



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112019006830-9 B1**

**(22) Data do Depósito:** 04/10/2017

**(45) Data de Concessão:** 25/06/2024

---

**(54) Título:** COMPOSTOS QUE INTERROMPEM A INTERAÇÃO ENTRE FBXO48 E AMPK FOSFORILADA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/133; A61K 31/135; A61K 31/136; C07C 215/08; C07C 215/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/10/2016 US 62/404,592.

**(73) Titular(es):** THE UNITED STATES AS REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS; UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION.

**(72) Inventor(es):** BEIBEI CHEN; RAMA K. MALLAMPALLI; YUAN LIU.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2017055109 de 04/10/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/067685 de 12/04/2018

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 04/04/2019

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se a compostos que interrompem a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS QUE INTERROMPEM A INTERAÇÃO ENTRE Fbxo48 E AMPK FOSFORILADA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE**".

**Referência Cruzada a Pedidos Relacionados**

[001] Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade deste ao Pedido de Patente U.S. Provisório N° 62/404 592, depositado em 05 de outubro de 2016, cujo conteúdo é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

**Direitos de Licença do Governo**

[002] Esta invenção foi desenvolvida com apoio do Governo, sob os subsídios n<sup>os</sup> HL096376; HL097376; HL098174; HL081784; HL114453; HL116472; e HL132862 concedidos pelo NIH. O Governo detém certos direitos na invenção.

**Campo da Invenção**

[003] A presente matéria-objeto refere-se em geral a compostos que impedem a ubiquinação e a degradação subsequente da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). AMPK, também conhecida como proteína quinase ativada por 5' AMP ou proteína quinase ativada por 5' adenosina monofosfato, é uma enzima participa na homeostase energética celular. A AMPK atua como medidor do combustível metabólico e regulador metabólico mestre que é ativada em resposta a fatores de estresses ambientais, visando restaurar o equilíbrio energético celular. Quando do estresse metabólico, AMPK suprime processos anabólicos e promove catabólicos para recuperar a homeostase energética. No coração, AMPK coordena a ativação de vias metabólicas da glicose e de ácidos graxos para assegurar maior produção de ATP no miocárdio quando necessário, tal como ocorre durante a isquemia/reperfusão e hipertrofia cardíaca, as quais provocam aumento da atividade de AMPK, o que pode ser visto tanto

como protetor como de má adaptação.

[004] AMPK existe como heterodímero obrigatório, composto por três subunidades: subunidade  $\alpha$  subcatalítica de quinases e duas subunidades reguladoras associadas,  $\beta$  e  $\gamma$  (subunidades), que juntas tornam a enzima funcional. É expressa em alguns tecidos, incluindo o fígado, cérebro e músculo esquelético. Winder WW, Hardie DG, *Am. J. Physiol.*, 277 (1 Pt 1): E1-10 (1999).

[005] AMPK atua como um interruptor geral metabólico que regula diversos sistemas intracelulares, incluindo a captação celular de glicose, a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e a biogênese da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) e de mitocôndrias. Thomson *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 292(1): E196-202 (2007); Ojuka EO, *Proc. Nutr. Soc.*, 63(2): 275-8 (2004); Durante *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283(1): E178-86 (2002); Bergeron *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 276(5 Pt 1): E938-44 (1999); Winder WW, *J. Appl. Physiol.*, 91(3): 1017-28 (2001). Um artigo recente sobre camundongos na Universidade Johns Hopkins revelou que, quando a atividade de AMPK era inibida farmacologicamente no cérebro, os camundongos comiam menos e perdiam peso. Quando a atividade de AMPK era aumentada farmacologicamente, os camundongos comiam mais e ganhavam peso. Gabriele *et al.*, *J. Neurochem.*, 109 Suppl 1: 17-23 (2009). Uma pesquisa em animais hibernantes também demonstrou que a ativação de AMPK induz o despertar da hibernação e estimula a ingestão de alimentos. Florant, *et al.*, *JEB*, 213: 2031-2037 (2010). Uma pesquisa na Grã-Bretanha mostrou que grelina, o hormônio estimulante do apetite, também afeta os níveis de AMPK. Wang *et al.*, *FEBS letters*, 584:1503-8 (2010). O fármaco antidiabético metformina (Glifage) atua estimulando AMPK (Zhou *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 108 (8): 1167–74 (2001); Musi *et al.*, *Diabetes*, 51(7):2074-81 (2002)), levando à menor produção de glicose no fígado e resistência

reduzida à insulina no músculo (Metformina normalmente provoca perda de peso e redução do apetite, não ganho de peso e aumento do apetite, que é oposto àquilo que se poderia prever considerando os resultados do estudo em camundongos na Universidade Johns Hopkins). A pesquisa recente implicou a superprodução de AMPK na gênese da doença de Alzheimer. Polleux, F., "*Scripps Research Institute scientists help unravel central mystery of Alzheimer's disease*", Comunicado de Imprensa, datado 10 de abril de 2013, de [www.eurekalert.org](http://www.eurekalert.org) (EurekaAlert!). A questão levantou preocupação teórica sobre a segurança de metformina.

[006] AMPK é o regulador mestre da homeostase metabólica ao detectar o *status* energético celular. Quando os níveis intracelulares de ATP diminuem durante o estresse energético, AMPK é ativado inicialmente através da ligação de AMP ou ADP e fosforilação de um resíduo treonina (Thr-172) dentro da alça de ativação de seu domínio quinase. Foi relatado recentemente que a ubiquitinação em AMPK $\alpha$  bloqueia a fosforilação de AMPK $\alpha$  por LKB1. A deubiquitinase USP10 remove especificamente a ubiquitinação em AMPK $\alpha$  para facilitar a fosforilação de AMPK $\alpha$  por LKB1. Sob o estresse energético, a atividade de USP10 é, por sua vez, aumentada pela fosforilação mediada por AMPK de Ser76 de USP10. Assim, USP10 e AMPK formam um circuito de antero-alimentação (feedforward) fundamental assegurando que a ativação de AMPK será amplificada em resposta à oscilação do *status* energético celular. A interrupção desse circuito de antero-alimentação leva à ativação inadequada de AMPK e a múltiplos defeitos metabólicos. Deng *et al.*, *Mol. Cell*, 67:614-624 (2016).

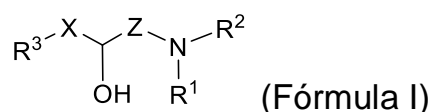
[007] Na literatura, há relatos da degradação de AMPK por uma ubiquitina ligase específica do câncer. As células cancerosas ocasionalmente capazes de suprimir a via de AMPK restringindo o crescimento pela mutação de uma quinase regulatória a montante

(*upstream*). Um mecanismo para supressão de AMPK através de sua ubiquitinação e degradação pela ubiquitina ligase MAGE-A3/6-TRIM28 câncer-específica ligase é descrito em Pineda *et al.*, *Cell*, 160(4):715-728 (2015). Pineda *et al.* relataram que MAGE-A3/6 são necessárias para a viabilidade de células do câncer e que são suficientes para promover propriedades tumorigênicas de células não cancerosas. O rastreo para alvos de MAGE-A3/6-TRIM28 revelou que esta ubiquitina e degrada AMPK $\alpha$ 1.

[008] Há necessidade na técnica de compostos que impeçam a ubiquitinação e degradação subsequente de AMPK. A presente matéria-objeto satisfaz essa necessidade.

### Sumário da Invenção

[009] Em um aspecto, são providos no presente compostos de Fórmula I:



em que:

[0010] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[0011] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;

[0012] a é 0 ou 1;

[0013] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituída ou não substituída; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[0014] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[0015] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[0016] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

[0017] R<sup>3</sup> é um grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila, em que cada grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila é

opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$  em que:

[0018] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

[0019] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[0020] B é selecionado a partir do grupo constituído por alquila substituído ou não substituído, alcóxi substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

[0021] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste. Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> é um grupo alquila

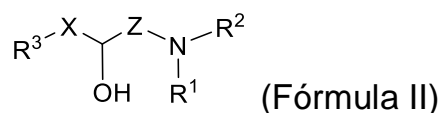
opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$ . Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> é um grupo carbociclila opcionalmente substituído

com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$ . Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> é um grupo

arila opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$ . Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> é um grupo heteroarila opcionalmente substituído

com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$ .

[0022] Em outro aspecto, são providos no presente compostos de Fórmula II:



em que:

[0023] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[0024] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;


[0025] a é 0 ou 1;

[0026] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[0027] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[0028] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[0029] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

[0030] R<sup>3</sup> é um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais  em que:

[0031] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

[0032] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[0033] B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>1-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

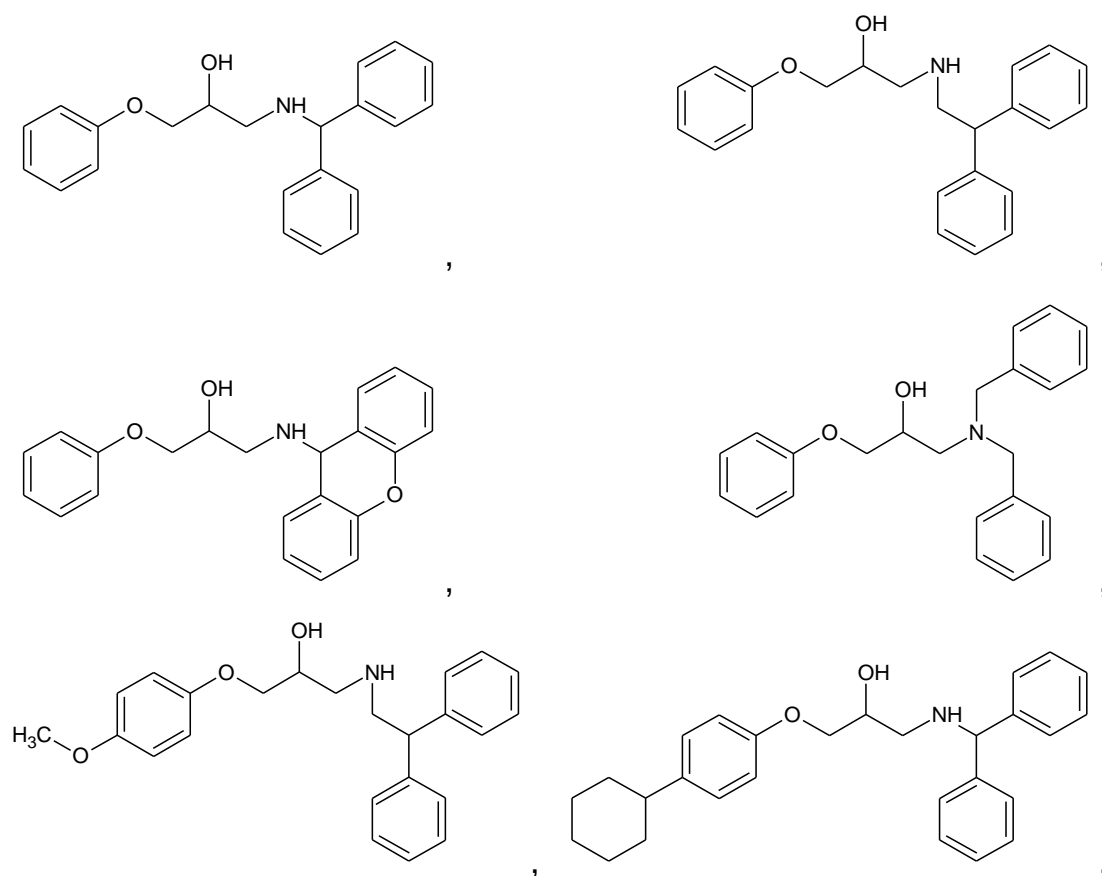
[0034] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

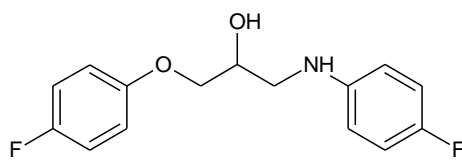
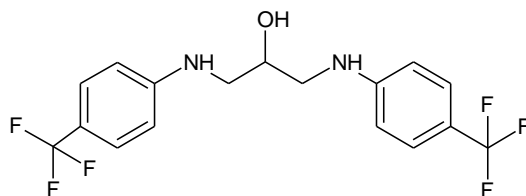
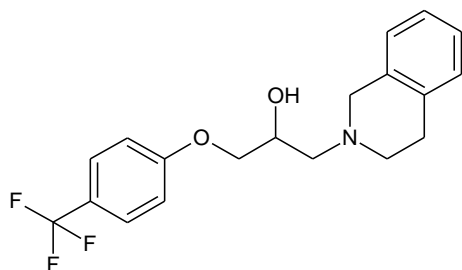
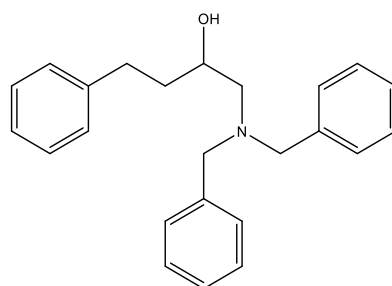
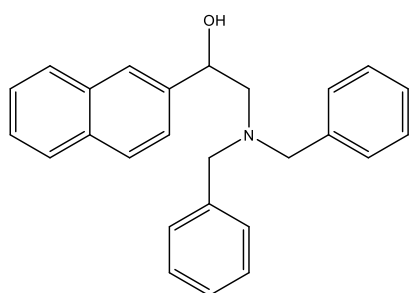
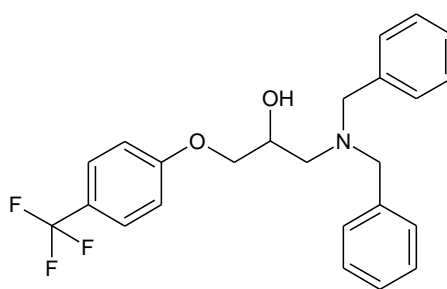
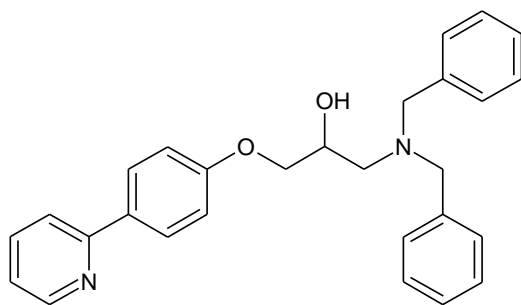
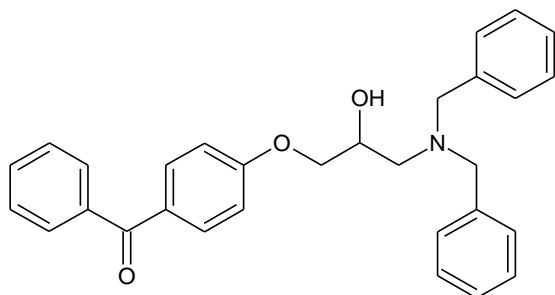
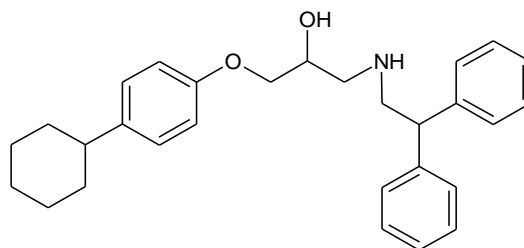
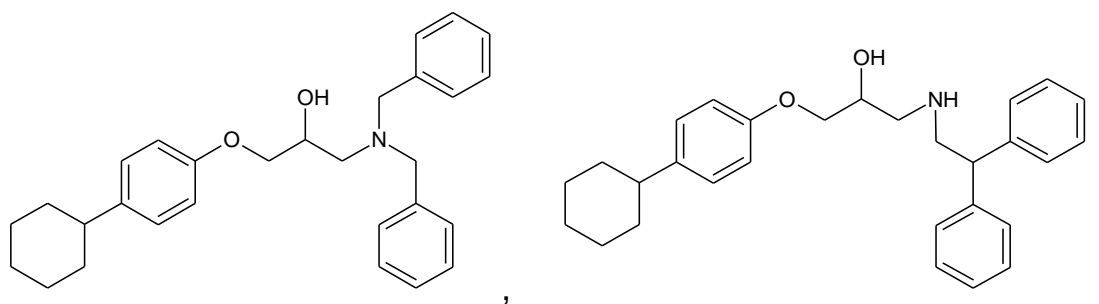
[0035] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^3$  é fenila não substituído, naftila não substituído ou fenila substituído com um ou dois  $\text{B}-\text{A}$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^3$  é fenila não substituído ou fenila substituído com um  $\text{B}-\text{A}$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^3$  é fenila substituído com um  $\text{B}-\text{A}$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é  $-(\text{C}(\text{R}^{\text{B}})_2)_d-$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $\text{R}^{\text{B}}$  é H ou alquila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é 0. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é um número inteiro de 1-3. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é C=O. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é SO ou SO<sub>2</sub>. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>2-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>2-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila substituído ou não substituído e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído é uma piridina substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^3$  é fenila não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0-3</sub> alquila, -NH-CH<sub>2</sub>- ou -

O-CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0-3</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>1-3</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>2</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é -NH-CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é -O-CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é C<sub>1-2</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é C<sub>1</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3; o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído e carbociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou H; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 0 ou 1; e o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)-Y ou H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou fenila substituído ou não substituído; b é 0 ou 1; o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)-Y ou H; e cada Y é fenila substituído ou não substituído.

Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é fenila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 1. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 0. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^1$  e  $R^2$ , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^1$  e  $R^2$ , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma tetra-hidroisoquinolina substituída ou não substituída.

[0036] Em outro aspecto, são providos no presente compostos selecionados a partir do grupo constituído por:

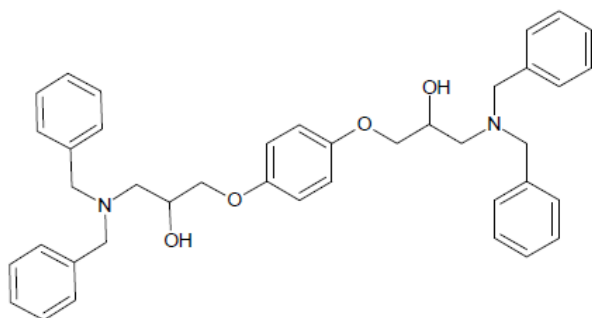




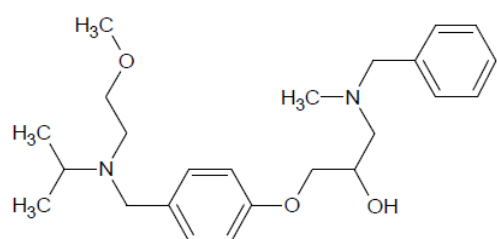
, ou um estereoisômero, sal ou éster

farmaceuticamente aceitável deste.

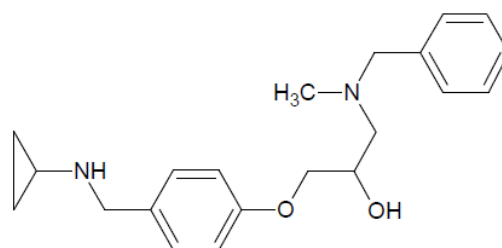
[0037] Em outro aspecto, são providos no presente compostos selecionados a partir do grupo constituído por:



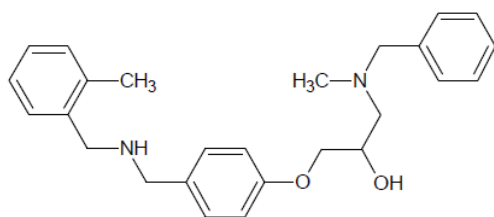
,



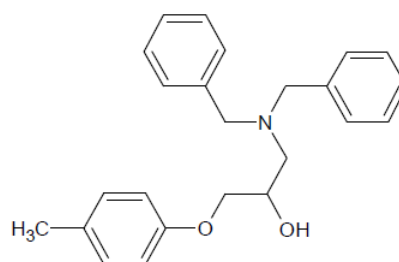
,



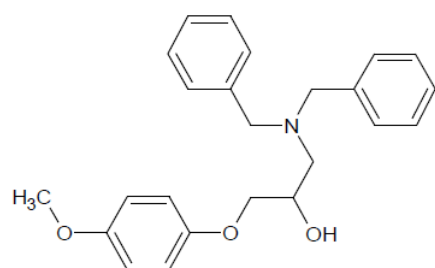
,



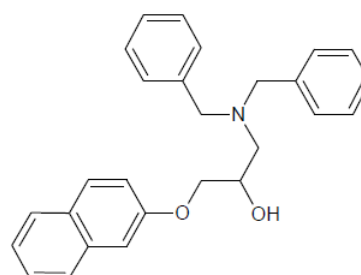
,



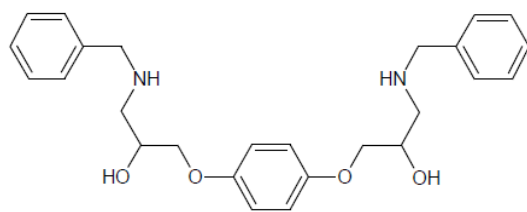
,



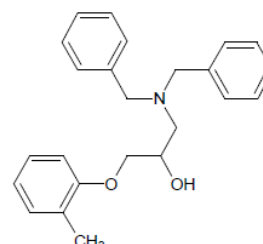
,



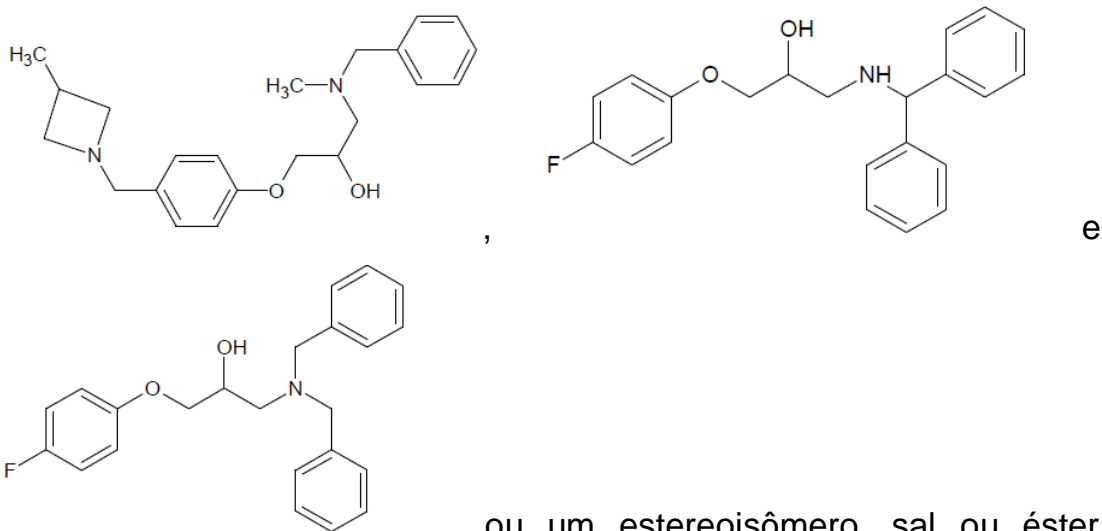
,



,



,



, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0038] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para ligação de ubiquitina E3 ligase, em que o método compreende colocar a ubiquitina E3 ligase em contato com um composto aqui descrito, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0039] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para tratar inflamação em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0040] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para tratar inflamação provocada por citocinas em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0041] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para tratar sepse em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0042] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0043] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para tratar síndrome metabólica em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0044] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para aumentar o nível de AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0045] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em uma célula, em que o método compreende colocar a célula em contato com um composto aqui descrito ou com um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0046] Em outro aspecto, são providos no presente métodos para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0047] A descrição geral precedente e a descrição resumida a seguir dos desenhos e a descrição detalhada são exemplares e explicativas e têm como intenção fornecer mais esclarecimentos sobre

a matéria em questão conforme reivindicada. Outros objetos, vantagens e novas características ficarão rapidamente evidentes para os técnicos no assunto a partir da descrição resumida a seguir dos desenhos e da descrição detalhada da matéria em questão.

### **Breve Descrição dos Desenhos**

[0048] Figura 1. (A) Células do epitélio brônquico humano (Beas2b) foram transfectadas com quantidade crescente do plasmídeo Fbxo48. 24 horas mais tarde, as células foram coletadas para *immunoblotting*. (B) Peptídeos AMPK marcados com biotina foram primeiramente ligados a microesferas com estreptavidina. Microesferas com AMPK foram então incubadas por 2 horas com a proteína Fbxo48 sintetizada *in vitro*. As microesferas foram lavadas a seguir, e a proteína foi eluída antes de ser analisada por *immunoblotting*. (C) Células Beas2B foram transfectadas com shRNA controle ou com shRNA de Lkb1 por 48 horas. As células foram então expostas ao meio DMEM 2% sem glicose antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (D) Células Beas2B foram transfectadas com shRNA controle ou com shRNA de Lkb1 por 48 horas. As células foram então expostas a CHX antes de serem analisadas por *immunoblotting*.

