tempo como um controle negativo e as amostras tratadas com doxorrubicina são usadas em cada instante de tempo como um controle positivo. Um citômetro de fluxo FACScan é usado e histogramas FL2-A são analisadas com o programa de computador FlowJo.

Exemplo 231

[00868] Os compostos da presente invenção são, também, ensaiados, em estudos de obesidade induzida por dieta (OID) alta em gorduras. Um protocolo representativo do ensaio é como segue.

[00869] Os compostos da presente invenção são facilmente adaptados ao uso clínico como agentes antiobesidade, agentes sensibilizantes à insulina, agentes reversores de hiperinsulinemia e agentes reversores de esteatose hepática. Tal atividade foi determinada pela avaliação da quantidade de composto de teste que reduz o peso corporal e a percentagem de gordura corporal, reduz o teor de insulina plasmática, reduz o aumento e/ou acelera a redução dos teores de insulina plasmática e de glicose plasmática em resposta a um desafio oral de glicose e reduz o teor de lipídios hepáticos em relação a um controle com apenas veículo sem o composto de teste, em mamíferos. Ratos Sprague Dawley foram alimentados com quer comida, uma dieta alta em sacarose (por exemplo Dieta para Roedores AIN76A; Research Diets Inc., nº de catálogo 1.0001) quer uma dieta alta em gordura (por exemplo Research Diets Inc., nº de catálogo 12451), durante 3-8 semanas antes da, e durante a, administração de composto de teste.

[00870] O potencial antiobesidade, sensibilizante à insulina, reversor de hiperinsulinemia e reversor de esteatose hepática dos compostos da presente invenção é demonstrado pela avaliação das modificações em uma variedade de parâmetros de metabolismo de lipídios e de carboidratos usando métodos baseados em procedimentos padrão conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica. Por exemplo, após um período de 3-8 semanas de alimentação *ad libitum* com quer uma comida, quer uma dieta alta em gordura ou alta em sacarose, os animais que continuaram a receber a dieta são tratados durante 1-8 semanas com o composto de teste administrado por gavagem oral em água ou solução salina ou solução salina contendo 0,5% de metilcelulose usando um regime de dosagem Q.D. (*Quaque Die*, A Cada Dia), B.I.D. (*Bis In Die*, Duas Vezes ao Dia) ou T.I.D. (*Ter In Die*, Três Vezes ao Dia). Em

vários tempos durante o estudo e na matança (por asfixiação com CO₂), o sangue é coletado quer da veia da cauda de um rato não anestesiado quer da veia cava de animais na matança para dentro de tubos contendo heparina ou EDTA para separação centrífuga para preparar plasma. Os teores plasmáticos de parâmetros do metabolismo de lipídios e de carboidratos, conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica, a serem alterados, coincidentes com ações antiobesidade, sensibilizante à insulina, reversora de hiperinsulinemia e reversora de esteatose hepática, incluindo, mas não se limitando a, colesterol e triglicerídeos, glicose, insulina, leptina, adiponectina, corpos cetônicos, ácidos graxos livres e glicerol, são medidos utilizando métodos conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica.

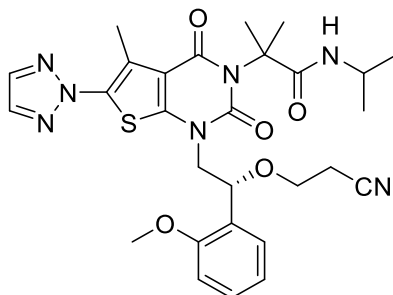
[00871] O potencial antiobesidade dos compostos da presente invenção pode ser, também, demonstrado pela avaliação do potencial deles para produzirem uma redução do peso corporal, uma redução da percentagem de gordura corporal (medida, por exemplo, por análise de absorciometria de raios-X de energia dupla (DEXA, *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*)) e uma redução dos teores de leptina plasmática. Os potenciais antiobesidade e reversor de esteatose hepática dos compostos da presente invenção podem, outrossim, ser demonstrados pela avaliação do potencial deles para reduzirem a concentração de triglicerídeos no fígado, usando procedimentos de extração e de quantificação bem conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica. Os potenciais sensibilizantes à insulina e reversor de hiperinsulinemia dos compostos da presente invenção podem ser, também, demonstrados pela avaliação do potencial deles para reduzirem o aumento e/ou acelerarem a redução dos teores de insulina plasmática e de glicose plasmática em resposta a um desafio oral de glicose, usando procedimentos conhecidos por aquelas pessoas versadas na técnica.

[00872] Embora tenhamos descrito numerosas modalidades desta invenção, é evidente que nossos exemplos básicos podem ser alterados para

forneçerem outras modalidades que utilizam os compostos e os métodos desta invenção. Portanto, será reconhecido que o escopo desta invenção é para ser definido pelas reivindicações em anexo ao invés de pelas modalidades específicas que são apresentadas à guisa de exemplo.

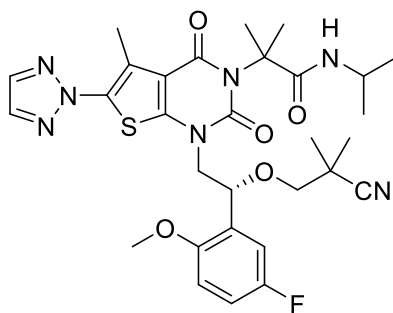
REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ser de fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal agrícola aceitável do mesmo.

2. Composto caracterizado pelo fato de ser de fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal agrícola aceitável do mesmo.