[0049] Figura 2. (A) Modelo de homologia da proteína Fbxo48. A esfera grande indica uma cavidade potencial para ligação ao fármaco dentro de Fbxo48. (B) Estudo de ancoragem do Composto 1 inibidor candidato com a cavidade de Fbxo48.

[0050] Figura 3. (A) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas a DMSO ou ao Composto 1 (2  $\mu$ M) em um determinado período antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (B) Células Beas2B foram expostas ao Composto 1 por 18 horas, em várias doses, antes de serem coletadas

para *immunoblotting*. (C) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas a AICAR, em várias doses, com ou sem tratamento simultâneo com o Composto 1. Depois de 18 horas, as células foram coletadas antes de serem analisadas por *immunoblotting*.

[0051] Figura 4. (A) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas por 18 horas ao Composto 12 de maneira dependente da dose antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (B) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes do tratamento com o Composto 12 de maneira dependente da dose. Depois de 18 horas, as células foram então coletadas para *immunoblotting*. (C) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas por 18 horas ao Composto 12 antes de serem coletadas para análise do mRNA. (D) Células PBMC 50K foram cultivadas em placas de 96 cavidades antes de serem expostas por 4 horas ao Composto 12. As células foram então tratadas com LPS (10 ng/mL) por 2 horas adicionais. Os meios foram então coletados e a concentração de IL-1b foi determinada por ELISA.

[0052] Figura 5. Foi administrado a camundongos C57BL6, via i.p., veículo, 0,04; 0,2; 1 ou 5 mg/kg do Composto 12. Depois de 10 minutos, os camundongos receberam LPS (*E. coli*, 3 mg/kg) através de uma injeção i.p. e, após 2 horas, os camundongos foram sacrificados e o sangue foi coletado para medir IL1- $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ . Nos painéis (A)-(C), é mostrado o % de inibição dos níveis de citocinas em função de dose do fármaco. Os dados representam n=3 camundongos/grupo em cada dose.

[0053] Figura 6. Camundongos foram anestesiados antes do procedimento de ligadura e perfuração cecal (CLP). O Composto 12 (10 mg/kg) foi então administrado imediatamente depois através de uma injeção intraperitoneal (i.p.). Após 24 horas, os camundongos foram sacrificados e o sangue, coletado para ensaios dos níveis de IL-6, TNF e IL1- $\beta$  (A-C). (D) O líquido peritoneal foi obtido para determinação de contagens de bactérias após CLP em camundongos. Os pulmões foram também lavados com solução salina, coletados e, a seguir, homogeneizados. Secreção de citocinas (E-G), nível de proteína (H) e números de células (I) foram medidos no lavado. Os dados representam n=4-5 camundongos/grupo, \*P<0,05 Composto 12 *versus* veículo.

[0054] Figura 7. O Composto 12 (2 ou 10 mg/kg) foi administrado a camundongos através de uma injeção i.p., e os camundongos foram imediatamente desafiados com *P. Aeruginosa* (cepa PA103,  $1,5 \times 10^4$  cfu/camundongo, i.t.) ou sem (controle, CON) por 18 horas adicionais. Os camundongos foram então sacrificados e os pulmões, lavados com solução salina, coletados e, a seguir, homogeneizados. Nível de proteína (A), números de células (B), contagem bacteriana (C) e secreções de citocinas (D-F) foram medidos no lavado. G. Os pulmões foram homogeneizados antes de serem analisados por *immunoblotting*. Os dados são representativos dos dados de n=5–6 camundongos/grupo, \*P<0,05 *versus* veículo.

[0055] Figura 8. O Composto 12 (2 ou 10 mg/kg) foi administrado a camundongos através de uma injeção i.p., e os camundongos foram imediatamente desafiados com LPS (*E. coli*, 3 mg/kg, i.t.) ou sem (controle, CON) por 18 horas adicionais. Os camundongos foram então sacrificados e os pulmões, lavados com solução salina, coletados e, a seguir, homogeneizados. Nível de proteína (A), números de células (B) e secreções de citocinas (C-E) foram medidos

no lavado. (F) Os pulmões foram homogeneizados antes de serem analisados por *immunoblotting*. Os dados são representativos dos dados de n=5-6 camundongos/grupo, \*P<0,05 *versus* veículo.

[0056] Figura 9. (A) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas por 18 horas ao Composto 23 ou metformina de maneira dependente da dose antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (B) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas, antes de efetuada a troca para meio livre de glicose, e tratadas com o Composto 12 ou o Composto 23 de maneira dependente da dose. Após 6 horas, as células foram coletadas para *immunoblotting*. (C) Células Beas2b foram cultivadas em meio DMEM 2% com glicose por 24 horas, antes de efetuada a troca para meio livre de glicose, e tratadas com o Composto 12 ou o Composto 23 de maneira dependente da dose. Depois de 18 horas, as células foram coletadas para *immunoblotting*. (D) Células Beas2b foram transfectadas com o mutante T172D fosfo-mimético de AMPK ou o T172A fosfo-morto por 24 horas. As células foram então transferidas para meio livre de glicose e expostas ao Composto 23 de maneira dose ou tempo-dependente antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (E) Células Beas2b foram transfectadas com siRNA controle ou siRNA de Fbxo48, por 48 horas, antes de efetuada a troca para meio livre de glicose. As células foram então expostas ao Composto 23 de maneira dependente da dose antes de serem coletadas para *immunoblotting*. (F) Estrutura química do Composto 23.

[0057] Figura 10. (A) Células PBMC 50K foram cultivadas em placas de 96 cavidades antes de serem expostas ao Composto 23 por 18 horas. As células foram então tratadas com LPS (10 ng/mL) por 4 horas adicionais. Os meios foram então coletados, e a concentração

de TNF e IL-1 $\beta$  foram determinadas por ELISA. (B) Células PBMC (1 mL a  $1,0 \times 10^6$ /mL) foram tratadas com o Composto 23 (5  $\mu$ M) por 18 horas. As células foram, a seguir, tratadas com LPS 100 ng/mL por 4 horas. A liberação de citocinas foi monitorada pelo arranjo de citocinas humanas (R&D systems). Os resultados do arranjo de citocinas, obtidos com um diagrama de pontos (*dot blot*) foram quantificados e representados em gráfico.

[0058] Figura 11. (A-B.) Foi administrados a camundongos C57BL6, por i.p., veículo, 0,08; 0,4; 2 ou 10 mg/kg do Composto 23. Depois de 10 minutos, os camundongos receberam LPS (*E. coli*, 3 mg/kg) através de uma injeção i.p. e, após 2 horas, os camundongos foram sacrificados e o sangue, coletado para medições de IL-6 e TNF $\alpha$ . Nos painéis (A-B.), são mostrados os níveis de citocinas em função de dose do fármaco. Os dados representam  $n=3$  camundongos/grupo em cada dose. (C-G) O Composto 23 (2 ou 10 mg/kg) foi administrado a camundongos através de uma injeção i.p., e os camundongos foram imediatamente desafiados com LPS (*E. coli*, 3 mg/kg, i.t.) ou sem (controle, CON) por 18 horas adicionais. Os camundongos foram então sacrificados e os pulmões, lavados com solução salina, coletados e, a seguir, homogeneizados. Nível de proteína (C), números de células (D) e secreções de citocinas (E-G) foram medidos no lavado. Os dados são representativos dos dados de  $n=5$  camundongos/grupo, \* $P<0,05$  versus veículo.

[0059] Figura 12. Camundongos com obesidade induzida por dieta foram alimentados com uma dieta rica em gorduras por 19 semanas e, a seguir, injetados com veículo ou fármaco uma vez diariamente por 14 dias. São mostrados os pesos corporais diários (em gramas) dos camundongos.

[0060] Figura 13. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 12.

[0061] Figura 14. Do mesmo estudo que na Figura 12, são mostrados pesos corporais diários em porcentagem do peso corporal no Dia 0.

[0062] Figura 15. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 14.

[0063] Figura 16. Do mesmo estudo que na Figura 12, são mostradas alterações no peso corporal (PC) do Dia 0 ao Dia 14, expressas como alteração em gramas.

[0064] Figura 17. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 16.

[0065] Figura 18. Do mesmo estudo que na Figura 12, são mostradas alterações no peso corporal (PC) do Dia 0 ao Dia 14, expressas como alteração percentual em relação ao Dia 0.

[0066] Figura 19. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 18.

[0067] Figura 20. Do mesmo estudo que na Figura 12, é mostrada alteração na massa gorda do Dia 0 ao Dia 14, expressa em gramas.

[0068] Figura 21. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 20.

[0069] Figura 22. Do mesmo estudo que na Figura 12, é mostrada alteração na massa gorda do Dia 0 ao Dia 14, expressa como alteração percentual.

[0070] Figura 23. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 22.

[0071] Figura 24. Do mesmo estudo que na Figura 12, é mostrada alteração na massa magra do Dia 0 ao Dia 14, expressa em gramas.

[0072] Figura 25. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 24.

[0073] Figura 26. Do mesmo estudo que na Figura 12, é mostrada alteração na massa magra do Dia 0 ao Dia 14, expressa como

alteração percentual.

[0074] Figura 27. São mostrados pontos individuais dos dados na Figura 26.

[0075] Figura 28. Camundongos C57BL6J, alimentados com dieta rica em gordura (20 semanas), foram mantidos em jejum durante a noite iniciando às 16h. Os camundongos receberam uma dose oral de veículo ou fármaco (AICAR a 200 mg/kg, BC1618 a 20 mg/kg) às 17h e uma dose adicional na manhã seguinte às 7h. São mostradas medições do peso corporal.

[0076] Figura 29. Do mesmo estudo que na Figura 28, a glicose plasmática de jejum foi medida 2 horas depois da dose adicional. São mostradas medições da glicose plasmática de jejum.

[0077] Figura 30. Camundongos com obesidade induzida por dieta receberam 1x uma dose com veículo ou BC1618 (20 mg/kg) antes do jejum durante a noite, seguido por 1x uma dose matinal (20 mg/kg) antes do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. São mostradas medições do peso corporal.

[0078] Figura 31. Do mesmo estudo que na Figura 30, são mostrados valores de glicose plasmática de jejum e da taxa de infusão de glicose.

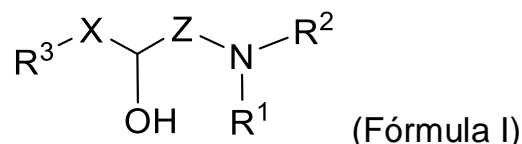
[0079] Figura 32. Do mesmo estudo que na Figura 30, são mostrados valores da taxa de infusão de glicose.

### **Descrição Detalhada**

[0080] Várias modalidades são descritas a seguir. Deve-se ressaltar que as modalidades específicas não pretendem ser uma descrição exaustiva ou servirem de limitação aos aspectos mais amplos aqui discutidos. Um aspecto descrito em conjunto com uma modalidade em particular não está necessariamente limitado àquela modalidade e pode ser posto em prática com qualquer ou quaisquer outras modalidades.

## I. Compostos

[0081] Em um aspecto, são providos compostos de Fórmula I:



em que:

[0082] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[0083] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;

[0084] a é 0 ou 1;

[0085] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[0086] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[0087] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[0088] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

[0089] R<sup>3</sup> é um grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila, em que cada grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila é





opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$  em que:

[0090] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

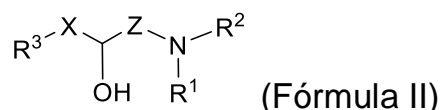
[0091] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

B é selecionado a partir do grupo constituído por alquila substituído ou não substituído, alcóxi substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

[0092] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[0093] Em algumas modalidades da Fórmula I, R<sup>3</sup> é um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais . Em algumas modalidades da Fórmula I, R<sup>3</sup> é um grupo carbociclila opcionalmente substituído com um ou mais . Em algumas modalidades da Fórmula I, R<sup>3</sup> é um grupo arila opcionalmente substituído com um ou mais . Em algumas modalidades da Fórmula I, R<sup>3</sup> é um grupo heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais .

[0094] Em outro aspecto, são providos compostos de Fórmula II:



em que:

[0095] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[0096] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;

[0097] a é 0 ou 1;

[0098] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[0099] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a

partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[00100] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[00101] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

[00102] R<sup>3</sup> é um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais  $B-A$  em que:

[00103] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

[00104] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>1-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

[00105] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00106] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é fenila não substituído, naftila não substituído ou fenila substituído com um ou dois  $B-A$ .

Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é fenila não substituído ou fenila substituído com um  $B-A$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é fenila substituído com um  $B-A$ .

Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é fenila substituído com dois  $B-A$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é fenila não substituído.

Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>3</sup> é naftila não substituído.

[00107] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é - (C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub><sup>-</sup>. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>B</sup> é H ou alquila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>B</sup> é H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>B</sup> é alquila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>B</sup> é alquila substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, R<sup>B</sup> é alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é 0. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é um número inteiro de 1-3. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é 1. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é 2. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, d é 3.

[00108] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é C=O. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é SO ou SO<sub>2</sub>. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é SO. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, A é SO<sub>2</sub>.

[00109] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>2-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído.

[00110] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>2-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila substituído ou não substituído e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído. Em modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II, o heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído é uma piridina substituída ou não substituída

[00111] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, B é selecionado a partir do grupo constituído por haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído. Em modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II, o heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído é uma piridina substituída ou não substituída.

[00112] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0-3</sub> alquila, -NH-CH<sub>2</sub>- ou -O-CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0-3</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>0</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>1-3</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>1</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>2</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é C<sub>3</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é -NH-CH<sub>2</sub>-. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, X é -O-CH<sub>2</sub>-.

[00113] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é C<sub>1-2</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é C<sub>1</sub> alquila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é CH<sub>2</sub>. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, Z é C<sub>2</sub> alquila.

[00114] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3; o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não

substituído;  $c$  é 0 ou um número inteiro de 1-3; e cada  $Y$  é independentemente um arila substituído ou não substituído. Em modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)_c-Y$  ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído e carbociclila substituído ou não substituído; e  $c$  é 0 ou um número inteiro de 1-3. Em ainda outras modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)_c-Y$  ou H; e  $c$  é 0 ou um número inteiro de 1-3. Em ainda outras modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)_c-Y$  ou H; e  $c$  é 0 ou 1. Em outras modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II,  $b$  é 0 ou 1; e o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$  ou H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é cada qual independentemente H, ou fenila substituído ou não substituído;  $b$  é 0 ou 1; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$  ou H; e cada  $Y$  é fenila substituído ou não substituído.

[00115] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CHR^A)-Y$ , em que  $R^A$  é fenila substituído ou não substituído; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é H; e cada  $Y$  é independentemente fenila substituído ou não substituído.

[00116] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ ; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ ; e cada  $Y$  é independentemente um arila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ ; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ ; e cada  $Y$  é independentemente fenila substituído ou não substituído.

[00117] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2CHR^A)-Y$ , em que  $R^A$  é H ou um arila substituído ou não substituído; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é H; e  $Y$  é

um arila substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, pelo menos um de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2CHR^A)-Y$ , em que  $R^A$  é H ou um arila substituído ou não substituído; o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é H; e Y é fenila substituído ou não substituído.

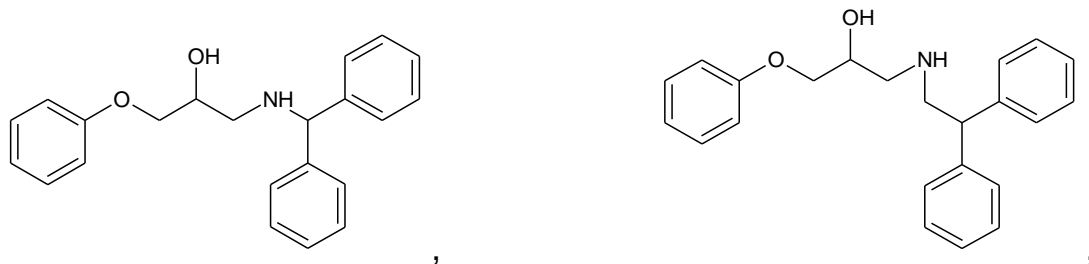
[00118] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é H. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é fenila. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^A$  é fenila substituído.

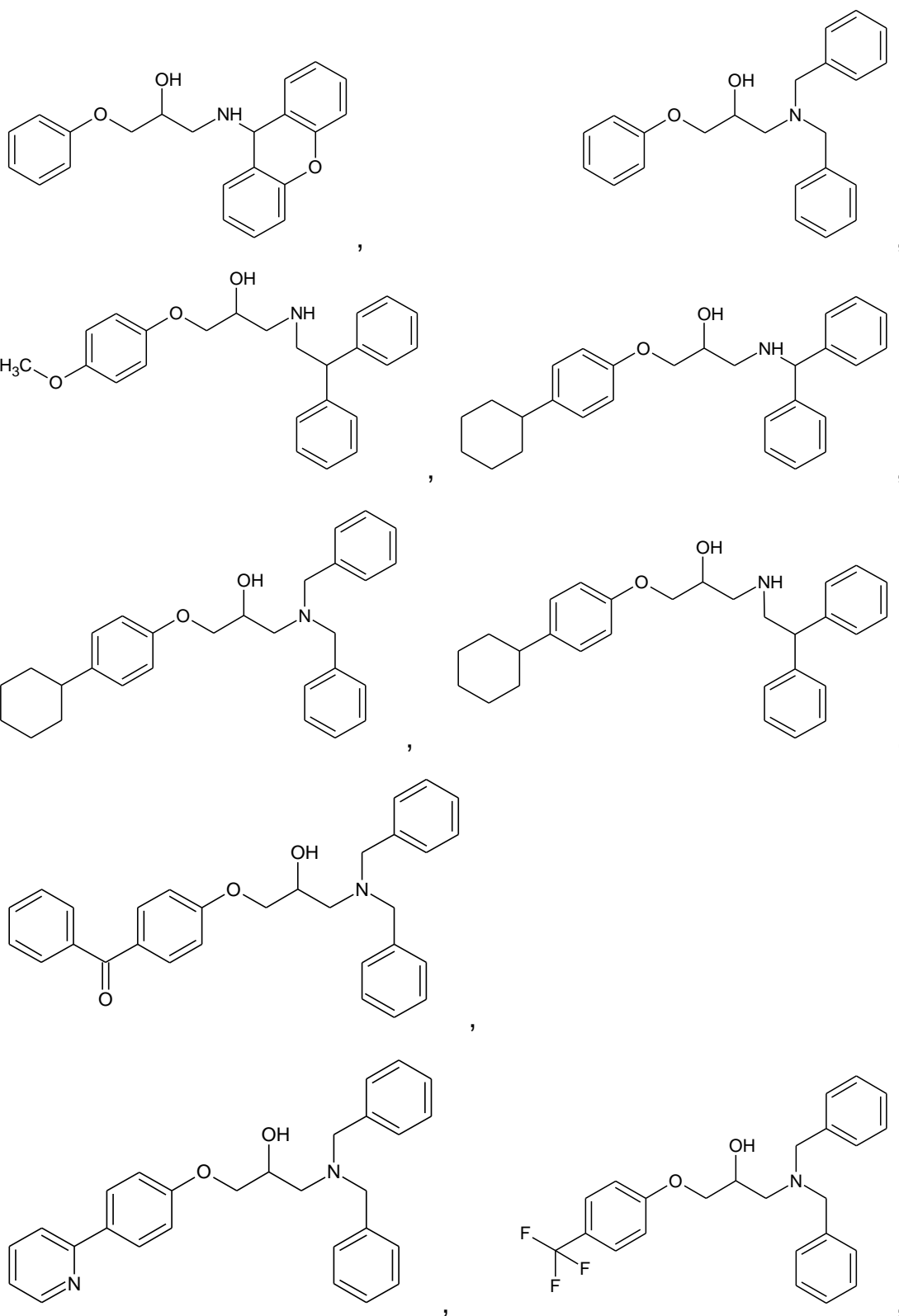
[00119] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 3. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 2. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 1. Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, b é 0.

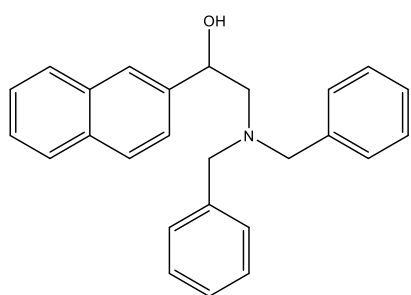
[00120] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é  $-(CH_2)-Y$ . Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II, o outro restante de  $R^1$  e  $R^2$  é H.

[00121] Em algumas modalidades da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^1$  e  $R^2$ , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído. Em modalidades adicionais da Fórmula I ou Fórmula II,  $R^1$  e  $R^2$ , junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma tetra-hidroisoquinolina substituída ou não substituída.

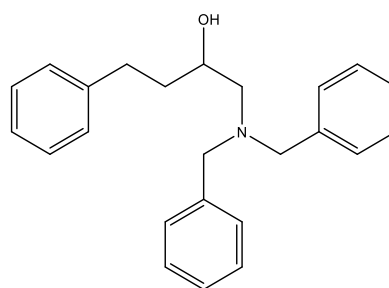
[00122] Em outro aspecto, são providos compostos selecionados a partir do grupo constituído por:



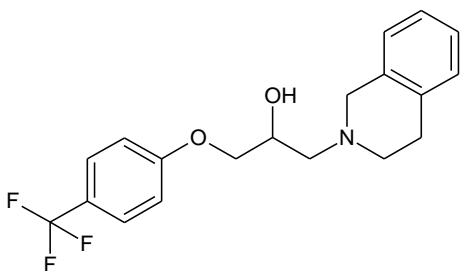




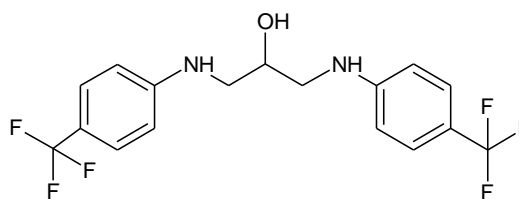
,



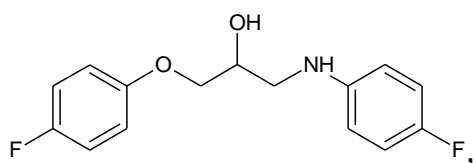
,



,

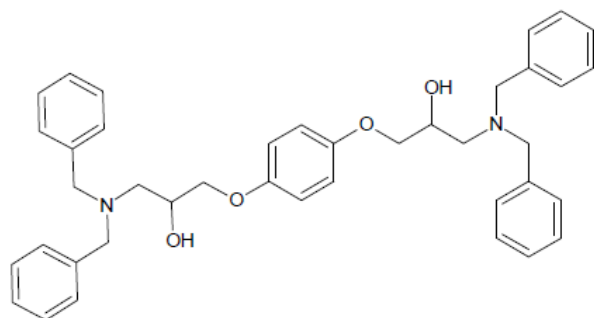


e

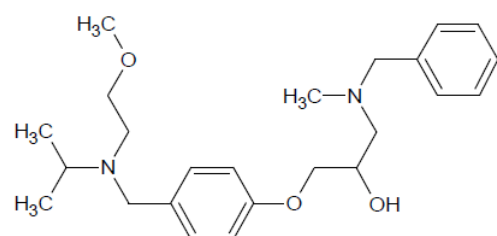


, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

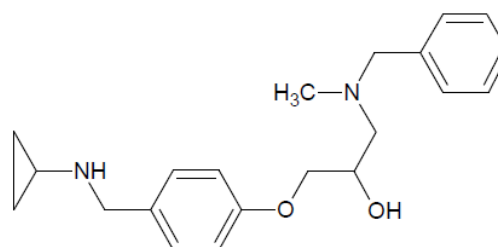
[00123] Em outro aspecto, são providos compostos seleccionados a partir do grupo constituído por:



,



,



,



deste.

[00125] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar inflamação em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00126] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar inflamação provocada por citocinas em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00127] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar transtornos inflamatórios em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste. Os transtornos inflamatórios que podem ser tratados pelos compostos aqui descritos incluem qualquer transtorno que possua um componente inflamatório. Transtornos inflamatórios ilustrativos incluem transtornos agudos e crônicos de inflamação como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, pneumonite (incluindo pneumonite por hipersensibilidade e pneumonite por radiação), pneumonia, fibrose cística, psoríase, artrite/artrite reumatoide, rinite, faringite, cistite, prostatite, dermatite, febre de feno incluindo alergia, nefrite, conjuntivite, encefalite, meningite, oftalmite, uveíte, pleurite, pericardite, miocardite, aterosclerose, inflamação relacionada ao vírus da imunodeficiência humana, diabetes, osteoartrite, artrite psoriática, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, colite ulcerativa)/colite, sepse, vasculite, bursite, doença do

tecido conjuntivo, doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimialgia reumática, esclerodermia, granulomatose de Wegener, arterite temporal, vasculite, crioglobulinemia e esclerose múltipla, inflamação viral ou induzida por gripe ou edema. Os compostos aqui descritos podem ser especialmente eficazes no tratamento de sepse, pneumonia, inflamação induzida por gripe, edema, neuropatia, colite, artrite, doença de Crohn, diabetes, inflamação cutânea, ocular e nos ouvidos (p. ex., psoríase, uveíte/oftalmite, otite externa), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os compostos aqui descritos podem ser úteis no tratamento de doenças neurológicas como doença de Alzheimer, Parkinson e dor neuropática. Os compostos aqui descritos podem ser úteis no tratamento de inflamação e lesão tecidual induzida por infecção patogênica, por exemplo, por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ou *Escherichia coli*. Os compostos aqui descritos podem ser especialmente eficazes no tratamento de sepse ou pneumonia.

[00128] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar sepse em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00129] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar pneumonia em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00130] Em outro aspectos, são providos métodos para tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo que o necessita, em que o método

compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00131] Em outro aspecto, são providos métodos para tratar síndrome metabólica em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00132] Em outro aspecto, são providos métodos para aumentar o nível de AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste 6.

[00133] Em outro aspecto, são providos métodos para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em uma célula, em que o método compreende colocar a célula em contato com um composto de Fórmula I ou II ou com um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00134] Em outro aspecto, são providos métodos para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00135] Os compostos representados pela Fórmula I ou Fórmula II, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, ou uma composição compreendendo tal composto ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, podem ser administrados a um paciente ou indivíduo com necessidade de tratamento individualmente ou em combinação com outros agentes terapêuticos que tenham atividades

biológicas semelhantes ou sinérgicas. Adicionalmente, os compostos e as composições aqui descritos podem ser administrados em dose única ou em múltiplas doses diárias por um médico com prática.

[00136] Uma composição compreendendo um composto da presente invenção pode ser administrada a indivíduos em uma formulação com um ou mais excipiente(s) farmacologicamente aceitável(is). Amplas variedades de excipientes farmacologicamente aceitáveis são conhecidas na técnica e não precisam ser discutidas detalhadamente no presente. Excipientes farmacologicamente aceitáveis têm sido amplamente descritos em uma variedade de publicações, incluindo, por exemplo, A. Gennaro (2000) "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", 20ª edição, Lippincott, Williams & Wilkins; *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (1999) H. C. Ansel *et al.*, eds, 7ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins; e *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2000) A. H. Kibbe *et al.*, eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[00137] Nos métodos em questão, o(s) agente(s) ativo(s) pode(m) ser administrado(s) ao paciente ou indivíduo utilizando qualquer meio capaz de resultar no efeito terapêutico desejado. Assim, o agente pode ser incorporado em uma variedade de formulações para administração terapêutica. Mais especificamente, os agentes da presente matéria-objeto podem ser formulados em composições farmacêuticas por combinação com veículos ou diluentes farmacologicamente aceitáveis adequados, e podem ser formulados como preparados em formas sólidas, semissólidas, líquidas ou gasosas, como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis. Sendo assim, a administração dos agentes pode ser conseguida de várias maneiras, incluindo, entre outras, administração oral, bucal, retal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, tópica, pulmonar, nasal, por inalação, transdérmica,

intratraqueal etc.

[00138] A dose administrada dependerá de múltiplos fatores, como a idade, a saúde, o peso e/ou o estado de doença do receptor, o tipo de tratamento concomitante, se houver, a frequência do tratamento e/ou a natureza e magnitude do efeito biológico desejado. Uma dose exemplar pode ser entre aproximadamente 0,1- 20 mg/kg/d, ou qualquer quantidade intermediária entre essas quantidades. Outras doses exemplares incluem, por exemplo, entre aproximadamente 0,1 e 10 mg/kg/d ou entre aproximadamente 0,5 e 10 mg/kg/d. Ainda outras doses exemplares incluem, por exemplo, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10, aproximadamente 10,5, aproximadamente 11, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12, aproximadamente 12,5, aproximadamente 13, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14, aproximadamente 14,5, aproximadamente 15, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16, aproximadamente 16,5, aproximadamente 17, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19, aproximadamente 19,5 ou aproximadamente 20 mg/kg/d . Quando utilizada terapia combinada, o composto e o outro agente terapêutico podem ser administrados separadamente com intervalos diferentes de tempo ou simultaneamente.

### **III. Formulações farmacêuticas**

[00139] Composições farmacêuticas e medicamentos podem ser preparados misturando um ou mais compostos aqui descritos, pró-fármacos destes, seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis, seus estereoisômeros, seus tautômeros ou solvatos com veículos, excipientes, aglutinantes, diluentes ou outros semelhantes farmaceuticamente aceitáveis.

[00140] Nos métodos em questão, o(s) agente(s) ativo(s) pode(m) ser administrado(s) ao hospedeiro utilizando qualquer meio conveniente capaz de resultar no efeito terapêutico desejado. Assim, o agente pode ser incorporado em uma variedade de formulações para administração terapêutica. Mais especificamente, os agentes da presente matéria-objeto podem ser formulados em composições farmacêuticas por combinação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis adequados, e podem ser formulados em preparados em formas sólidas, semissólidas, líquidas ou gasosas, como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis.

[00141] Nas formas farmacêuticas, os agentes podem ser administrados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou podem também ser utilizados isoladamente ou em uma associação adequada, bem como em combinação com outros compostos farmaceuticamente ativos. Os métodos e excipientes a seguir são meramente exemplares e de maneira alguma servem de limitação.

[00142] Os compostos e as composições aqui descritos podem ser utilizados para preparar formulações e medicamentos que impedem ou tratam a inflamação provocada por citocinas, conforme descrito no presente. Em algumas modalidades, os compostos e as composições aqui descritos podem ser utilizados para preparar formulações e medicamentos que impedem ou tratam transtornos inflamatórios aqui descritos. Em algumas modalidades, os compostos e as composições

aqui descritos podem ser utilizados para preparar formulações e medicamentos que impedem ou tratam sepse. Em algumas modalidades, os compostos e as composições aqui descritos podem ser utilizados para preparar formulações e medicamentos que impedem ou tratam pneumonia. Em algumas modalidades, os compostos e as composições aqui descritos podem ser utilizados para preparar formulações e medicamentos que impedem ou tratam lesão pulmonar aguda.

[00143] Tais composições podem estar em qualquer forma farmacêuticamente aceitável, como, entre outras, na forma de, por exemplo, grânulos, pós, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. As composições podem ser formuladas para qualquer via de administração farmacêuticamente aceitável, como por exemplo, por administração oral, parenteral, pulmonar, tópica, retal, nasal, vaginal, ou por um reservatório implantado. A administração parenteral ou sistêmica inclui, entre outras, injeção subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraniana. As formas farmacêuticas seguintes são fornecidas a título de exemplo, não devendo ser interpretadas como limitação a presente matéria-objeto.

[00144] Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos são considerados abrangidos pela presente tecnologia. Os compostos aqui descritos possuem alguns grupos nitrogenados básicos e, sendo assim, sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos (como ácido clorídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico), ácidos orgânicos (p. ex., ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido

benzenossulfônico e ácido p-toluenossulfônico) ou aminoácidos ácidos (como ácido aspártico e ácido glutâmico). Os compostos aqui descritos podem ter grupos substituintes ácidos e, em tais casos, podem formar sais com metais, como metais alcalinos e alcalinos terrosos (p. ex., Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>), aminas orgânicas (p. ex., amônia, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina) ou aminoácidos básicos (p. ex., arginina, lisina e ornitina).

[00145] Certos compostos abrangidos pela tecnologia ora descrita são derivados referidos como pró-fármacos. A expressão "pró-fármaco" indica um derivado de um fármaco conhecido de ação direta, p. ex., ésteres e amidas, em que esse derivado possui características de liberação e valor terapêutico aprimorados quando comparado ao fármacos, e é transformado no fármaco ativo por um processo enzimático ou químico; vide Notari, R. E., "*Theory and Practice of Prodrug Kinetics*", *Methods in Enzymology*, 112: 309-23 (1985); Bodor, N., "*Novel Approaches in Prodrug Design*", *Drugs of the Future*, 6: 165-82 (1981); e Bundgaard, H., "*Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities*" em *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier (1985), e Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 8<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill (1992).

[00146] Para administração oral, bucal e sublingual, pós, suspensões, grânulos, comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas de gel e *caplets* são aceitáveis como formas farmacêuticas sólidas. Estas podem ser preparadas, por exemplo, misturando um ou mais compostos aqui descritos, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou tautômeros, com pelo menos um aditivo como um amido ou outro aditivo. Os aditivos adequados incluem qualquer excipiente farmacêuticamente aceitável, entre os quais, sacarose, lactose, açúcar

de celulose, manitol, maltitol, dextrano, amido, ágar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanta, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albumina, polímeros sintéticos ou semissintéticos ou glicerídeos. Opcionalmente, as formas farmacêuticas orais podem compreender outros ingredientes para auxiliar na administração, como um diluente inativo, ou lubrificantes como estearato de magnésio, ou conservantes como parabeno ou ácido sórbico, ou antioxidantes como ácido ascórbico, tocoferol ou cisteína, um agente desintegrante, aglutinantes, espessantes, tampões, adoçantes, agentes aromatizantes ou agentes perfumantes. Comprimidos e pílulas podem ser tratados ainda mais com materiais adequados de revestimento, conhecidos na técnica.

[00147] A presente matéria-objeto, assim descrita em termos gerais, será entendida mais facilmente com referência aos exemplos a seguir, os quais são fornecidos a título de ilustração e não com a intenção de servir de limitação para a presente matéria-objeto.

#### **IV. Definições**

[00148] Neste relatório descritivo, "aproximadamente" será entendido pelos técnicos no assunto e variará em alguma medida dependendo do contexto no qual é utilizado. Se houver usos dos termos que não estejam claros para qualquer técnico no assunto, dado o contexto no qual é usado, "aproximadamente" significará até mais ou menos 10% do termo em particular.

[00149] O uso dos termos "um" e "uma", "o" e "a" e de referentes semelhantes no contexto de descrição dos elementos (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) deverá ser interpretado no sentido de abranger o singular e o plural, a menos que indicado o contrário no presente ou nitidamente contradito pelo contexto. A recitação de faixas de valores no presente tem como intenção simplesmente servir de método abreviado para referência individual a

cada valor separado que se situar dentro da faixa, a menos que indicado o contrário no presente, e cada valor separado é incorporado no relatório descritivo como o seria caso tivesse sido individualmente recitado no presente. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que indicado o contrário no presente ou se de outra contexto nitidamente contradito pelo contexto. O uso de todos e quaisquer exemplos ou de linguagem exemplar (p. ex., "como"), neste relatório descritivo, destina-se simplesmente a esclarecer melhor as modalidades e não acarretar uma limitação ao alcance das reivindicações, a menos que afirmado o contrário. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicação de que qualquer elemento não reivindicado seja essencial.

[00150] Neste relatório descritivo, o termo "alquila" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturação, tendo de um a quinze átomos de carbono (p. ex., C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende um a treze átomos de carbono (p. ex., C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende um a oito átomos de carbono (p. ex., C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende um a seis átomos de carbono (p. ex., C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende dois a oito átomos de carbono (p. ex., C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende dois a seis átomos de carbono (p. ex., C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquila). Em certas modalidades, um alquila compreende um a três átomos de carbono (p. ex., C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila). Em outras modalidades, um alquila compreende cinco a quinze átomos de carbono (p. ex., C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> alquila). Em outras modalidades, um alquila compreende cinco a oito átomos de carbono (p. ex., C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> alquila). O alquila é ligado ao resto da molécula por uma

ligação simples, por exemplo, metila (Me), etila (Et), n-propila, 1-metiletil (iso-propila), n-butila, n-pentila, 1,1-dimetiletila (t-butila), 3-metilhexila, 2-metilhexila e os semelhantes. Em algumas modalidades, um grupo alquila substituído é substituído com ou mais dos seguintes substituintes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^b$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2OR^a$  e  $-S(O)_2N(R^a)_2$ , em que  $R^a$  é cada qual independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila e  $R^b$  é cada qual independentemente alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

[00151] O termo "alcóxi", neste relatório descritivo, refere-se a um radical de alquil éter, em que o termo alquila é como definido acima. Exemplos não limitantes de radicais adequais de alquil éter incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, ciclopentóxi e os semelhantes.

[00152] O termo "arila" refere-se a um radical derivado de um sistema de anel hidrocarboneto aromático monocíclico ou multicíclico, removendo-se um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono no anel. O sistema de anel hidrocarboneto aromático monocíclico ou multicíclico contém somente hidrogênio e carbono de seis a dezoito átomos de carbono, em que pelo menos um dos anéis no sistema de anel é totalmente insaturado, ou seja, contém um sistema cíclico de elétrons  $\pi$  deslocalizados  $(4n+2)$  de acordo com a teoria de Hückel. Em algumas modalidades, o grupo arila possui 6 a 10 átomos de carbono. Os grupos arila incluem, entre outros, grupos como fenila, fluorenila e naftila. Em algumas modalidades, o termo "arila substituído", neste relatório descritivo, deverá incluir radicais arila

substituídos com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, alquenila, alquinila, halo, fluoroalquila, ciano, nitro, arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído, arilalquenila opcionalmente substituído, arilalquinila opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituído, carbociclilalquila opcionalmente substituído, heterociclila opcionalmente substituído, heterociclilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído,  $-R^c-OR^a$ ,  $-R^c-OC(O)-R^b$ ,  $-R^c-N(R^a)_2$ ,  $-R^c-C(O)R^a$ ,  $-R^c-C(O)OR^a$ ,  $-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-R^c-S(O)_2OR^a$  e  $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$ , em que  $R^a$  é cada qual independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila (opcionalmente substituído com um ou mais grupos halo), arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,  $R^b$  é cada qual independentemente alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, cada  $R^c$  é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia reta ou ramificada de alquilenos, alquenileno ou alquinileno,  $R^d$  é uma cadeia reta ou ramificada de alquilenos, alquenileno ou alquinileno e em que cada um dos substituintes acima é não substituído a menos que indicado o contrário.

[00153] O termo "carbociclila" refere-se a um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático estável, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrogênio, o qual pode incluir sistemas de anéis fundidos ou em ponte, contendo de três a quinze átomos de carbono. Em certas modalidades, um carbociclila compreende três a dez átomos de carbono. Em algumas modalidades, um carbociclila compreende cinco a sete átomos de carbono. Em

algumas modalidades, um carbociclila compreende quatro a sete átomos de carbono. Em algumas modalidades, um carbociclila compreende cinco a seis átomos de carbono. O carbociclila é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. O carbociclila pode ser saturado, (ou seja, contendo apenas ligações simples C-Cy) ou insaturado (ou seja, contendo um ou mais ligações duplas). Um radical carbociclila totalmente saturado é referido também como "cicloalquila". Os exemplos de cicloalquilas monocíclicos incluem, p. ex., ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila. Um carbociclila insaturado é referido também como "cicloalquenila". Os exemplos de cicloalquenilas monocíclicos incluem, p. ex., ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila e ciclooctenila. Radicais carbociclilas policíclicos incluem, por exemplo, adamantila, norbornila (ou seja, biciclo[2.2.1]heptanila), norbornenila, decalinila, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanila e os semelhantes. Em algumas modalidades, o termo "carbociclila substituído" deverá incluir radicais carbociclilas que são substituídos com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, alquenila, alquinila, halo, fluoroalquila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído, arilalquenila opcionalmente substituído, arilalquinila opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituído, carbociclilalquila opcionalmente substituído, heterociclila opcionalmente substituído, heterociclilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído,  $-R^c-OR^a$ ,  $-R^c-SR^a$ ,  $-R^c-OC(O)-R^b$ ,  $-R^c-N(R^a)_2$ ,  $-R^c-C(O)R^a$ ,  $-R^c-C(O)OR^a$ ,  $-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-R^c-S(O)_2OR^a$  e  $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$ , em que  $R^a$  é independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila (opcionalmente substituído com um ou mais

grupos halo), arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,  $R^b$  é cada qual independentemente alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila e cada  $R^c$  é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia reta ou ramificada de alquileno, alquenileno ou alquinileno.

[00154] O termo "halo" ou "halogênio", neste relatório descritivo, refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo. Em algumas modalidades, o halogênio pode ser selecionado a partir de flúor, cloro ou bromo, individualmente flúor ou cloro ou bromo.

[00155] O termo "haloalquila", neste relatório descritivo, refere-se a um radical alquila substituído com um ou mais radicais halo, como definidos acima, em que o termo alquila é como definido acima. Exemplos não limitantes de haloalquila incluem trifluorometila, difluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-fluorometil-2-fluoroetila e os semelhantes.

[00156] O termo "heteroarila" refere-se a um radical derivado de um radical de anel aromático com 5 a 18 membros que compreende um a dezessete átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Neste relatório descritivo, o radical heteroarila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, em que pelo menos um dos anéis no sistema de anel é totalmente insaturado, ou seja, contém um sistema de elétrons  $\pi$  ( $4n+2$ ) deslocalizado de acordo com a teoria de Hückel. Heteroarila inclui sistemas de anéis fundidos ou em ponte. Em algumas modalidades, o(s) heteroátomo(s) no radical heteroarila é opcionalmente oxidado. Em algumas modalidades, um ou mais átomos de nitrogênio, se presentes, são opcionalmente quaternizados. O heteroarila é ligado ao resto da molécula através de qualquer átomo do(s) anel(éis). Os exemplos de heteroarilas incluem, entre outros,

azepinila, acridinila, benzimidazolila, benzindolila, 1,3-benzodioxolila, benzofuranila, benzoxazolila, benzo[d]tiazolila, benzotiadiazolila, benzo[b][1,4]dioxepinila, benzo[b][1,4]oxazinila, 1,4-benzodioxanila, benzonaftofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzodioxinila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila, benzotienila (benzotiofenila), benzotieno[3,2-d]pirimidinila, benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinila, carbazolila, cinolinila, ciclopenta[d]pirimidinila, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinila, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinila, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinila, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinila, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furanonila, furo[3,2-c]piridinila, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinila, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinila, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinila, isotiazolila, imidazolila, indazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazolila, 5,8-metano-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolinila, naftiridinila, 1,6-naftiridinonila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinila, 1-fenil-1H-pirrolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, pirazol[3,4-d]pirimidinila, piridinila, pirido[3,2-d]pirimidinila, pirido[3,4-d]pirimidinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, pirrolila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinazolinila, 5,6,7,8-tetra-hidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinila, 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinila, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[4,5-c]piridazinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, tieno[2,3-d]pirimidinila, tieno[3,2-d]pirimidinila, tieno[2,3-c]piridinila e tiofenila (ou seja, tienila). Em algumas modalidades, o termo "heteroarila substituído" deverá incluir radicais heteroarila, conforme definidos acima, substituídos com um ou mais substituintes

selecionados a partir de alquila, alquenila, alquinila, halo, fluoroalquila, haloalquenila, haloalquinila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído, arilalquenila opcionalmente substituído, arilalquinila opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituído, carbociclilalquila opcionalmente substituído, heterociclila opcionalmente substituído, heterociclilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído,  $-R^c-OR^a$ ,  $-R^c-SR^a$ ,  $-R^c-OC(O)-R^b$ ,  $-R^c-N(R^a)_2$ ,  $-R^c-C(O)R^a$ ,  $-R^c-C(O)OR^a$ ,  $-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-R^c-S(O)_2OR^a$  e  $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$ , em que  $R^a$  é cada qual independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila (opcionalmente substituído com um ou mais grupos halo), arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,  $R^b$  é cada qual independentemente alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila e  $R^c$  é cada qual independentemente uma ligação direta ou uma cadeia reta ou ramificada de alquilenos, alquenileno ou alquinileno.

[00157] O termo "heterociclila" refere-se a um radical de anel não aromático estável com 4 a 18 membros que compreende três a doze átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. A menos que afirmado especificamente o contrário no relatório descritivo, o radical heterociclila é um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas de anéis fundidos ou em ponte. Os heteroátomos no radical heterociclila podem ser opcionalmente oxidados. Em algumas modalidades, um ou mais átomos de nitrogênio, se presentes, são opcionalmente quaternizados. O radical heterociclila é parcial ou totalmente saturado. O heterociclila

pode ser ligado ao resto da molécula através de qualquer átomo do(s) anel(éis). Os exemplos de tais radicais heterociclila incluem, entre outros, dioxolanila, tienil[1,3]ditanila, decahidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octahidroindolila, octahidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetra-hidrofurila, tritanila, tetra-hidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila e 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Em algumas modalidades, o termo "heterociclila substituído" deverá incluir radicais heterociclila, conforme definidos acima, substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila, alquenila, alquinila, halo, fluoroalquila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído, arilalquenila opcionalmente substituído, arilalquinila opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituído, carbociclilalquila opcionalmente substituído, heterociclila opcionalmente substituído, heterociclilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído,  $-R^c-OR^a$ ,  $-R^c-SR^a$ ,  $-R^c-OC(O)-R^b$ ,  $-R^c-N(R^a)_2$ ,  $-R^c-C(O)R^a$ ,  $-R^c-C(O)OR^a$ ,  $-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-R^c-S(O)_2OR^a$  e  $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$ , em que  $R^a$  é cada qual independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila (opcionalmente substituído com um ou mais grupos halo), arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,  $R^b$  é cada qual independentemente alquila, fluoroalquila, carbociclila, carbociclilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila e  $R^c$  é cada qual independentemente uma ligação direta ou uma cadeia reta ou ramificada de alquilenos, alquenileno ou alquinileno.

[00158] Os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que um evento ou circunstância descrito subsequentemente pode ou não ocorrer e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e casos em que não o fazem. Por exemplo, "arila opcionalmente substituído" significa que o radical arila pode ou não ser substituído e que a descrição inclui tanto radicais arila substituídos como radicais arila sem substituição.

[00159] O termo "estereoisômeros" é um termo geral para todos os isômeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação de seus átomos no espaço. O termo inclui enantiômeros e isômeros de compostos com mais de um centro quiral que não são imagens especulares um do outro (diastereoisômeros).

[00160] Os termos "enantiômero" e "enantiomérico" referem-se a uma molécula que não pode ser sobreposta sobre a sua imagem especular e, conseqüentemente, é opticamente ativa, em que o enantiômero roda o plano da luz polarizada em uma direção e a sua imagem especular roda o plano da luz polarizada na direção oposta.

[00161] Neste relatório descritivo, o termo "tautômero" refere-se a determinados isômeros de um composto nos quais um hidrogênio e uma ligação dupla trocaram de posição em relação aos outros átomos da molécula. Os exemplos de tautômeros incluem formas ceto-enol, formas imina-enamina, formas amida-iminoálcool, formas amidina-aminidina, formas nitroso-oxima, formas tiocetona-enetiol, formas N-nitroso-hidroxi-azo, formas nitro-aci-nitro e formas piridiona-hidroxipiridina.

[00162] O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a um material que não é biologicamente ou de outra forma indesejável, ou seja, o material pode ser incorporado a uma composição farmacêutica administrada a um paciente sem causar quaisquer efeitos biológicos indesejáveis ou interagir de maneira prejudicial com qualquer um dos

outros componentes da composição na qual está contido. Quando o termo "farmaceuticamente aceitável" é usado com referência a um veículo ou excipiente farmacêutico, está implícito que o veículo ou excipiente atendeu aos padrões requeridos de testes toxicológicos e de fabricação ou que está incluído no *Inactive Ingredient Guide* (Guia de Ingredientes Inativos), elaborado pela agência *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos.

[00163] O termo "paciente" refere-se a qualquer animal para o qual é desejável tratamento. Os pacientes podem ser mamíferos e tipicamente, neste relatório descritivo, um paciente é um ser humano.

[00164] O termo "sal farmaceuticamente aceitável", neste relatório descritivo, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos da presente matéria-objeto que são solúveis ou dispersíveis em água ou em óleo; que são adequados para o tratamento de doenças sem toxicidade indevida, irritação e resposta alérgica; que são comensurados com uma relação risco/benefício razoável; e que são eficazes para o seu uso pretendido. Os sais podem ser preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos ou separadamente reagindo o composto apropriado na forma da base livre com um ácido adequado. Os sais de adição de ácidos representativos incluem acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforossulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxi-tetanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-

tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato (p-tosilato) e undecanoato. Além disso, grupos básicos nos compostos da presente matéria-objeto podem ser quaternizados com metil, etil, propil e butila cloretos, brometos e iodetos; dimetil, dietil, dibutila, e diamil sulfatos; decil, lauril, miristil e estearil cloretos, brometos e iodetos; e benzil e fenetil brometos. Os exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição farmacologicamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, como clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, e ácidos orgânicos como oxálico, maleico, succínico e cítricos. Os sais também podem ser formados por coordenação dos compostos com um íon de metal alcalino ou alcalino terroso. Consequentemente, a presente matéria-objeto contempla sais de sódio, potássio, magnésio e cálcio dos compostos da presente matéria-objeto e os semelhantes.

[00165] Por quantidade "eficaz" de um agente entende-se uma quantidade de um agente terapêutico, ou uma taxa de liberação de um agente terapêutico, eficaz para facilitar um efeito terapêutico desejado. O efeito terapêutico desejado preciso variará de acordo com a condição a ser tratada, a formulação a ser administrada e uma variedade de outros fatores que são reconhecidos pelos técnicos no assunto.

[00166] O termo "solvato" é usado em seu sentido mais amplo. Por exemplo, o termo solvato inclui hidratos formados quando um composto da presente matéria-objeto contém uma ou mais moléculas ligadas de água.

[00167] O termo "tratar" ou "tratamento" refere-se a administrar uma terapia em uma quantidade, maneira ou modo eficaz para melhorar uma condição, sintoma ou parâmetro associado com um transtorno, ou para impedir a progressão de um transtorno até um grau estatisticamente significativo ou até um grau detectável pelo técnico no

assunto. Uma quantidade, maneira ou modo eficaz pode variar dependendo do indivíduo e pode ser adaptado ao paciente.

[00168] Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar a presente matéria-objeto. Deve-se entender, contudo, que a matéria em questão não deverá ser limitada às condições ou detalhes específicos descritos nesses exemplos.

## **Exemplos**

### **Exemplo 1. Experimentos iniciais**

[00169] Por meio de rastreio, foi determinado que a expressão da subunidade SCF de Fbxo48 regula a estabilidade da proteína AMPK (dados não mostrados). Especificamente, a expressão ectópica de Fbxo48 diminuiu os níveis de AMPK e fosfo-AMPK de modo dependente da dose (Figura 1A). Além do mais, foi identificada a região da ligação específica entre Fbxo48 e AMPK, que contém o resíduo-chave T172, necessário para a fosforilação e ativação de AMPK. Um experimento de ligação de peptídeo foi realizado no qual o peptídeo derivado de AMPK, marcado com biotina, foi utilizado como a isca para derrubar Fbxo48. Curiosamente, Fbxo48 revelou drasticamente mais interação com o peptídeo 2 no qual o resíduo T172 é fosforilado. Um padrão de ligação semelhante foi observado com o peptídeo 3 no qual T172 havia sofrido mutação para ácido glutâmico como um fosfo-mimético (Figura 1B). Esses experimentos sugeriram que Fbxo48 tem como alvo fosfo-AMPK no sítio T172. Além disso, a via molecular a montante foi investigada pelo *knock-down* (redução da expressão) de Lkb1 utilizando shRNA. Tal qual mostrado na Figura 1C, a privação celular promove a fosforilação de AMPK, o que, por sua vez, diminui o nível de proteína AMPK total. No entanto, o *knock-down* de Lkb1 reduziu drasticamente o nível de fosforilação de AMPK e estabilizou o de proteína AMPK total. Além disso, foi mostrado que o shRNA de Lkb1 estabilizou a proteína AMPK

utilizando o ensaio CHX chase (Figura 1D).

### **Exemplo 2. Rastreo *in silico***

[00170] Utilizando a análise de ancoragem molecular e operações de classificação por pontuação, foram avaliados ligantes potenciais que poderiam se ajustar às cavidades do domínio Fbxo48 (Figura 2A). Por meio do programa LibDock do Discovery Studio 3.5, 3 milhões de ligantes potenciais foram rastreados virtualmente quanto ao bolsão (*pocket*) de Fbxo48. Depois dessa rodada inicial de rastreo, o Composto 1 (Tabela 1) foi identificado. A Figura 2B mostra o modelo de ancoragem *in silico* do Composto 1 ligado a Fbxo48.

### **Exemplo 3. Estudos *in vitro* do Composto 1 (BC1583)**

[00171] O Composto 1 foi estudado em ensaios *in vitro* utilizando células Beas2B. O Composto 1 aumentou drasticamente os níveis de fosfo-AMPK no período de 2 horas em comparação ao veículo controle (Figura 3A). Em seguida, o Composto 1 foi testado em células Beas2B de maneira dose-dependente, levando a um aumento drástico nos níveis de fosfo-AMPK a 2  $\mu$ M (Figura 3B). Além disso, examinou-se o efeito sinérgico do Composto 1 com o ativador conhecido de AMPK, AICAR. Conforme mostrado na Figura 3C, AICAR aumentou os níveis de fosfo-AMPK de maneira dependente da dose, mas em concentração muito mais alta ~0,05 mM. Entretanto, quando células foram tratadas concomitantemente com AICAR e o Composto 1, o Composto 1 a 4  $\mu$ M saturou completamente os efeitos de AICAR. O Composto 1 isoladamente a 4  $\mu$ M aumentou os níveis de fosfo-AMPK e os p-ACC a jusante, ultrapassando bastante o tratamento com AICAR a 0,25 mM (Figura 3C).

### **Exemplo 4. Acerto para identificação principal e caracterização *in vitro***

[00172] Realizou-se um estudo SAR (relação estrutura-atividade) com análogos construídos do Composto 1. Um desses compostos,

Composto 12 (BC1609), revelou uma atividade ainda mais melhorada voltada para fosforilação de AMPK. A 100-500 nM, o Composto 12 aumentou eficazmente os níveis de fosfo-AMPK e de p-ACC a jusante com ou sem glicose (Figuras 4A-B). O Composto 12 diminuiu com eficácia os níveis do mRNA de AMPK $\alpha$ 1 e de AMPK $\alpha$ 2, sugerindo um mecanismo de compensação celular devido ao nível elevado de AMPK ativa (Figura 4C). Esse dado também sugere que o Composto 12 é um ativador autêntico de AMPK. O Composto 12 foi testado ainda em PBMCs. Resumidamente, PBMCs foram tratadas com o Composto 12 em várias concentrações por 4 horas antes de serem expostas a LPS (10 ng/mL) por 2 horas. Observou-se que o Composto 12 inibe potentemente a liberação de IL-1 induzida por LPS por PBMCs (Figura 4D).

#### **Exemplo 5. Composto 12 (BC1609) em modelo de sepse induzida por LPS**

[00173] Em um modelo de sepse, o Composto 12 foi administrado a camundongos em várias doses através de uma injeção i.p. e, depois de 10 minutos, os camundongos receberam LPS (*E. coli*; 3 mg/kg i.p.). Duas horas mais tarde, os camundongos foram sacrificados, e o sangue foi coletado e analisado quanto aos níveis das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ . O Composto 12 exibiu alta potência *in vivo* (dose inibitória [ID<sub>50</sub>] IL-1 $\beta$  = 0,1 mg/kg, ID<sub>50</sub> IL-6 = 0,4 mg/kg e ID<sub>50</sub> TNF- $\alpha$  = 0,4 mg/kg) (Figura 5). Essas concentrações inibitórias são muito baixas considerando que as doses LD<sub>50</sub> orais em roedores, previstas para o Composto 12, são ~20 g/kg; assim, o Composto 12 exerce uma bioatividade bem abaixo de uma dose tóxica prevista *in vivo*.

#### **Exemplo 6. Composto 12 (BC1609) no modelo de sepse induzida por CLP**

[00174] O Composto 12 foi examinado em um modelo de sepse

induzida por ligadura e perfuração cecal (CLP). Camundongos com CLP apresentavam liberação de citocinas significativamente aumentada. O tratamento com o Composto 12 atenuou significativamente a secreção induzida pela CLP de todas as três citocinas pró-inflamatórias circulantes nos camundongos (Figuras 6A-C) sem afetar a contagem bacteriana no modelo de sepse induzida por CLP (Figura 6D). Além do mais, o modelo de sepse induzida por CLP também provocou lesão pulmonar em 24 horas, como indicado pelos níveis elevados de citocinas, proteínas e números de células no lavado broncoalveolar (LBA) (Figuras 6E-I). No entanto, o Composto 12 conseguiu reduzir efetivamente a gravidade da lesão pulmonar induzida por CLP.

#### **Exemplo 7. Composto 12 (BC1609) em modelos animais de pneumonia**

[00175] O Composto 12 foi testado em dois modelos de pneumonia utilizando *Pseudomonas* ou a endotoxina LPS. Inicialmente, o Composto 12 diminuiu substancialmente a concentração de proteína no lavado, os números de células no lavado sem afetar as contagens de bactérias do lavado após a infecção por PA103 (Figuras 7A-C). O Composto 12 também reduz efetivamente as citocinas pró-inflamatórias no lavado de maneira dose-dependente (Figuras 7D-F). Esses efeitos benéficos do agente foram associados com aumento drástico nos níveis de pAMPK dentro do tecido pulmonar (Figura 7G). Efeitos semelhantes do Composto 12 foram observados em um modelo de pneumonia por LPS, no qual o Composto 12 diminuiu significativamente a concentração de proteína no lavado, os números de células e a liberação de citocinas (Figuras 8A-E). O Composto 12 também aumentou significativamente os níveis de pAMPK dentro do tecido pulmonar nesse modelo (Figura 8F).

#### **Exemplo 8. Caracterização *in vitro* do Composto 23 (BC1618)**

[00176] O Composto 23 foi testado em estudos *in vitro* utilizando células Beas2B comparado com metformina. O Composto 23 aumenta drasticamente a fosforilação de pAMPK fosfore a fosforilação a jusante do substrato ACC em concentração submicromolar, enquanto que a metformina alcança resultados semelhantes com concentração milimolar (Figura 9A). Do mesmo modo, o Composto 23 também revelou atividade comparável ou ligeiramente melhorada em comparação ao Composto 12 (Figuras 9B e 9C). Como experimento controle, o Composto 23 foi avaliado quanto a sua habilidade para aumentar os níveis do mutante T172D fosfomimético de AMPK e do mutante T172A fosfo-morto. Conforme mostrado na Figura 9D, o Composto 23 aumenta drasticamente os níveis do mutante T172D fosfomimético, sugerindo que o Composto 23 bloqueia a degradação de pAMPK. Confirmou-se ainda que o Composto 23, de fato, atinge a via Fbxo48/pAMPK. siRNA foi utilizado para o *knockdown* de Fbxo48, e essas células foram tratadas com o Composto 23. Conforme mostrado na Figura 9E, o *knockdown* de Fbxo48 é suficiente para aumentar os níveis de pAMPK e pACC; e o Composto 23 não consegue ativar mais a via.

[00177] O Composto 23 foi testado em ensaios inflamatórios *in vitro*. Células PBMC 50K foram cultivadas em placas de 96 cavidades antes de serem expostas ao Composto 23 por 18 horas. As células foram então tratadas com LPS (10 ng/mL) por 4 horas adicionais. Os meios foram coletados, a seguir, e analisados quanto a TNF e IL-1b. O Composto 23 diminuiu as citocinas TNF e IL-1b de modo dependente da dose (Figura 10A). Arranjos de citocinas foram utilizados para caracterizar quais citocinas/quimiocinas eram reguladas pelo Composto 23. Conforme mostrado na Figura 10B, o Composto 23 diminuiu CD40, GM-CSF, IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-12, IL-13, ITAC e TNF.

#### **Exemplo 9. Caracterização *in vivo* do Composto 23 (BC1618)**

[00178] O Composto 23 foi testado em um modelo de sepse. O Composto 23 foi administrado a camundongos em várias doses através de uma injeção i.p. e, dez minutos mais tarde, os camundongos receberam LPS (*E. coli*; 3 mg/kg i.p.). Depois de 2 horas, os camundongos foram sacrificados, e o sangue foi coletado e analisado quanto aos níveis das citocinas IL-6 e TNF $\alpha$ . O Composto 23 exibiu alta potência *in vivo* (dose inibitória ID<sub>50</sub> IL-6 = 0,4 mg/kg e ID<sub>50</sub> TNF- $\alpha$  = 0,4 mg/kg) (Figuras 11A e 11B). Finalmente, o Composto 23 foi testado em um modelo de pneumonia utilizando a endotoxina LPS. Inicialmente, o Composto 23 diminuiu substancialmente a concentração de proteína e os números de células no lavado (Figuras 11C-D). O Composto 23 também reduz efetivamente as citocinas pró-inflamatórias no lavado de maneira dose-dependente (Figuras 11E-G). Assim, o Composto 23 protege os pulmões contra lesão pulmonar induzida por LPS.

#### **Exemplo 10. Preparo do Composto 11 (BC1601)**

[00179] Aminodifenilmetano (5 mmol) e 2-[(4-fluorofenoxi)metil]oxirano (5 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, produzindo um óleo amarelo, que foi purificado, a seguir, utilizando cromatografia em coluna para obter o produto final como cristais amarelos (1,2 g, 68% de rendimento).

#### **Exemplo 11. Preparo do Composto 12 (BC1609)**

[00180] Dibenzilamina (5 mmol) e 2-[(4-fluorofenoxi)metil]oxirano (5 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, produzindo um óleo marrom, que foi purificado, a seguir, utilizando cromatografia em coluna para obter o produto final como um óleo amarelo (1,4 g, 77% de rendimento).

#### **Exemplo 12. Preparo do Composto 13 (BC15160)**

[00181] Aminodifenilmetano (5 mmol) e 2-(fenoximetil)oxirano (5

mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, e cristais brancos formaram-se. O produto foi recristalizado a seguir em acetato de etila (15 mL) para obter o produto desejado como pó branco (1,0 g, 58% de rendimento).

**Exemplo 13. Preparo do Composto 14 (BC15161)**

[00182] 2,2-Difeniletilamina (5 mmol) e 2-(fenoximetil)oxirano (5 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada, produzindo um óleo amarelo. O produto foi purificado, a seguir, utilizando cromatografia em coluna para obter o produto final como pó amarelo (0,8 g, 50% de rendimento).

**Exemplo 14. Preparo do Composto 15 (BC1602)**

[00183] 9H-xanten-9-amina (4 mmol) e 2-(fenoximetil)oxirano (4 mmol) foram dissolvidos em DMF (2 mL) e agitados sob N<sub>2</sub> a 100 °C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, produzindo um óleo amarelo. Salmoura (30 mL) foi então adicionada à mistura de reação, sob agitação por 15 minutos, para liberar o produto. O produto foi, a seguir, filtrado, lavado com água e seco sob vácuo durante a noite para obter o produto como pó amarelo (1.29 g, 84% de rendimento).

**Exemplo 15. Preparo do Composto 16 (BC1603)**

[00184] Dibenzilamina (5 mmol) e 2-(fenoximetil)oxirano (5 mmol) foram dissolvidos em isopropanol (20 mL) e aquecidos ao refluxo por 4 horas. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como um óleo amarelo (1,6 g, 90% de rendimento).

**Exemplo 16. Preparo do Composto 17 (BC1604)**

[00185] 2,2-Difeniletilamina (5 mmol) e 2-[(4-metoxifenoxi)metil]-oxirano (5 mmol) foram dissolvidos em isopropanol (20 mL) e aquecidos ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como cristais amarelos (1,7 g, 90% de rendimento).

**Exemplo 17. Preparo do Composto 18 (BC1606)**

[00186] Epicloridrina (0,01 mol) e 4-ciclohexil-fenol (0.01 mol) foram adicionados à água (30 mL) contendo NaOH 30 mmol. A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 1 hora e resfriada. O precipitado branco foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O produto foi recristalizado a seguir em etanol para obter 2-[(4-ciclohexilfenoxi)metil]-oxirano (cristais brancos, 2,7 g, 100% de rendimento). 2-[(4-ciclohexilfenoxi)metil]-oxirano (4 mmol) e aminodifenilmetano (4 mmol) foram dissolvidos em etanol e aquecidos ao refluxo durante a noite sob N<sub>2</sub>. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como cristais amarelos (1,4 g, 0,84% de rendimento).

**Exemplo 18. Preparo do Composto 19 (BC1607)**

[00187] Epicloridrina (0,02 mmol) e dibenzilamina (0,02 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 90 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para obter o 1-[bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (óleo amarelo, 100% de rendimento). 1-[Bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (3 mmol) e 4-ciclohexil-fenol (3 mmol) foram adicionados à água (20 mL) contendo NaOH 10 mmol. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 1 hora e resfriada. Acetato de etila (2 x 20 mL) foi utilizado para extrair o produto. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como cristais amarelos (0,9 g, 0.66% de rendimento).

**Exemplo 19. Preparo do Composto 20 (BC1608)**

[00188] Epicloridrina (0,01 mol) e 4-ciclohexil-fenol (0,01 mol) foram adicionados à água (30 mL) contendo NaOH 30 mmol. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 1 hora e resfriada. O precipitado branco foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O produto foi recristalizado a seguir em etanol para obter 2-[(4-ciclohexilfenoxi)metil]-oxirano (cristais brancos, 2,7 g, 100% de

rendimento). 2-[(4-Ciclohexilfenoxi)metil]-oxirano (4 mmol) e 2,2-difeniletilamina (4 mmol) foram dissolvidos em etanol e submetidos ao refluxo durante a noite sob N<sub>2</sub>. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como cristais amarelos (1,5 g, 0.87% de rendimento).

**Exemplo 20. Preparo do Composto 21 (BC1610)**

[00189] Epicloridrina (0,02 mmol) e dibenzilamina (0,02 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 90 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para obter 1-[bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (óleo amarelo, 100% de rendimento). 1-[Bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (3 mmol) e (4-hidroxifenil)fenil-metanona (3 mmol) foram adicionados à água (20 mL) contendo NaOH 9 mmol. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 1 hora e resfriada. Acetato de etila (2 x 20 mL) foi utilizado para extrair o produto. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como um óleo amarelo (0,83 g, 58% de rendimento).

**Exemplo 21. Preparo do Composto 22 (BC1611)**

[00190] Epicloridrina (0,02 mmol) e dibenzilamina (0,02 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 90 °C durante a noite. The mistura de reação foi resfriada para obter 1-[bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (óleo amarelo, 100% de rendimento). 1-[Bis(fenilmetil)amino]-3-cloro-2-propanol (3 mmol) e 4-(2-piridinil)-fenol (3 mmol) foram adicionados à água (20 mL) contendo NaOH 9 mmol. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 1 hora e resfriada. Acetato de etila (2 x 20 mL) foi utilizado para extrair o produto. O solvente foi removido, a seguir, sob vácuo para obter o produto final como um óleo amarelo (0.75 g, 54% de rendimento).

**Exemplo 22. Preparo do Composto 23 (BC1618).**

[00191] Dibenzilamina (5 mmol) e 2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]oxirano (5 mmol) foram combinados e agitados sob N<sub>2</sub> a 70 °C por 24

horas. A mistura de reação foi resfriada, produzindo cristais brancos, os quais foram então purificados utilizando cromatografia em coluna para obter o produto final como pó branco (2,03 g, 86% de rendimento).

[00192] Compostos adicionais na Tabela 1 foram ou podem ser preparados de acordo com os Exemplos descritos acima. Os dados na Tabela 1 foram obtidos pelo método seguinte. Células do epitélio brônquico humano (Beas2B) foram semeadas em placas de 6 cavidades por 18 horas. As células foram então expostas ao meio DMEM sem glicose e a compostos em várias concentrações por 18 horas adicionais antes de serem coletadas para *immunoblotting*.

### **Exemplo 23. Estudo em camundongos com obesidade induzida por dieta**

[00193] Camundongos com obesidade induzida por dieta chegaram do Jackson Labs e recuperaram-se durante duas semanas no alojamento (*satellite housing*) antes do estudo. Os camundongos tinham 25 semanas de idade e sido alimentados com uma dieta rica em gordura por 19 semanas no momento do estudo. O peso corporal, a massa gorda e a magra foram medidos, e os camundongos foram agrupados equiparando os pesos corporais em média a ~46,5 g por grupo antes do estudo. Após o ensaio de administração aguda, os camundongos foram injetados com veículo ou fármaco 1x diariamente entre meio-dia e 14h por 14 dias (BC1618-L (dose baixa) = 8 mg/kg/d, BC1618-H (dose alta) = 40 mg/kg/d). O peso corporal foi registrado diariamente (Figuras 12-15). A Figura 12 e a Figura 13 mostram o peso corporal em gramas e a Figura 14 e a Figura 15, o peso corporal em porcentagem do peso corporal no Dia 0 (D0). Todos os grupos perderam peso, mas parece haver um efeito de AICAR e BC1618 sobre a perda do peso corporal.

[00194] As Figuras 16-19 mostram a variação ( $\Delta$ ) no peso corporal

(PC) do Dia 0 ao Dia 14, expressa como variação em gramas (Figura 16 e Figura 17) ou como variação percentual em relação ao Dia 0 (Figura 18 e Figura 19). Novamente, parece haver um efeito que se deve a AICAR ou BC1618.

[00195] A composição corporal foi medida no D0 nos animais com peso corporal comparáveis e, mais uma vez, no Dia 14 (D14). Os dados nas Figuras 20-23 representam a variação em massa gorda do D0 ao D14 expressa em gramas (Figura 20 e Figura 21) ou em variação percentual (Figura 22 e Figura 23). Os dados refletem em grande medida os efeitos observados para o peso corporal, em que há um efeito do veículo isoladamente e um efeito aditivo aparente de AICAR e BC1618.

[00196] Os dados nas Figuras 24-27 representam a variação em massa magra do D0 ao D14 expressa em gramas (Figura 24 e Figura 25) e em variação percentual (Figura 26 e Figura 27). No geral, parece haver um efeito modesto do veículo e fármaco no sentido de reduzir a massa magra ao longo de 14 dias, porém nenhuma diferença entre grupos. As variações em peso corporal ao longo de 14 dias, portanto, refletem variações na massa gorda e não na massa magra.

#### **Exemplo 24. Estudos de administração oral aguda em camundongos**

[00197] Camundongos C57BL6J alimentados com dieta rica em gordura (20 semanas) foram mantidos em jejum durante a noite a partir das 16h. Os camundongos receberam uma dose oral de veículo ou fármaco (AICAR a 200 mg/kg, BC1618 a 20 mg/kg) às 17h, e uma dose adicional na manhã seguinte às 7h. A glicose plasmática de jejum foi medida 2 horas mais tarde às 9h, seguida por um teste intraperitoneal de tolerância à glicose (1 g de glicose/kg de peso corporal). Não houve diferenças em peso corporal no momento do estudo (Figura 28). A glicose plasmática de jejum foi reduzida em 10%

e 25% nos grupos tratados com AICAR e BC1618, respectivamente, em comparação ao veículo ( $P=0,08$ , ANOVA *one-way*; Figura 29). Não houve diferença em tolerância à glicose entre os grupos (dados não mostrados).

**Exemplo 25. Estudos com *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico**

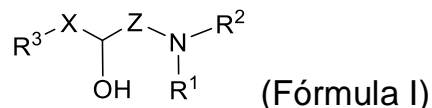
[00198] Camundongos com obesidade induzida por dieta receberam 1 dose de veículo ou BC1618 (20 mg/kg) antes do jejum durante a noite, seguida por 1 dose matinal (20 mg/kg) antes do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Não havia diferença em peso corporal entre os grupos antes do *clamp* (Figura 30). A glicose plasmática de jejum foi ligeiramente reduzida em camundongos tratados com BC1618 ( $111\pm 3$  versus  $100\pm 6$  mg/dL;  $P=0,12$ ). Os níveis plasmáticos de glicose equipararam-se durante o *clamp* (Figura 31, parte superior). A taxa de infusão de glicose (GIR) necessária para manter euglicemia nos camundongos tratados com 1618 foi aproximadamente 2 vezes maior do que nos camundongos tratados com VEH (veículo) (Figura 31, parte inferior e média dos últimos 40 minutos na Figura 32,  $P<0.001$ ), indicando sensibilidade à insulina melhorada no corpo inteiro.

[00199] Os exemplos acima são fornecidos para ilustrar as presentes invenções. Deve-se entender, contudo, que o espírito e alcance das invenções não se limitam às condições ou detalhes específicos descritos nesses exemplos. Todos os documentos citados no presente, disponíveis publicamente, incluindo, entre outros, patentes U.S., são aqui especificamente incorporados por referência neste pedido de patente.

[00200] Será evidente para os técnicos no assunto que várias modificações e variações podem ser efetuadas nos métodos e nas composições das presentes invenções sem que, contudo, se desviem do espírito e alcance das invenções. Assim, a intenção é que as

presentes invenções cubram as modificações e variações dessas invenções, desde que estas sejam abrangidas pelo alcance das reivindicações anexadas e seus equivalentes.

[00201] Para. A. Composto de Fórmula I:



em que:

[00202] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[00203] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;

[00204] a é 0 ou 1;

[00205] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[00206] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[00207] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[00208] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

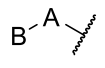
[00209] R<sup>3</sup> é um grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila, em que cada grupo alquila, carbociclila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}-\text{A}$  em que:

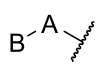
[00210] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

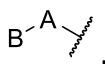
[00211] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

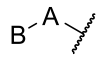
[00212] B é selecionado a partir do grupo constituído por alquila substituído ou não substituído, alcóxi substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

[00213] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

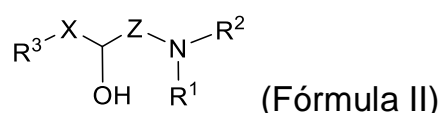
[00214] Para. B. O composto de Para. A, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais .

[00215] Para. C. O composto de Para. A, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é um grupo carbociclila opcionalmente substituído com um ou mais .

[00216] Para. D. O composto de Para. A, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é um grupo arila opcionalmente substituído com um ou mais .

[00217] Para. E. O composto de Para. A, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é um grupo heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais .

[00218] Para. F. Composto de Fórmula II:



em que:

[00219] X é C<sub>0-3</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-;

[00220] Z é C<sub>1-2</sub> alquila, -(CH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>) - ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;

[00221] a é 0 ou 1;

[00222] pelo menos um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CHR<sup>A</sup>)<sub>b</sub>-Y, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3;

[00223] o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[00224] cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído; ou

[00225] R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído;

[00226] R<sup>3</sup> é um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais  $\text{B}^{\text{A}}$  em que:

[00227] A é C=O, SO, SO<sub>2</sub> ou -(C(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>)<sub>d</sub>, em que R<sup>B</sup> é selecionado, cada qual independentemente, a partir de H, D, halogênio, OH, alquila substituído ou não substituído e alcóxi substituído ou não substituído;

[00228] d é 0 ou um número inteiro de 1-3; e

[00229] B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>1-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído;

[00230] ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00231] Para. G. O composto de Para. F, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é fenila não substituído, naftila não substituído ou fenila substituído com um ou

dois  $\text{B}^{\text{A}}$ .

[00232] Para. H. O composto de Para. G, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que  $R^3$  é fenila não substituído ou fenila substituído com um  $B-A$ .

[00233] Para. I. O composto de Para. H, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que  $R^3$  é fenila substituído com um  $B-A$ .

[00234] Para. J. O composto de qualquer um de Paras. A-I, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que A é  $-(C(R^B)_2)_d-$ .

[00235] Para. K. O composto de Para. J, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que  $R^B$  é H ou alquila substituído ou não substituído.

[00236] Para. L. O composto de Para. J, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que d é 0.

[00237] Para. M. O composto de Para. J ou Para. K, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que d é um número inteiro de 1-3.

[00238] Para. N. O composto de qualquer um de Paras. A-I, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que A é  $C=O$ .

[00239] Para. O. O composto de qualquer um de Paras. A-I, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que A é  $SO$  ou  $SO_2$ .

[00240] Para. P. O composto de qualquer um de Paras. A-O, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que B é selecionado a partir do grupo constituído por  $C_{2-6}$  alquila, haloalquila,  $C_{2-6}$  alcóxi, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído, heterociclila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído.

[00241] Para. Q. O composto de Para. P, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que B é selecionado a partir do grupo constituído por C<sub>2-6</sub> alquila, haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila substituído ou não substituído e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído.

[00242] Para. R. O composto de Para. Q, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que B é selecionado a partir do grupo constituído por haloalquila, C<sub>2-6</sub> alcóxi, fenila substituído ou não substituído, C<sub>3-8</sub> carbociclila, e heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído.

[00243] Para. S. O composto de Para. Q ou Para. R, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que o heteroarila de seis membros, substituído ou não substituído é uma piridina substituída ou não substituída.

[00244] Para. T. O composto de Para. H, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>3</sup> é fenila não substituído.

[00245] Para. U. O composto de qualquer um de Paras. A-T, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que X é C<sub>0-3</sub> alquila, -NH-CH<sub>2</sub>- ou -O-CH<sub>2</sub>-.

[00246] Para. V. O composto de qualquer um de Paras. A-U, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que X é C<sub>0-3</sub> alquila.

[00247] Para. W. O composto de Para. V, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que X é C<sub>0</sub> alquila.

[00248] Para. X. O composto de Para. V, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que X é C<sub>1-3</sub> alquila.

[00249] Para. Y. O composto de Para. X, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que X é C<sub>2</sub> alquila.

[00250] Para. Z. O composto de Para. Y, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que X é  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

[00251] Para. AA. O composto de qualquer um de Paras. A-U, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que X é  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ .

[00252] Para. AB. O composto de qualquer um de Paras. A-U, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que X é  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ .

[00253] Para. AC. O composto de qualquer um de Paras. A-AB, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que Z é  $\text{C}_{1-2}$  alquila.

[00254] Para. AD. O composto de Para. AC, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que Z é  $\text{C}_1$  alquila.

[00255] Para. AE. O composto de Para. AB ou Para. AC, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que Z é  $\text{CH}_2$ .

[00256] Para. AF. O composto de qualquer um de Paras. A-AE, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que pelo menos um de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  é  $-(\text{CHR}^{\text{A}})_b-\text{Y}$ , em que  $\text{R}^{\text{A}}$  é cada qual independentemente H ou um arila substituído ou não substituído; e b é 0 ou um número inteiro de 1-3; o outro restante de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  é  $-(\text{CH}_2)_c-\text{Y}$  ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, carbociclila substituído ou não substituído e heterociclila substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3; e cada Y é independentemente um arila substituído ou não substituído.

[00257] Para. AG. O composto de qualquer um de Paras. A-AF, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacêuticamente aceitável deste, em que o outro restante de  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  é  $-(\text{CH}_2)_c-\text{Y}$  ou selecionado a partir do grupo constituído por H, alquila substituído ou não substituído, arila

substituído ou não substituído e carbocíclica substituído ou não substituído; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3.

[00258] Para. AH. O composto de qualquer um de Paras. A-AG, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Y ou H; e c é 0 ou um número inteiro de 1-3.

[00259] Para. AI. O composto de qualquer um de Paras. A-AH, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que b é 0 ou 1; e o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)-Y ou H.

[00260] Para. AJ. O composto de qualquer um de Paras. A-AI, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>A</sup> é cada qual independentemente H ou fenila substituído ou não substituído; b é 0 ou 1; o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> is -(CH<sub>2</sub>)-Y ou H; e cada Y é fenila substituído ou não substituído.

[00261] Para. AK. O composto de qualquer um de Paras. A-AJ, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>A</sup> é H.

[00262] Para. AL. O composto de qualquer um de Paras. A-AJ, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>A</sup> é fenila.

[00263] Para. AM. O composto de qualquer um de Paras. A-AL, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que b é 1.

[00264] Para. AN. O composto de qualquer um de Paras. A-AL, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que b é 0.

[00265] Para. AO. O composto de qualquer um de Paras. A-AN, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é -(CH<sub>2</sub>)-Y.

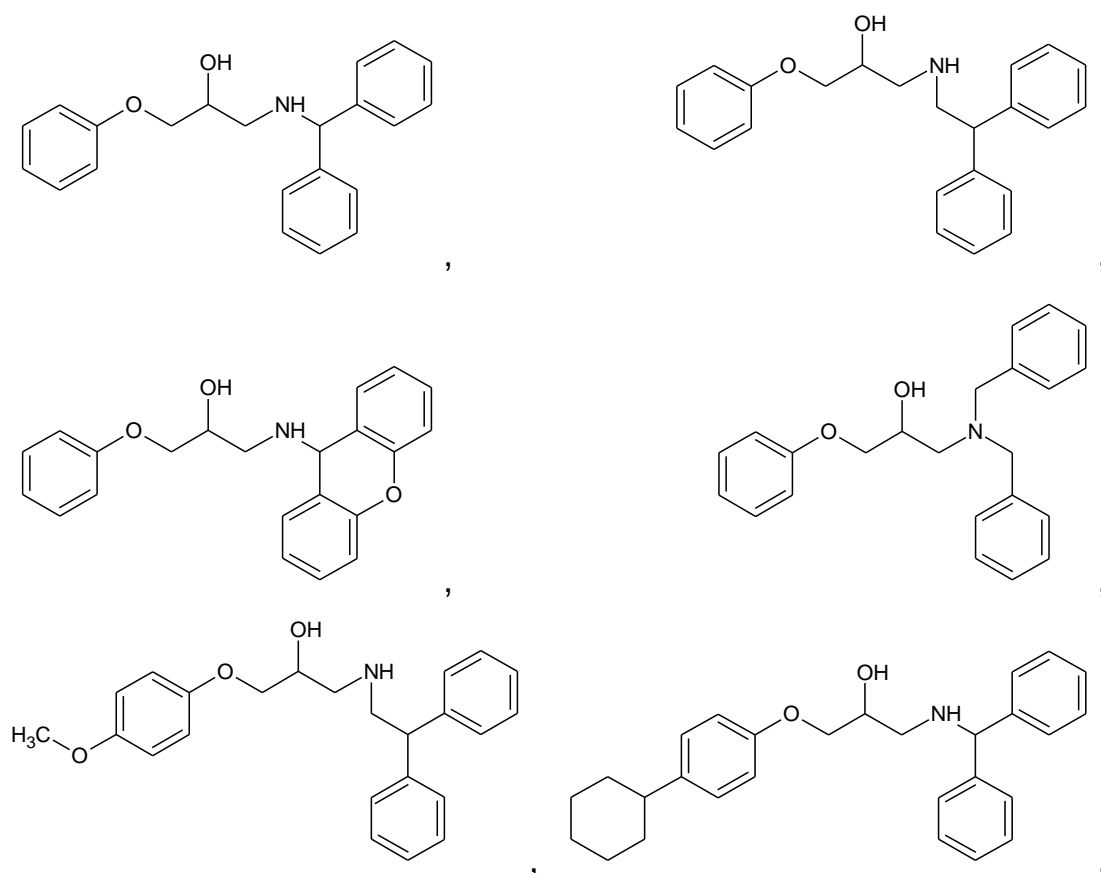
[00266] Para. AP. O composto de qualquer um de Paras. A-AN, ou

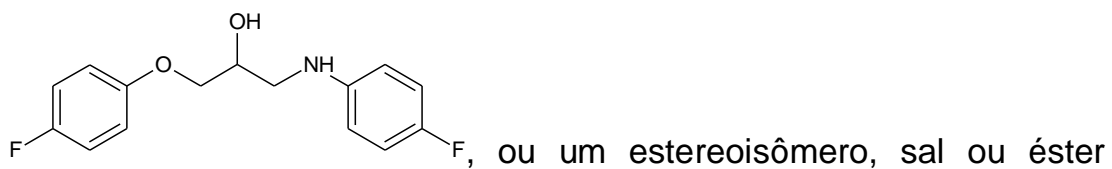
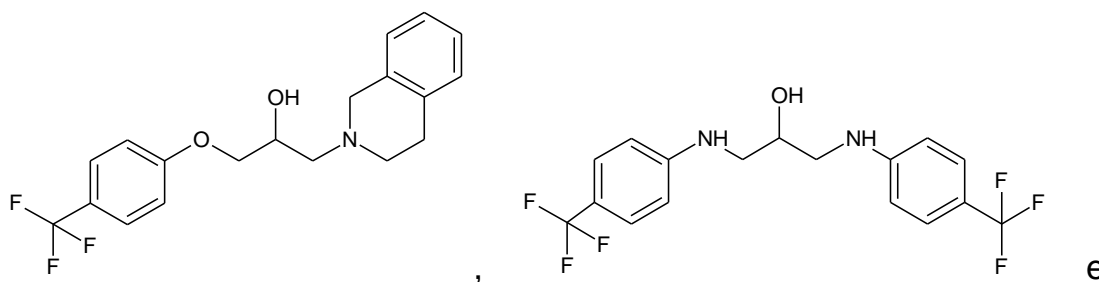
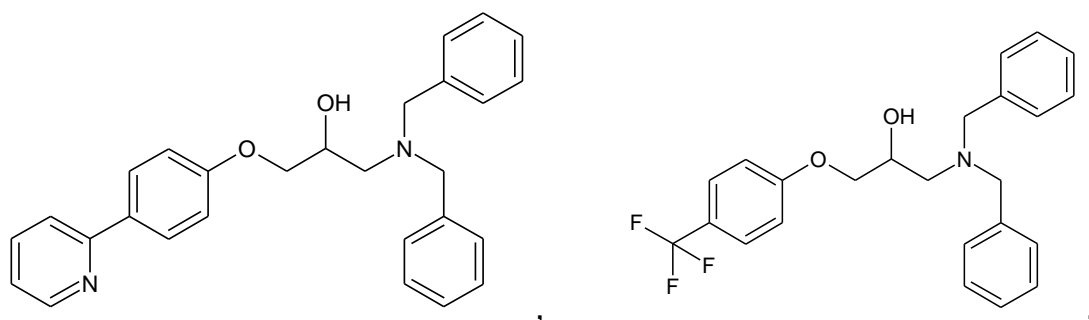
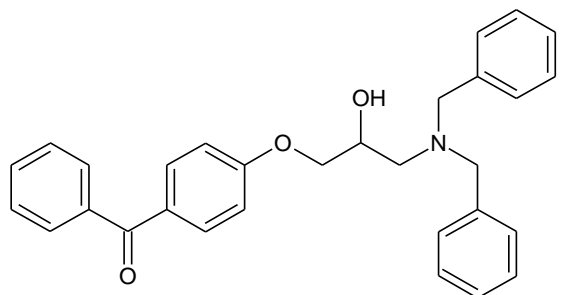
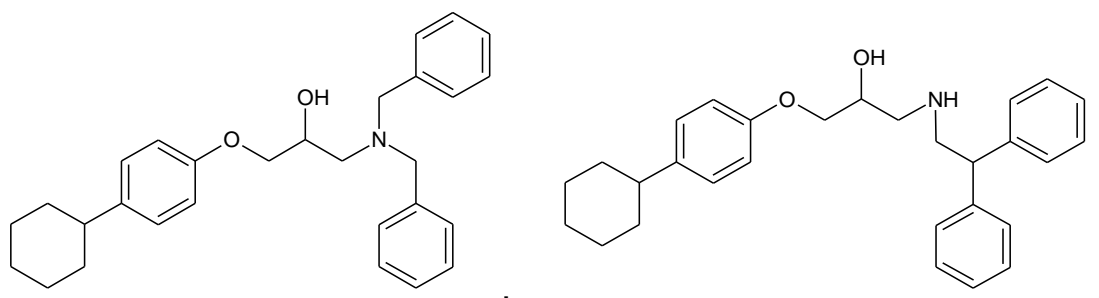
um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que o outro restante de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é H.

[00267] Para. AQ. O composto de qualquer um de Paras. A-AE, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico substituído ou não substituído.

[00268] Para. AR. O composto de Para. AQ, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam uma tetra-hidroisoquinolina substituída ou não substituída.

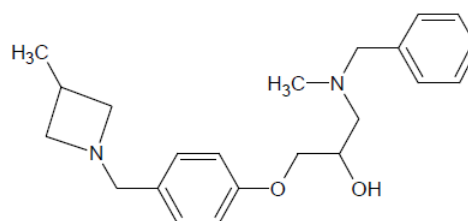
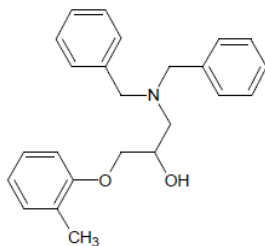
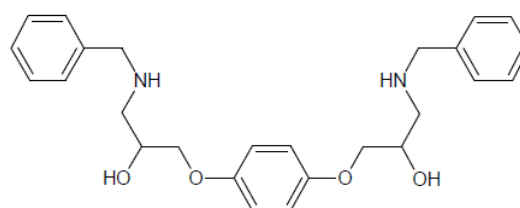
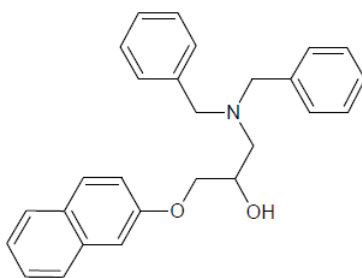
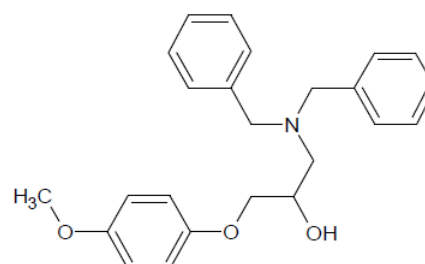
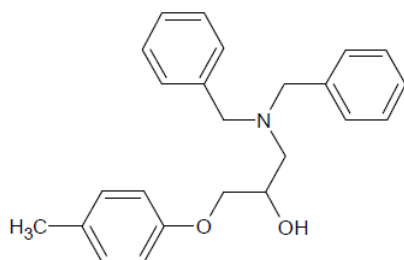
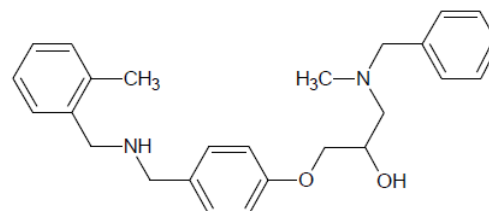
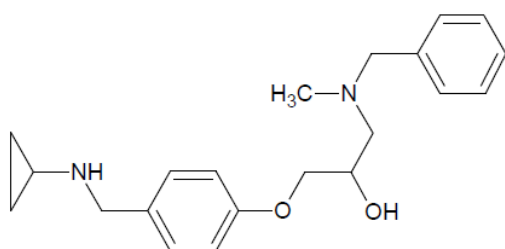
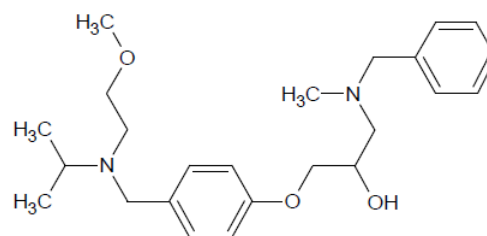
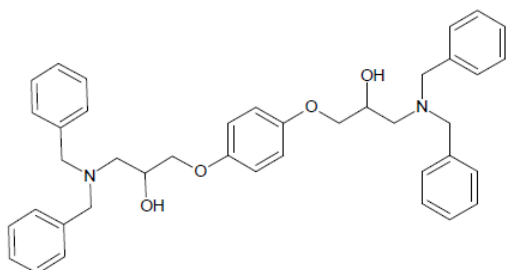
[00269] Para. AS. Composto selecionado a partir do grupo constituído por:

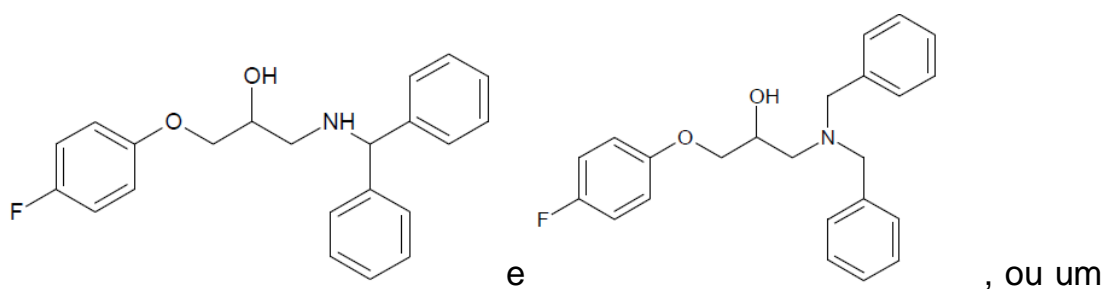




farmaceuticamente aceitável deste.

[00270] Para. AT. Composto selecionado a partir do grupo constituído por:





, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste.

[00271] Para. AU. Método para ligação de ubiquitina E3 ligase, em que o método compreende colocar a ubiquitina E3 ligase em contato com um composto, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00272] Para. AV. Método para tratar inflamação em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00273] Para. AW. Método para tratar inflamação provocada por citocinas em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00274] Para. AX. Método para tratar sepse em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00275] Para. AY. Método para tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente

aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00276] Para. AZ. Método para aumentar o nível de AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00277] Para. BA. Método para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em uma célula, em que o método compreende colocar a célula em contato com um composto, ou um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00278] Para. BB. Método para interromper a interação entre Fbxo48 e AMPK fosforilada em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

[00279] Para. BC. Método para tratar síndrome metabólica em um indivíduo que o necessita, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou de um estereoisômero, sal ou éster farmacologicamente aceitável deste, de qualquer um de Paras. A-AT.

Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
1 (BC1583)		++

Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
2 (BC15150)		+
3 (BC15151)		+
4 (BC15152)		+
5 (BC15153)		++
6 (BC15154)		++

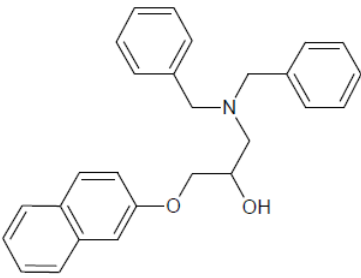
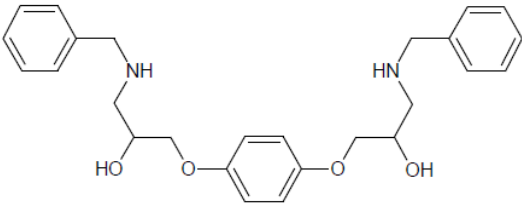
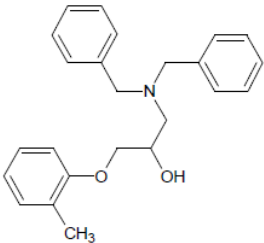
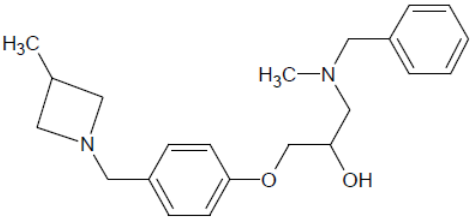
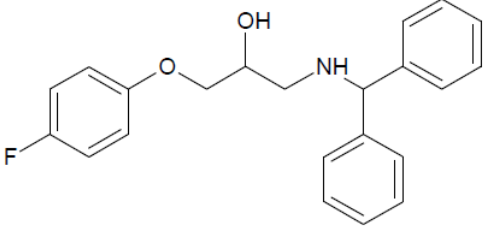
Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
7 (BC15155)		++
8 (BC15156)		+
9 (BC15157)		++
10 (BC15158)		+
11 (BC1601)		++

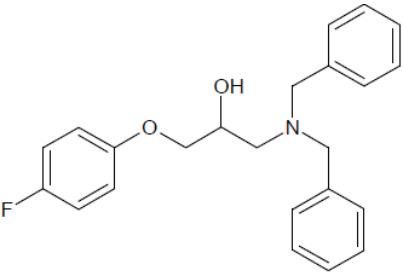
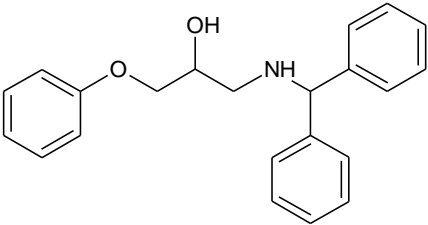
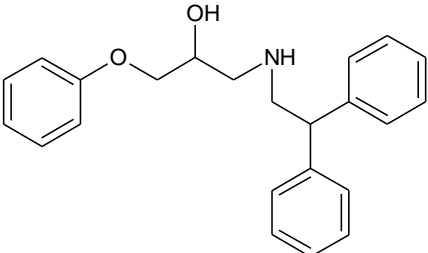
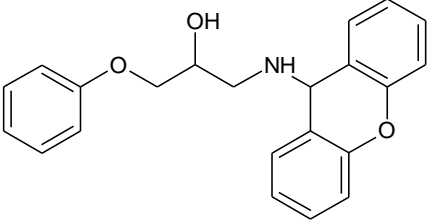
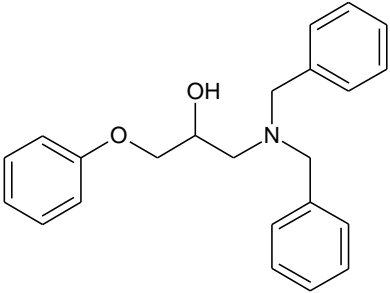
Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
12 (BC1609)		+++
13 (BC15160)		++
14 (BC15161)		++
15 (BC1602)		+
16 (BC1603)		++

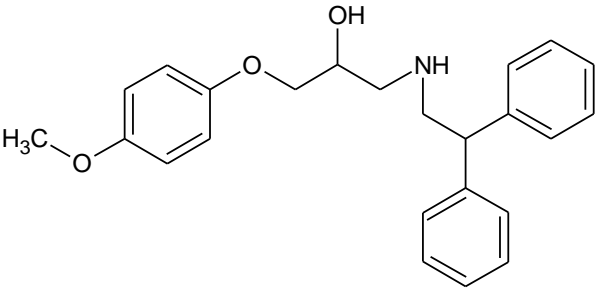
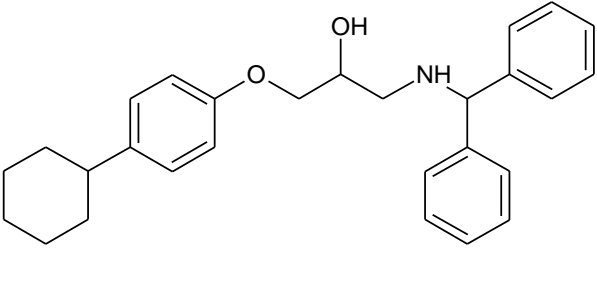
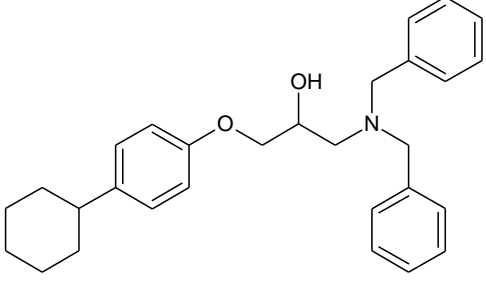
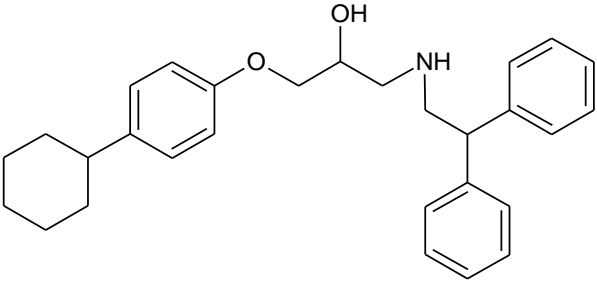
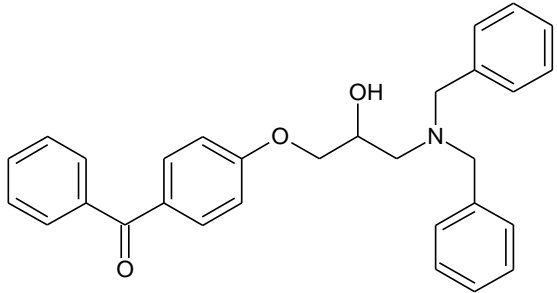
Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
17 (BC1604)		++
18 (BC1606)		++
19 (BC1607)		++
20 (BC1608)		+
21 (BC1610)		+

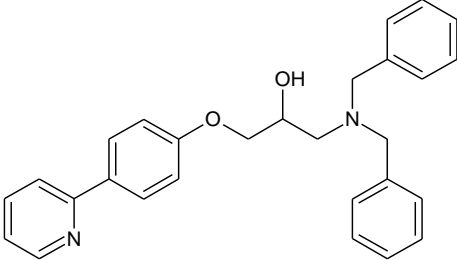
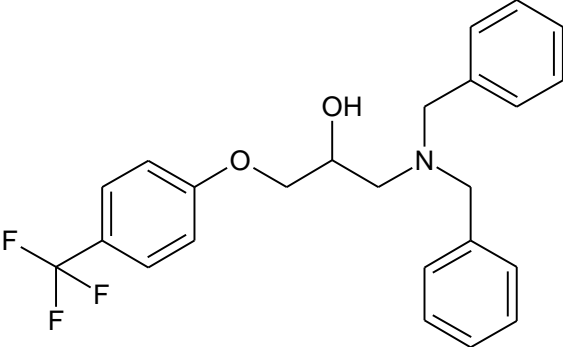
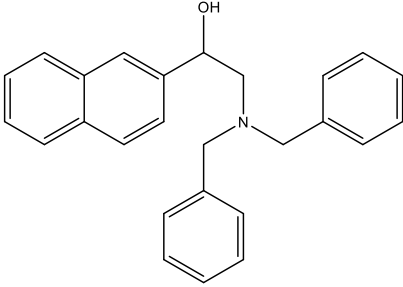
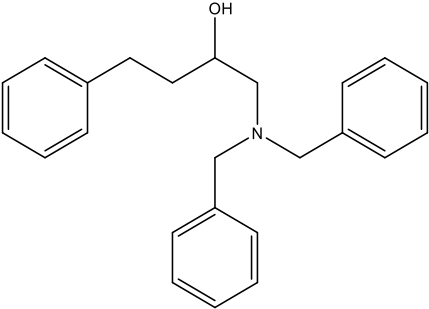
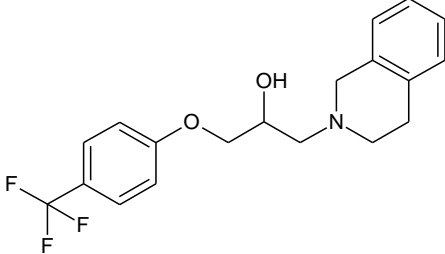
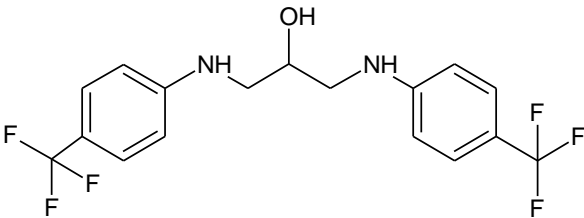
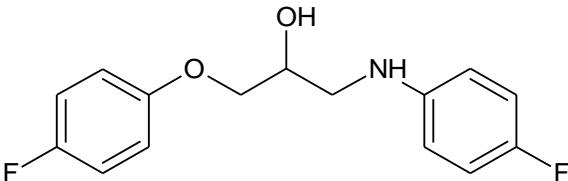
Tabela 1		
Composto nº	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
22 (BC1611)		+
23 (BC1618)		+++
24		++
25		+

Tabela 1		
Composto n°	Estrutura	pAMPK IC <sub>50</sub>
26		+
27		+
28		+

"+" representa valor de IC<sub>50</sub> >10 µg/mL; "++" representa valor de IC<sub>50</sub> entre 1 e 10 µg/mL; "+++" representa valor de IC<sub>50</sub> <1 µg/mL

[00280] Embora certas modalidades tenham sido ilustradas e descritas, deve-se entender que alterações e modificações podem ser efetuadas nas mesmas de acordo com a competência comum no assunto sem que, contudo, se desvio da tecnologia em seus aspectos mais amplos, conforme definida nas reivindicações a seguir.

[00281] As modalidades, ilustrativamente aqui descritas, podem ser adequadamente praticadas na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações especificamente reveladas no presente. Assim, por exemplo, os termos "compreender", "incluir" "conter", etc. deverão ser lidos expansivamente e sem limitação.

Adicionalmente, os termos e as expressões aqui empregados foram usados como termos de descrição e não de limitação, e não há intenção no uso de termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e descritas ou de partes destas, porém, reconhece-se que várias modificações são possíveis no alcance da tecnologia reivindicada. Além disso, será entendido que a expressão "consistindo essencialmente em" inclui aqueles elementos especificamente recitados e aqueles elementos adicionais que não afetam materialmente as características básicas e inovadoras da tecnologia reivindicada. A expressão "consistindo em" exclui qualquer elemento não especificado.

[00282] A presente invenção não deverá ser limitada em termos das modalidades especialmente descritas neste pedido de patente. Muitas modificações e variações podem ser efetuadas sem que se desviem de seu espírito e alcance, conforme será evidente para os técnicos no assunto. Métodos e composições funcionalmente equivalentes no alcance da invenção, além daqueles enumerados no presente, serão evidentes para os técnicos no assunto a partir das descrições precedentes. A intenção é que tais modificações e variações sejam abrangidas pelo alcance das reivindicações anexadas. A presente invenção deverá ser limitada apenas pelos termos das reivindicações anexadas, juntamente com o pleno alcance de equivalentes ao qual tais reivindicações têm direito. Deverá ser entendido que essa invenção não se restringe a determinados métodos, reagentes, compostos ou composições, os quais podem, evidentemente, variar. Deverá ser entendido também que a terminologia usada no presente tem como finalidade descrever determinadas modalidades somente e não servir de limitação.

[00283] Além disso, quando características ou aspectos da invenção são descritos em termos de grupos de Markush, os técnicos

no assunto reconhecerão que a invenção é também assim descrita em termos de qualquer membro individual ou subgrupo de membros do grupo de Markush.

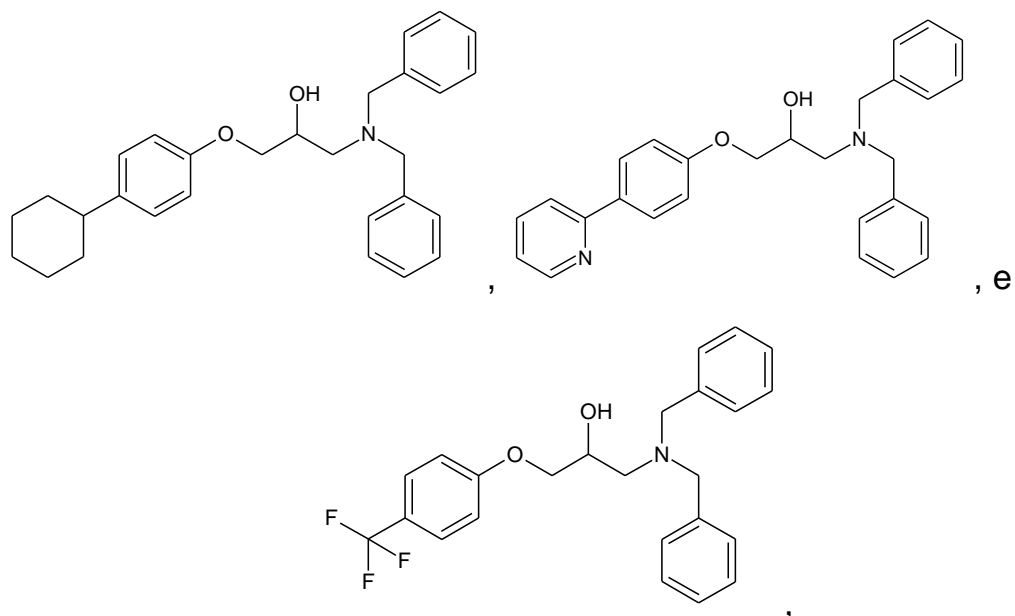
[00284] Tal qual será entendido pelo técnico no assunto, para todos e quais efeitos, especialmente em termos de uma descrição fornecida por escrito, todas as faixas aqui divulgadas também abrangem todas e quaisquer subfaixas possíveis e combinações de subfaixas das mesmas. Qualquer faixa listada pode ser facilmente reconhecida como suficiente para descrever e permitir que a mesma faixa seja decomposta em pelo menos metades, terços, quartos, quintos, décimos, etc. iguais da mesma. Como exemplo não limitante, cada faixa aqui discutida pode ser rapidamente decomposta em terço inferior, terço intermediário e terço superior, etc. Tal qual será também entendido pelo técnico no assunto, todas as expressões como "até", "pelo menos", "superior a", "inferior a" e as semelhantes incluem o número recitado e referem-se a faixas que podem ser subsequentemente decompostas em subfaixas como discutido acima. Finalmente, tal qual será entendido pelo técnico no assunto, uma faixa inclui cada membro individual.

[00285] Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes concedidas e outros documentos citados neste relatório descritivo são aqui incorporados por referência neste pedido de patente, conforme seria caso cada publicação, pedido de patente, patente concedida ou outro documento individual tivesse específica e individualmente indicado para ser incorporado por referência em sua totalidade. As definições contidas no texto incorporado por referência são excluídas na medida em que contradigam definições neste relatório descritivo.

[00286] Outras modalidades são apresentadas nas reivindicações a seguir.

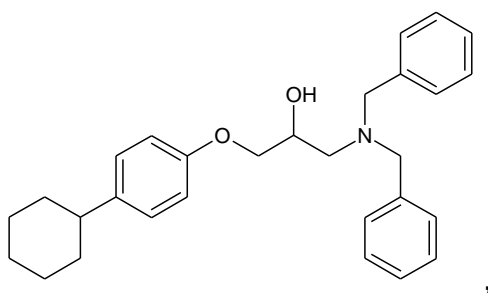
## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:



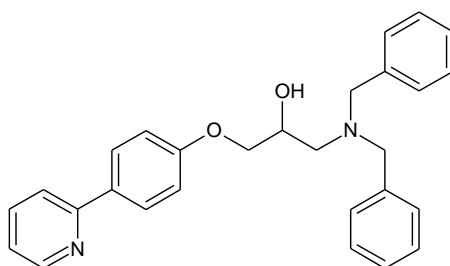
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



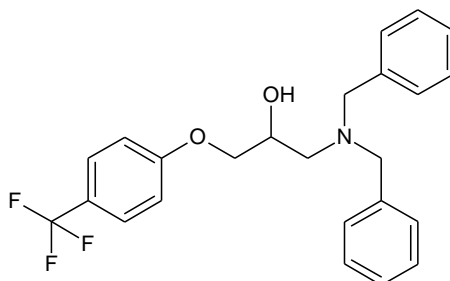
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.



Figura 2

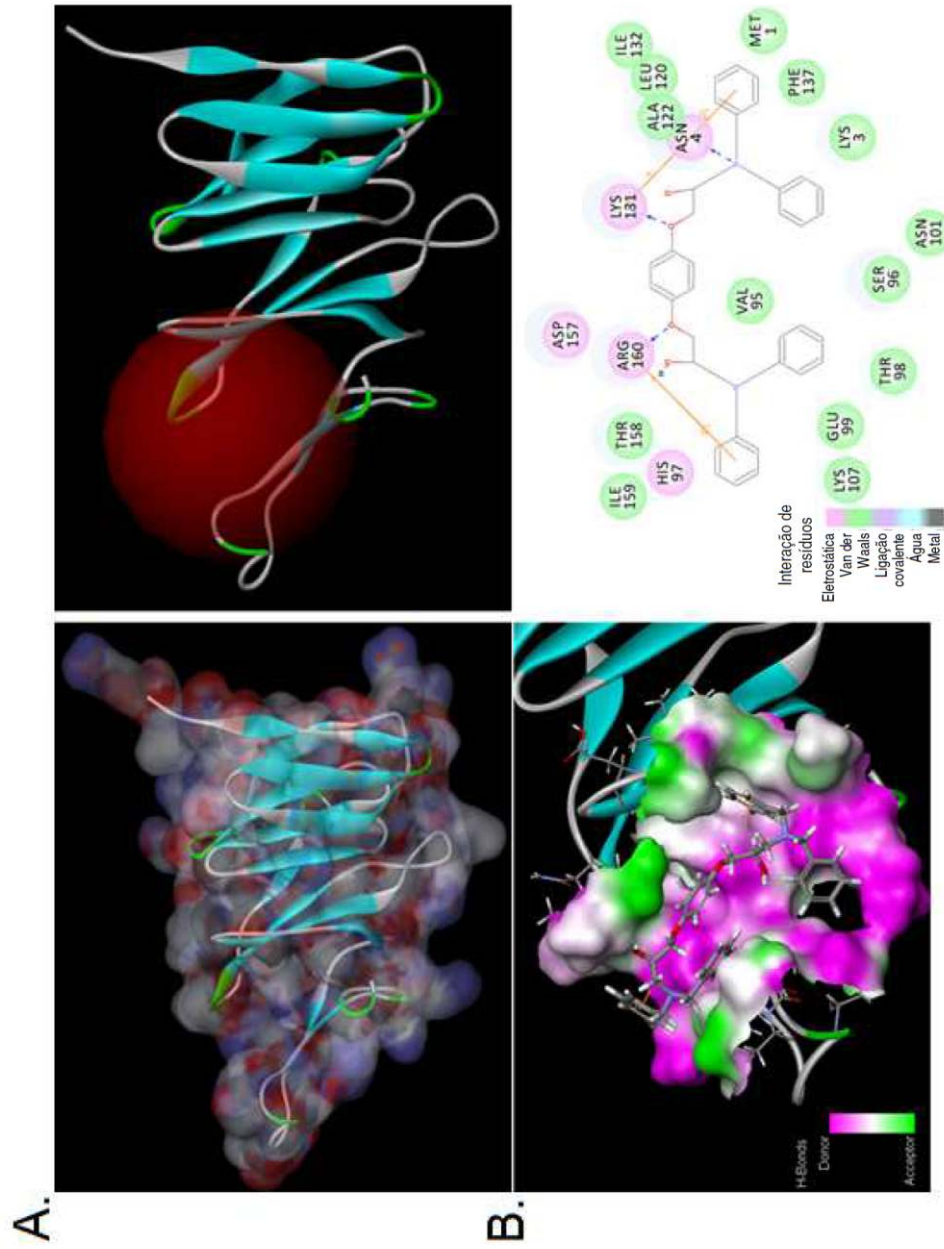


Figura 3

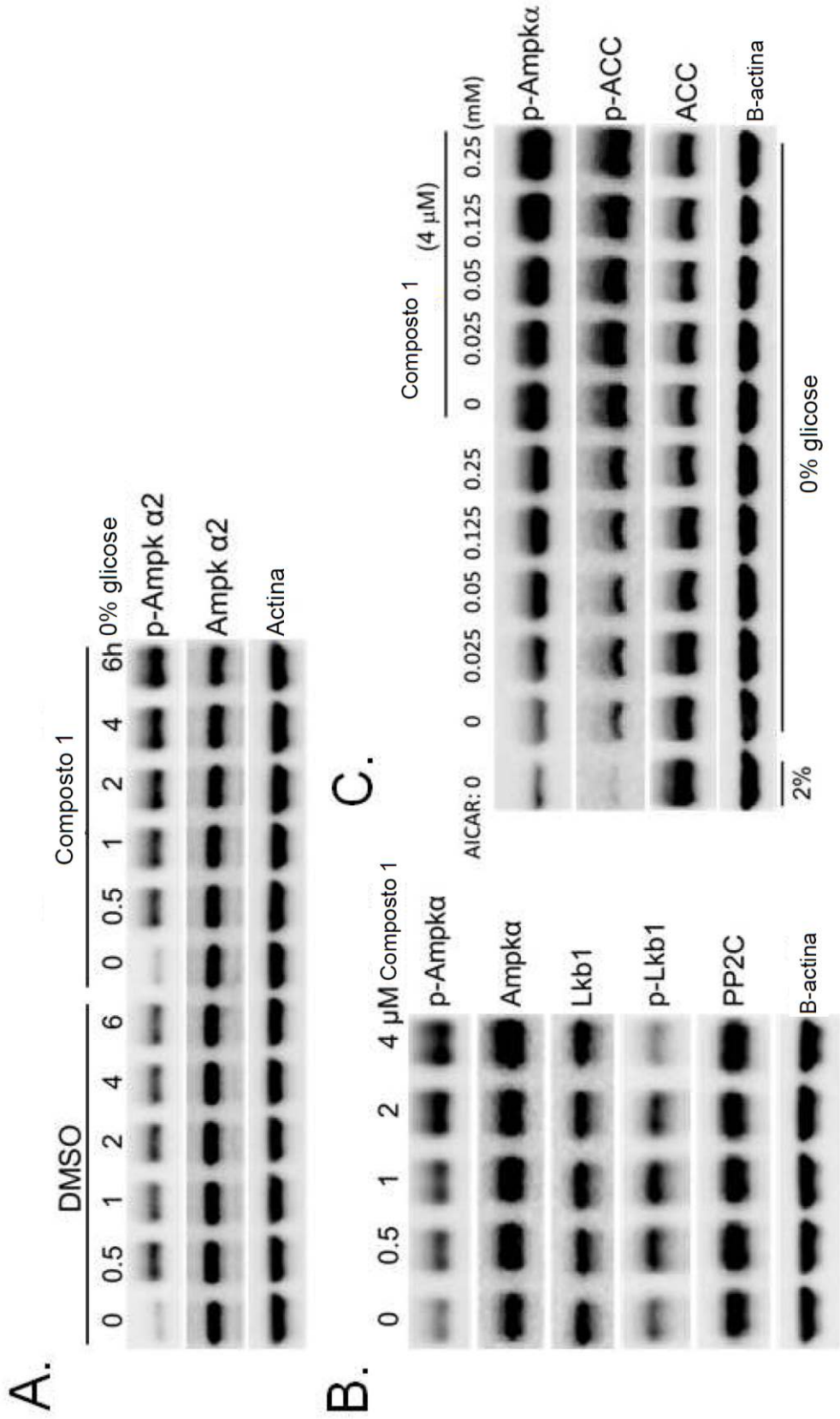


Figura 4

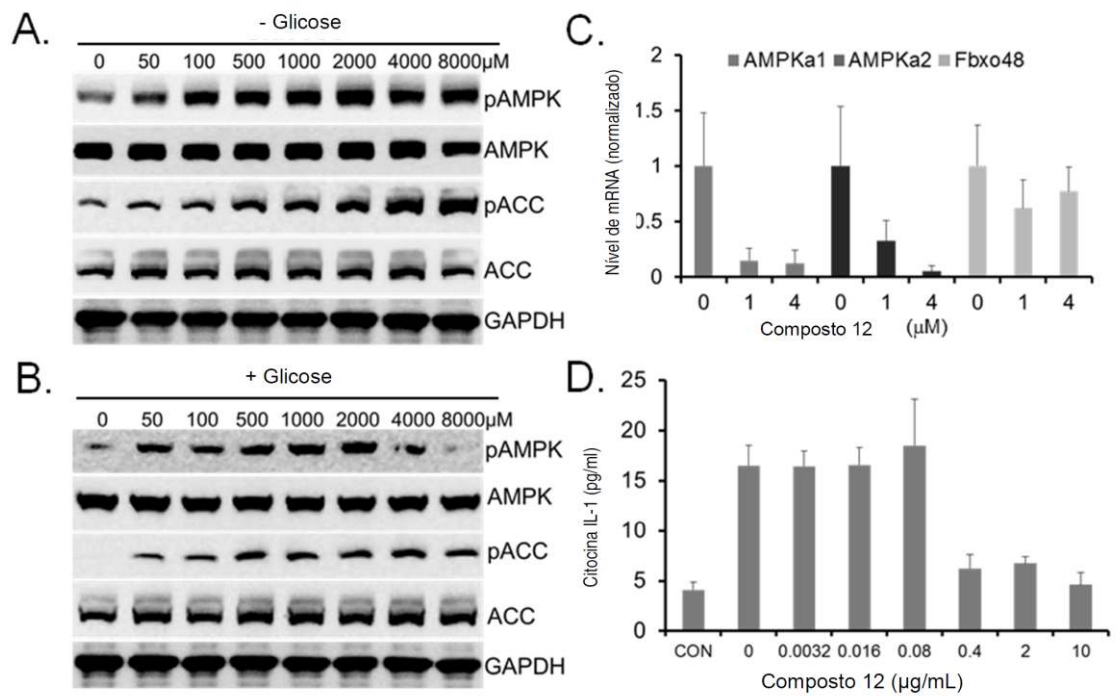


Figura 5

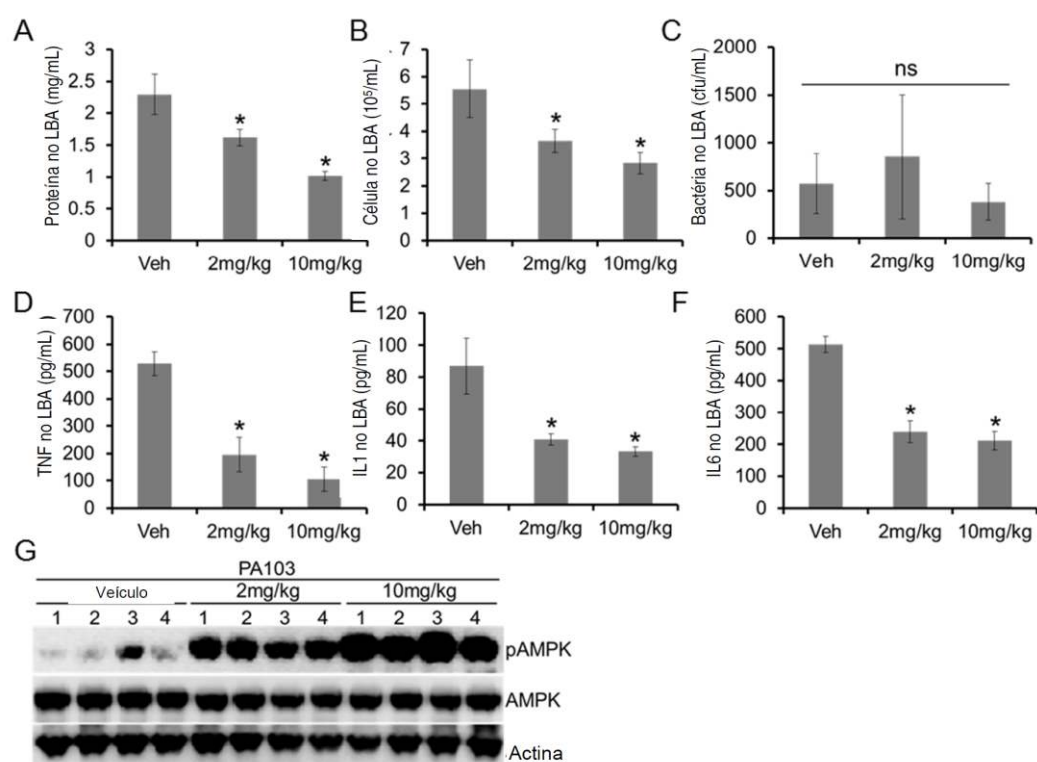


Figura 6

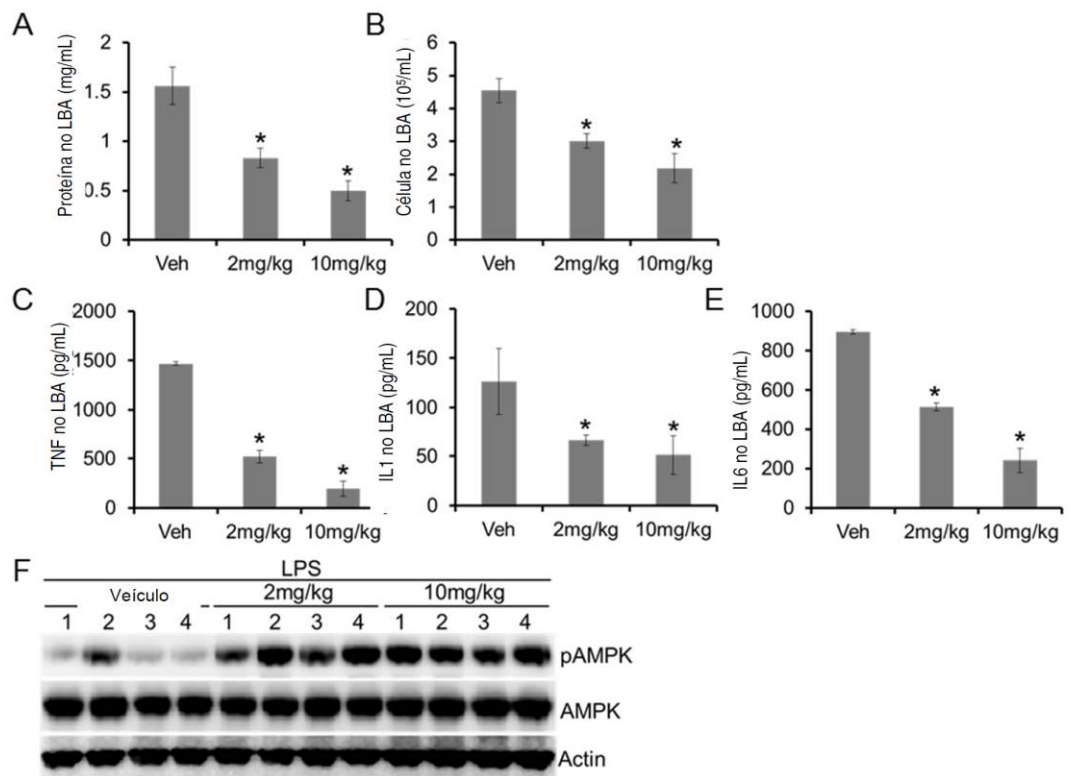


Figura 7

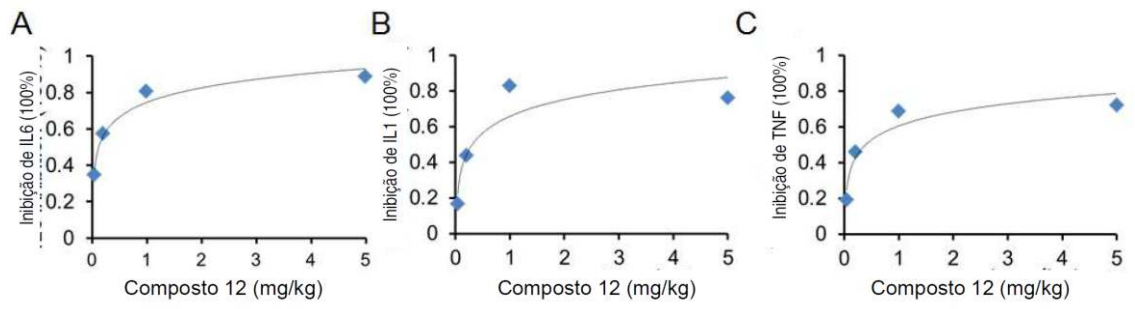


Figura 8

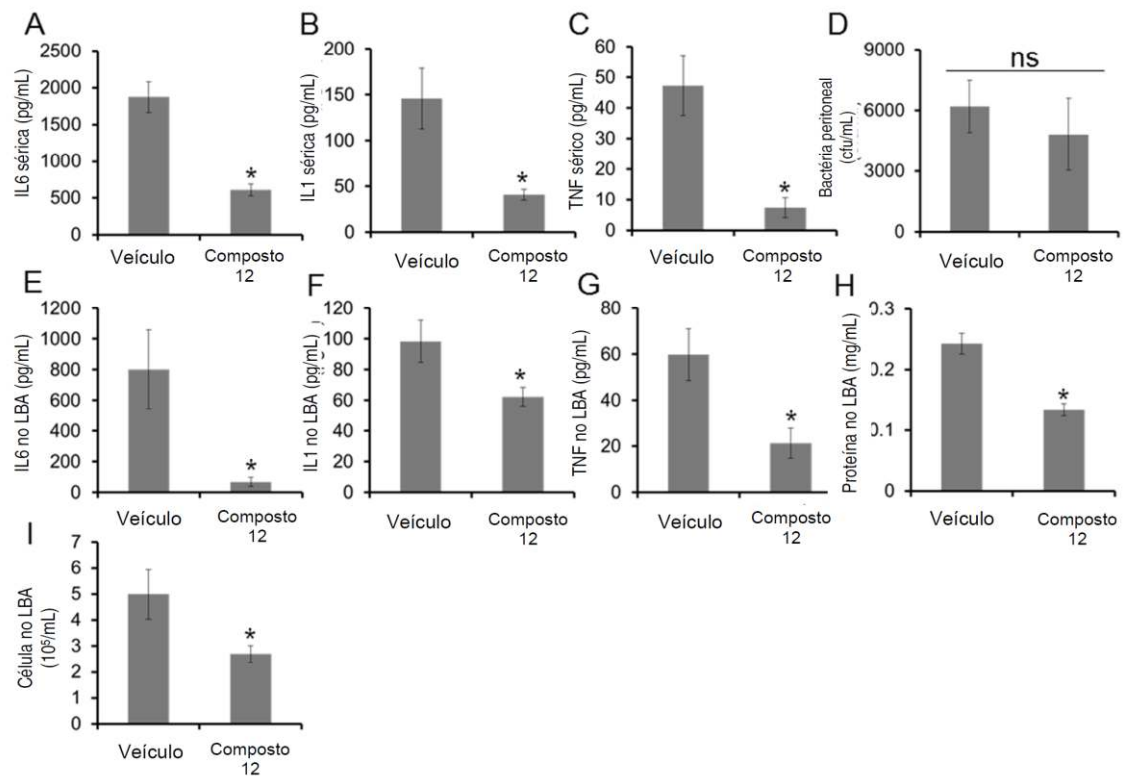


Figura 9

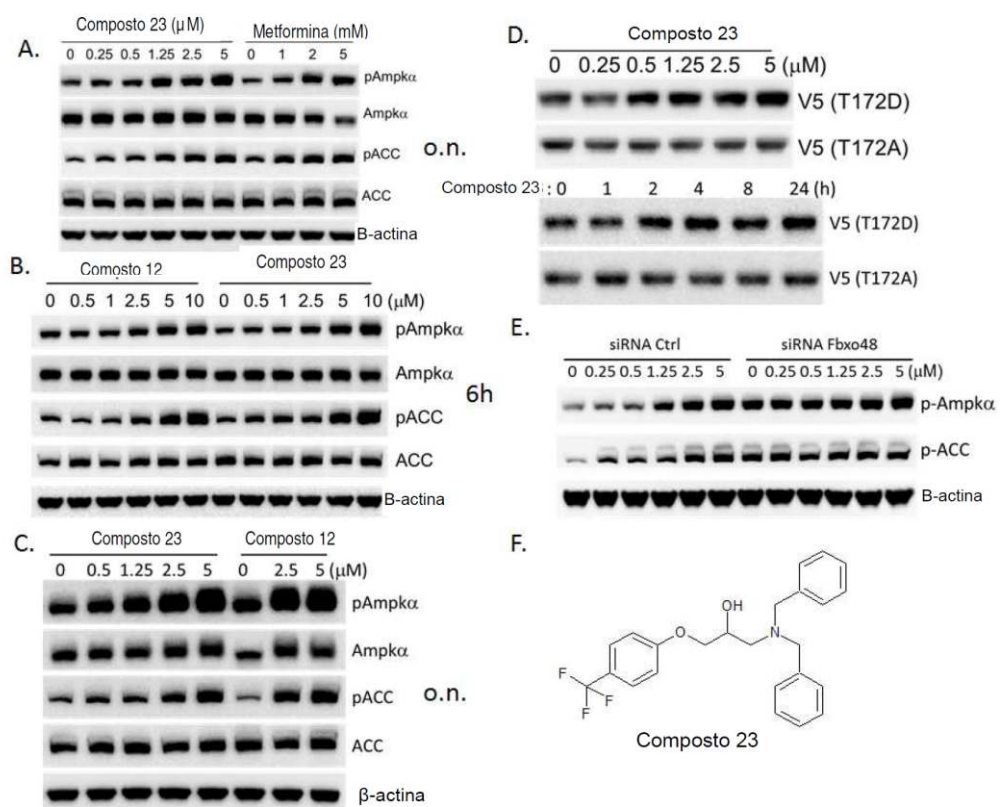


Figura 10

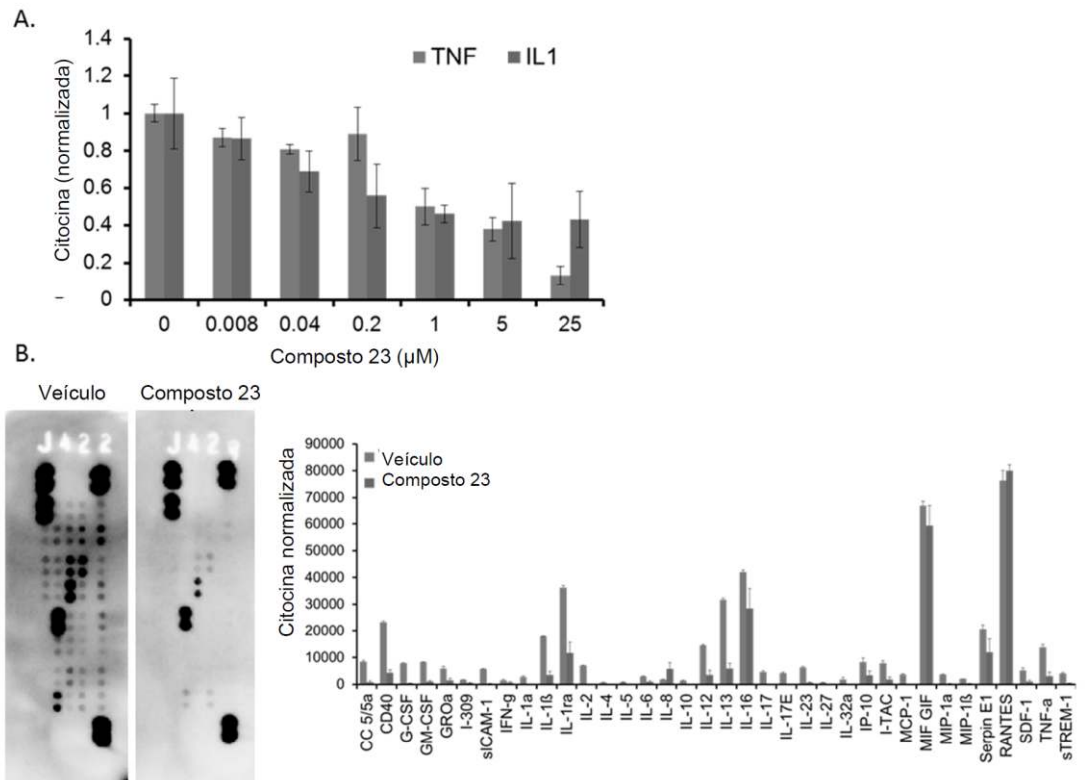


Figura 11

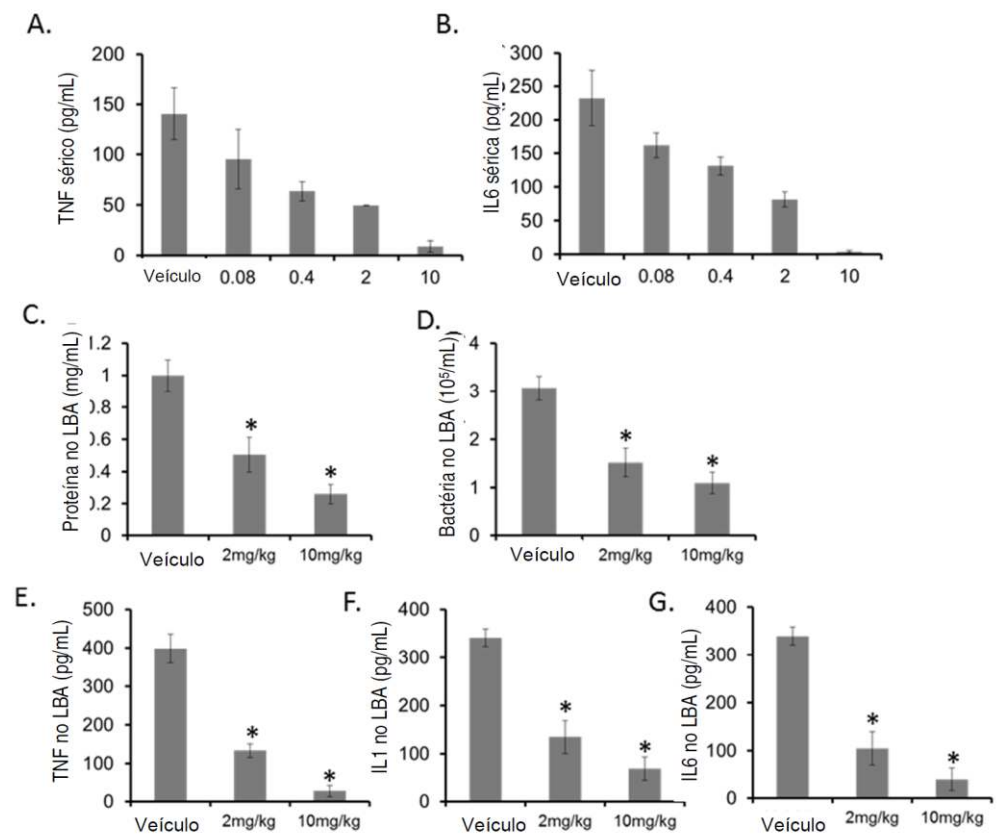


Figura 12

Média ± s.e.m.

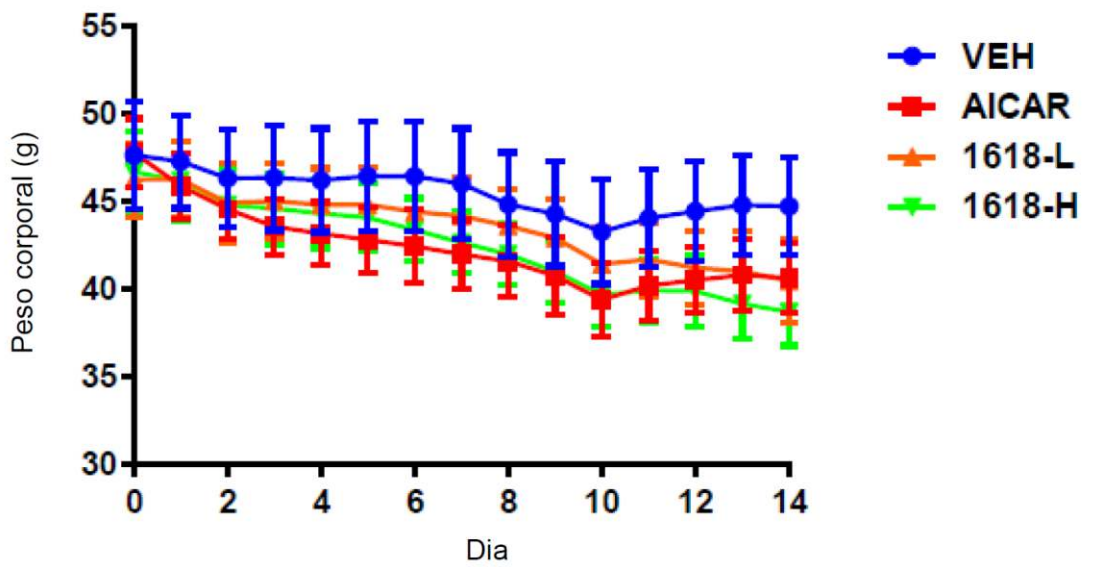


Figura 13

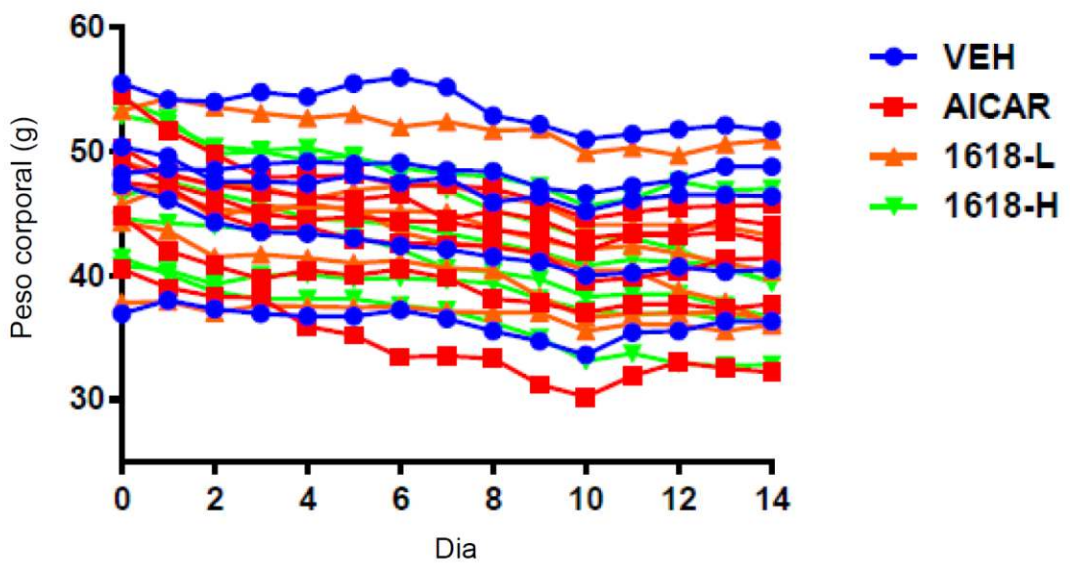


Figura 12

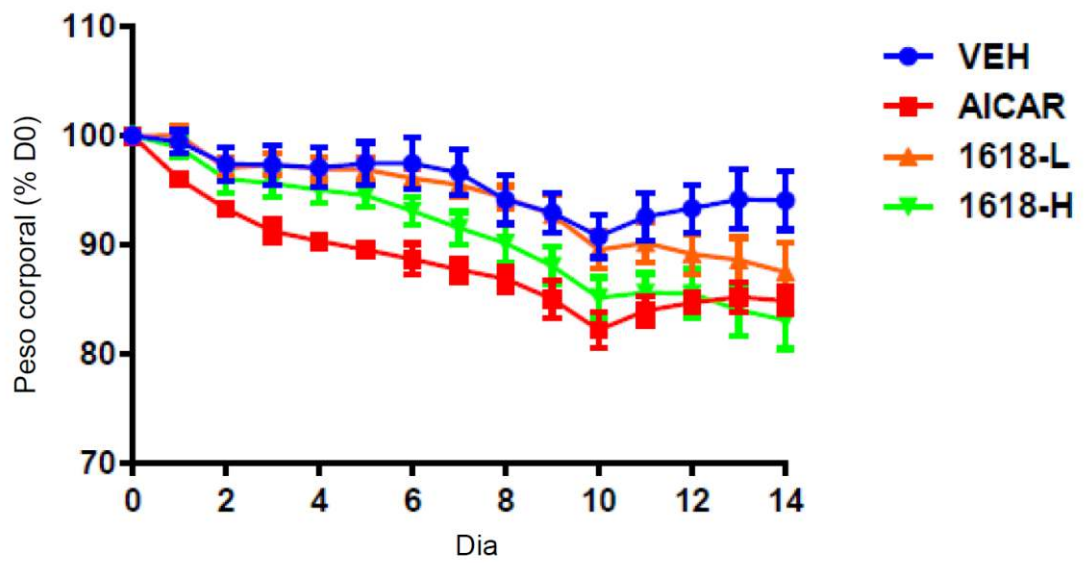
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 15

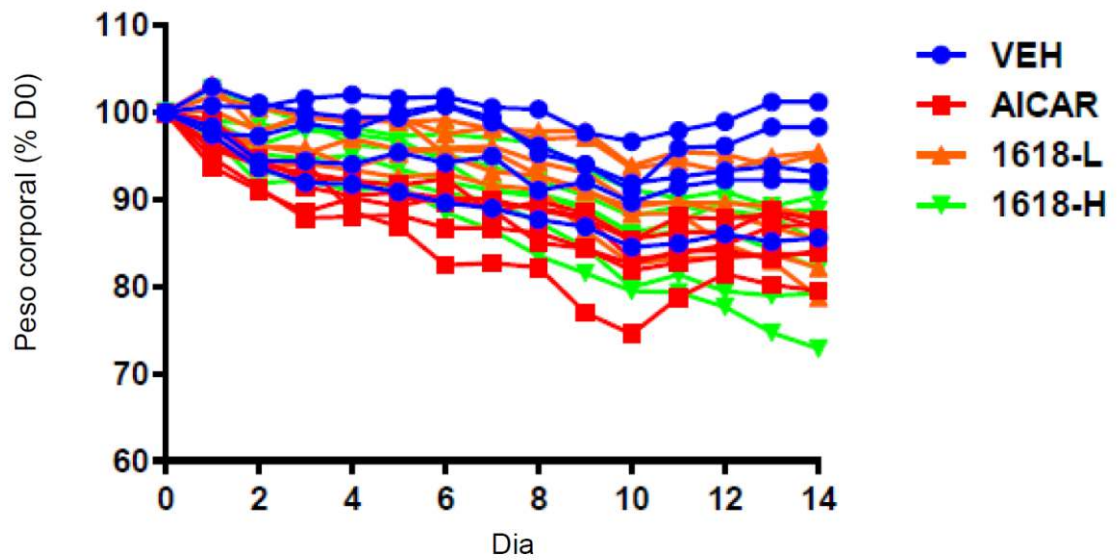


Figura 16

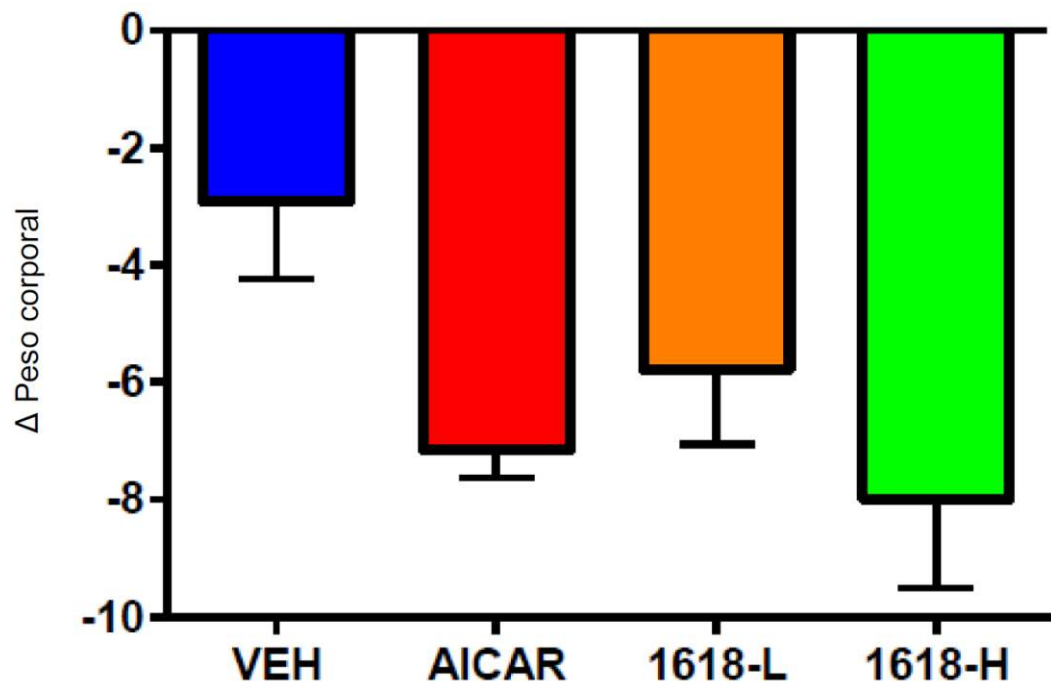
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 17

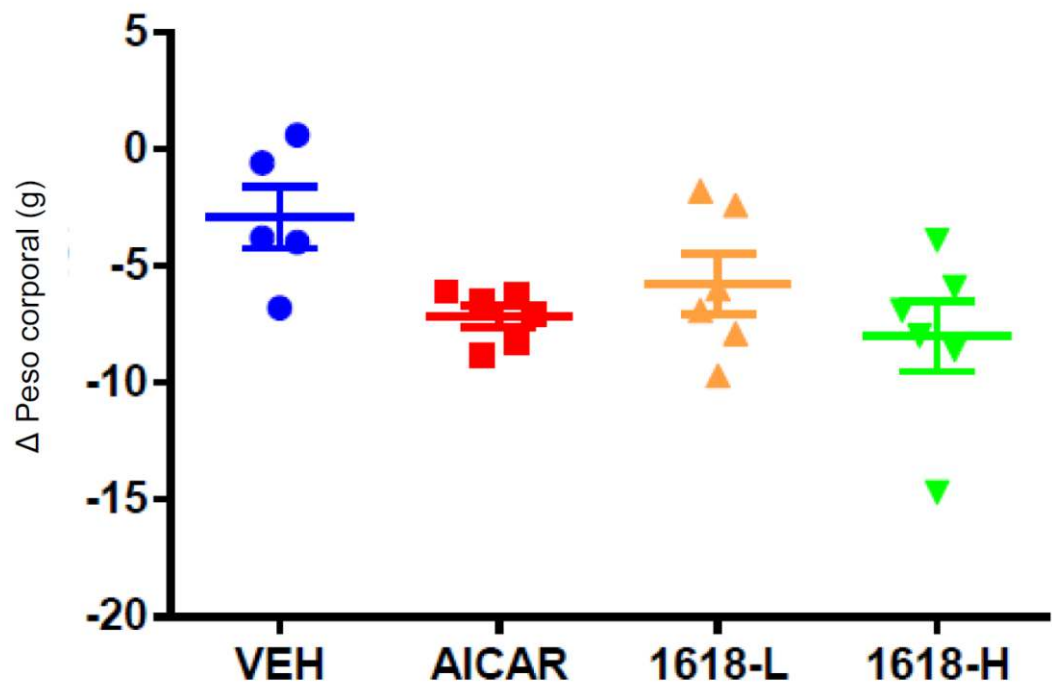


FIG. 18

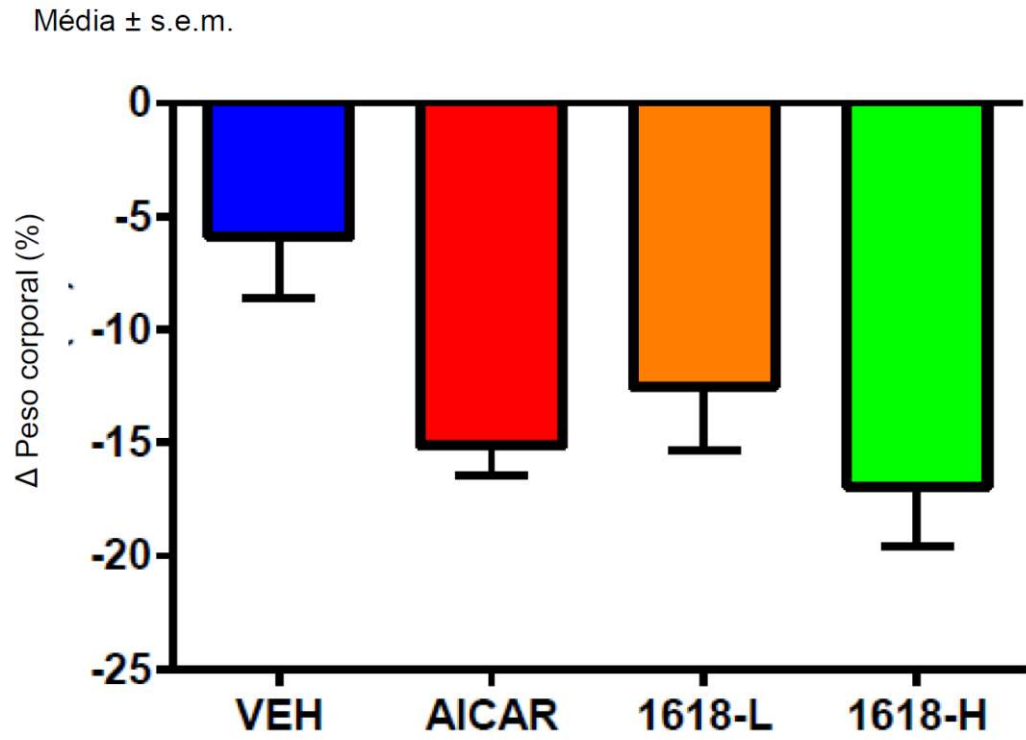


Figura 19

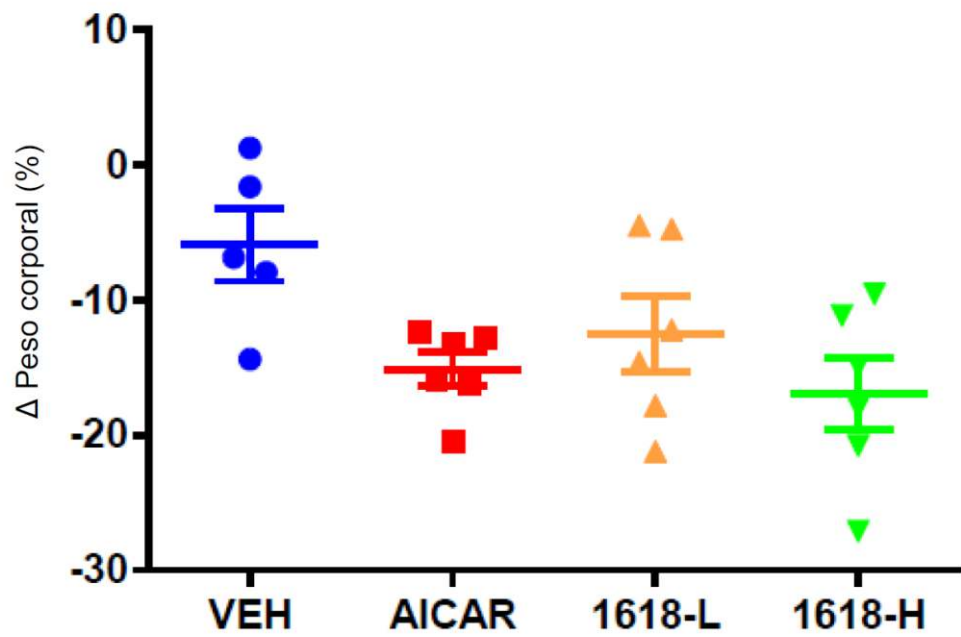


Figura 20

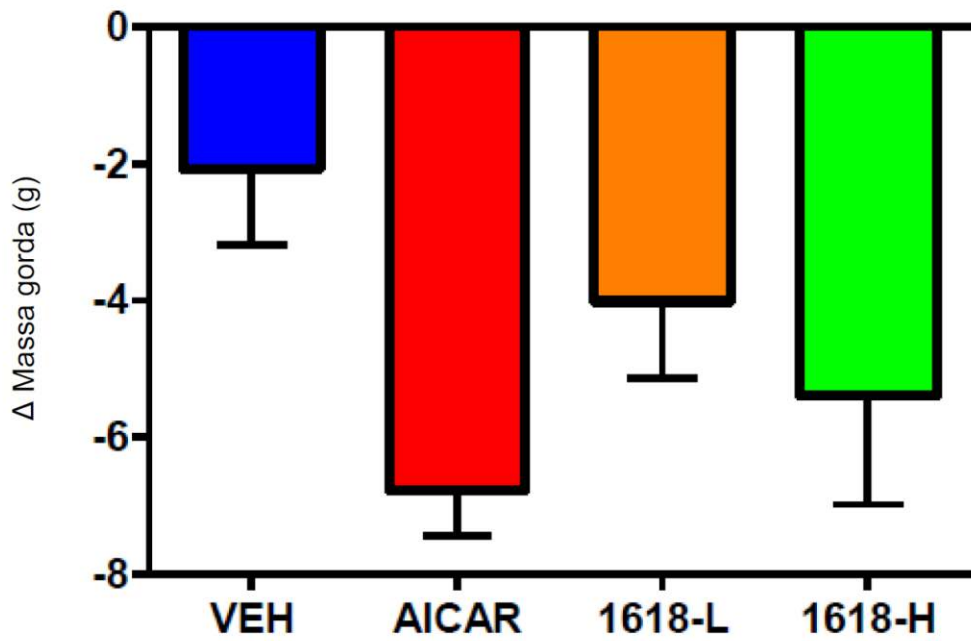
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 21

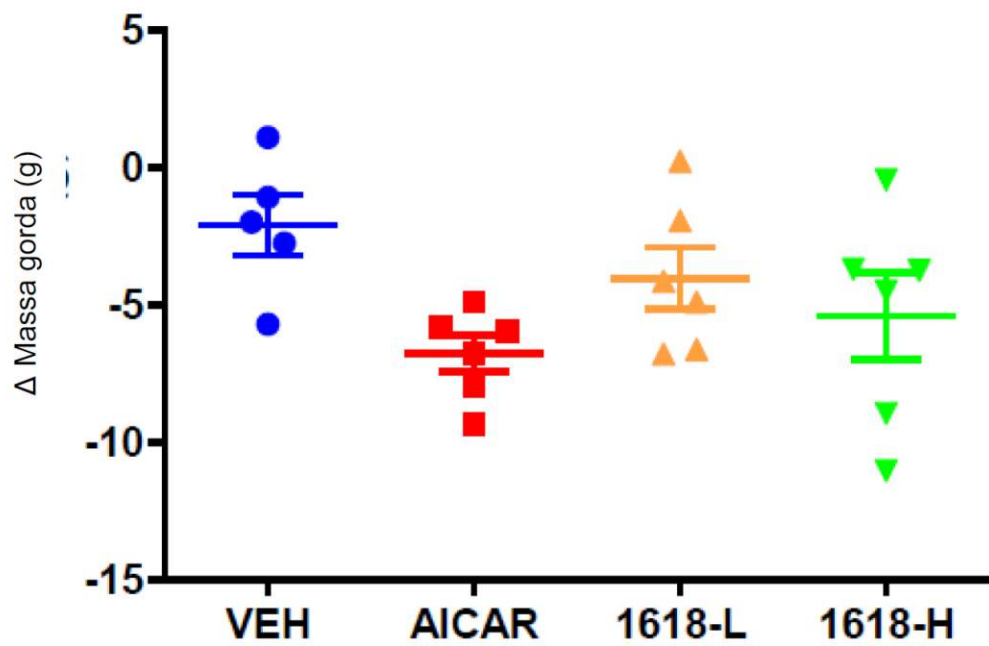


Figura 22

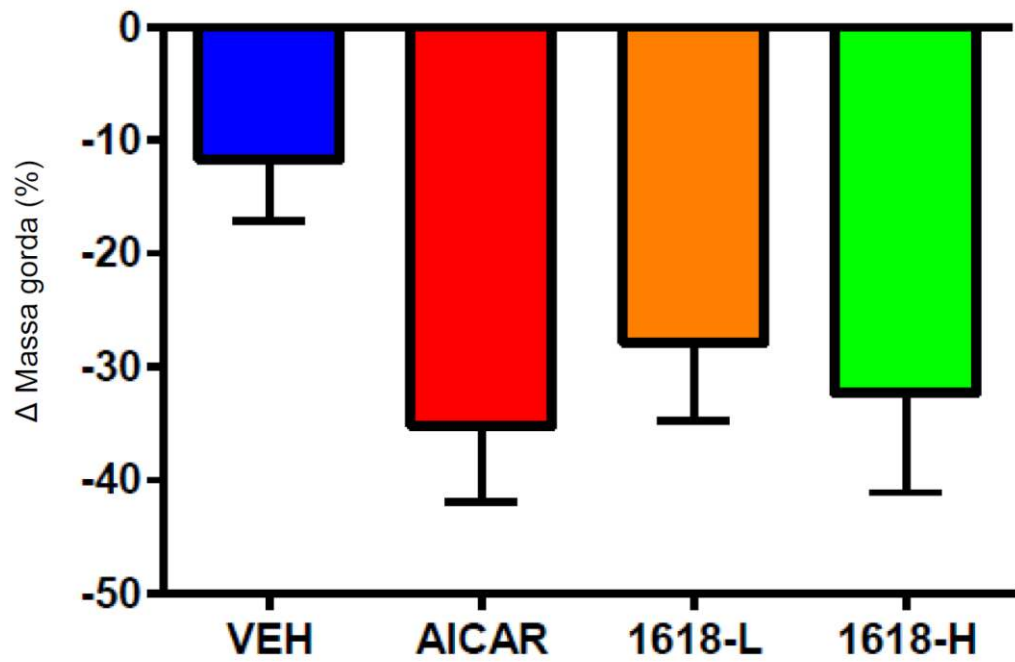
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 23

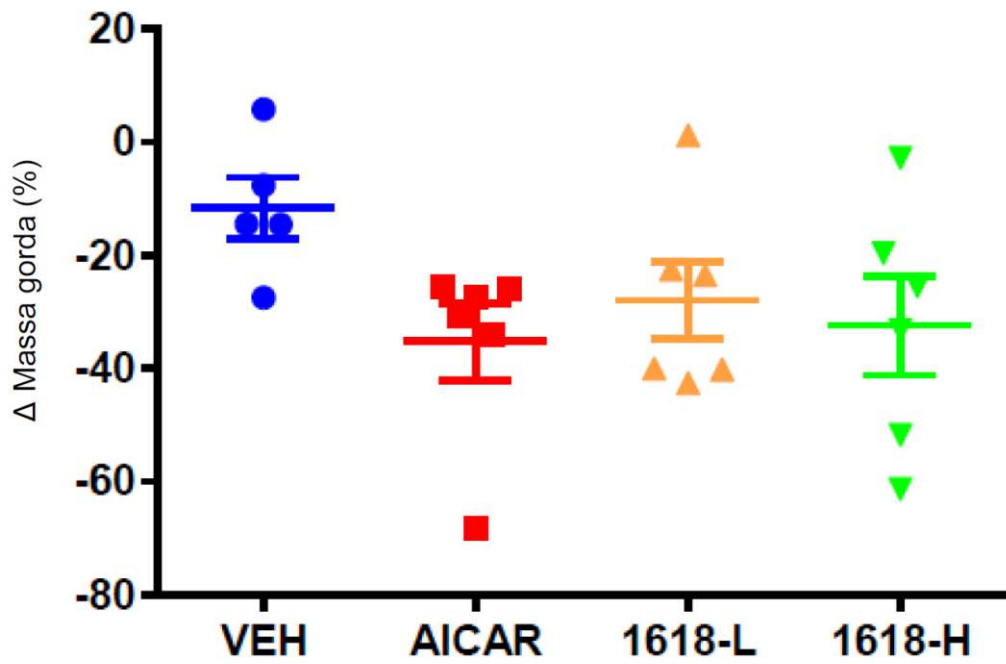


Figura 24

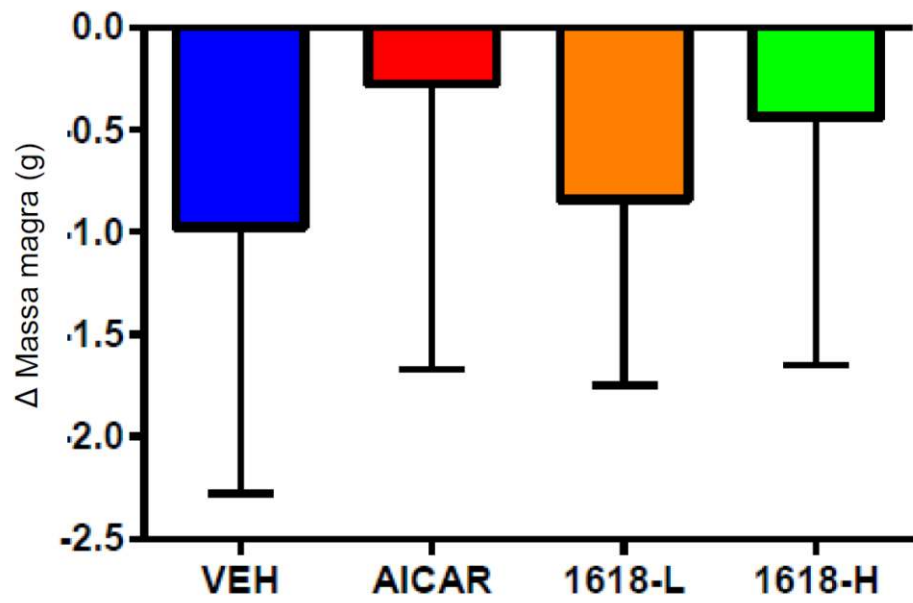
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 25

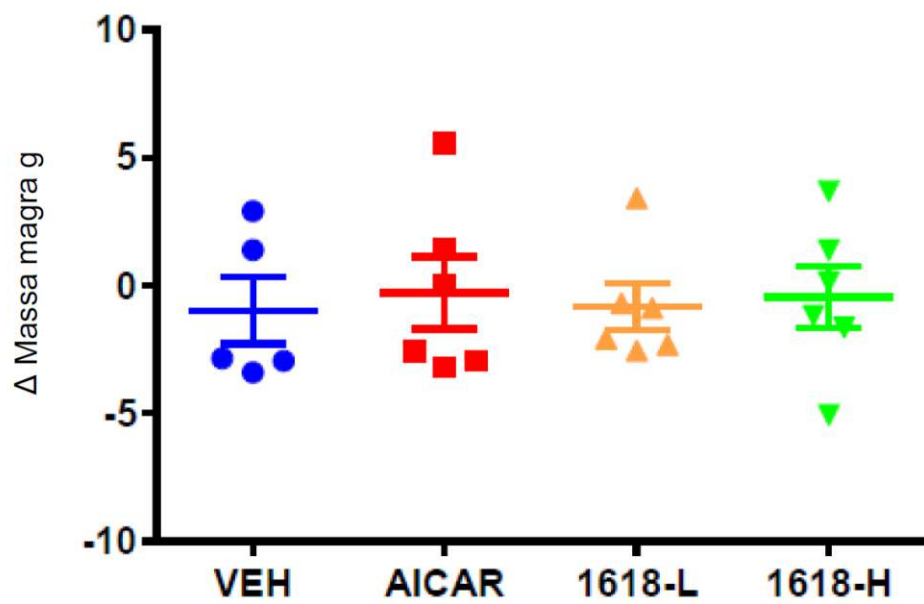


Figura 26

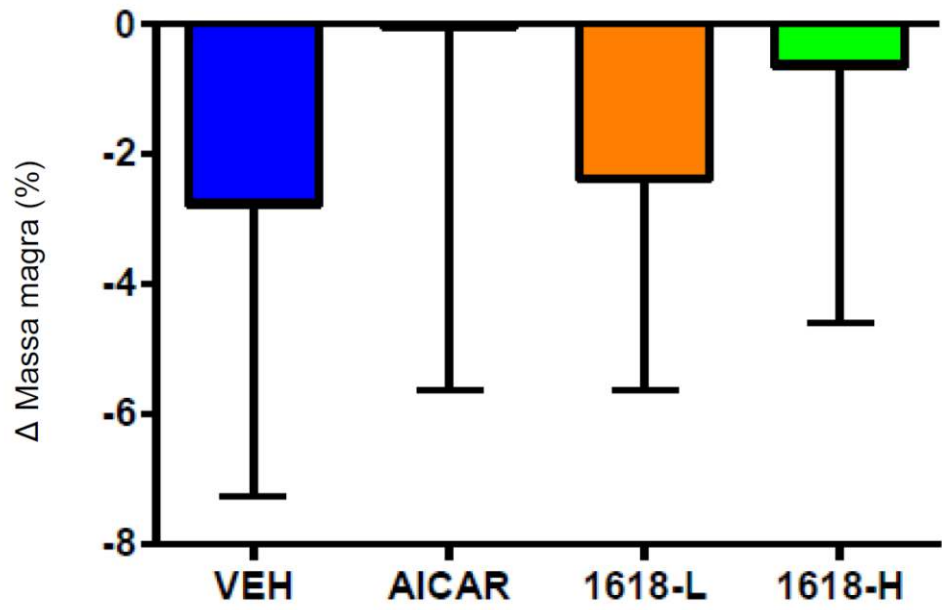
Média  $\pm$  s.e.m.

Figura 27

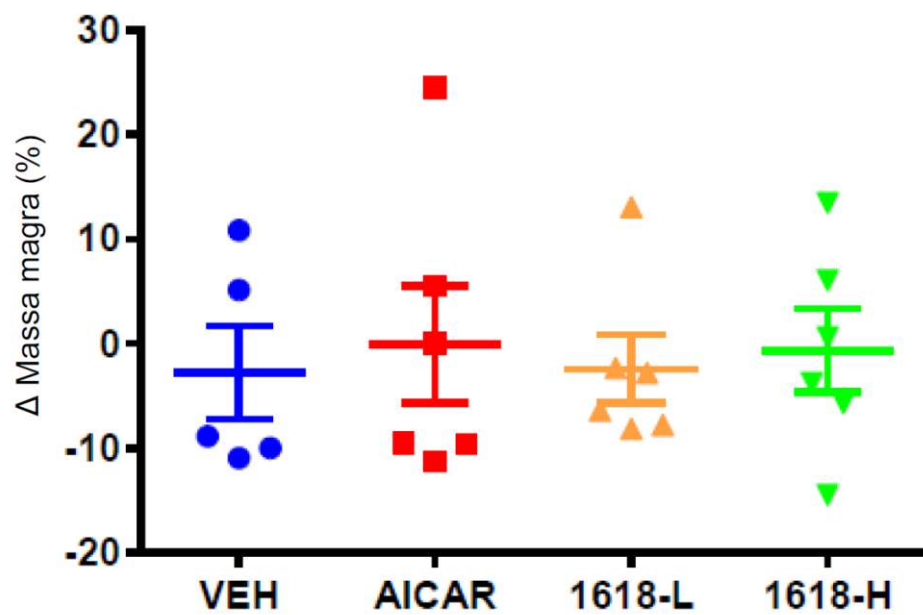


Figura 28

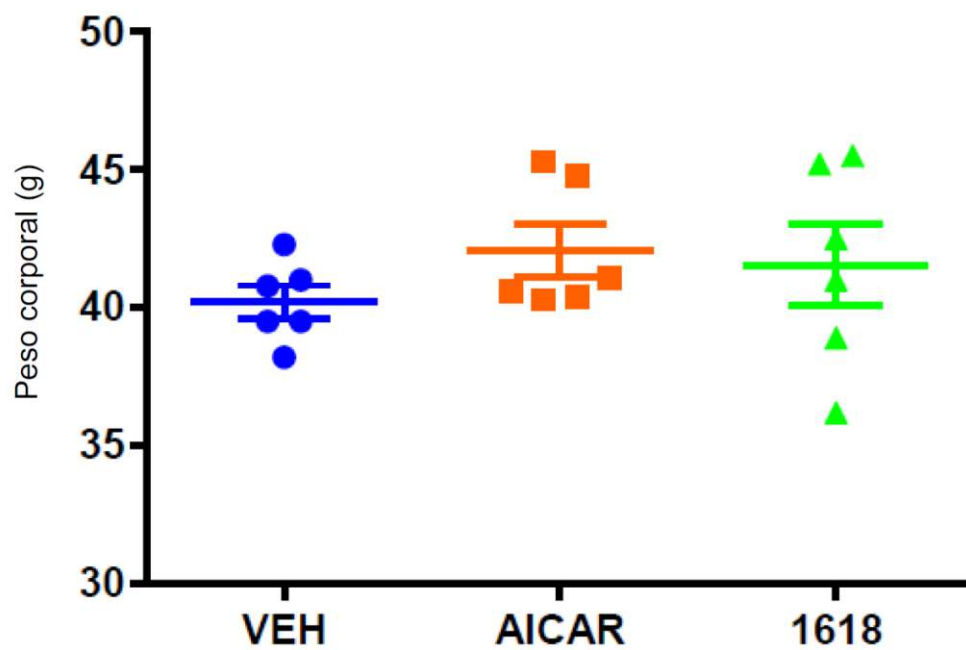


Figura 29

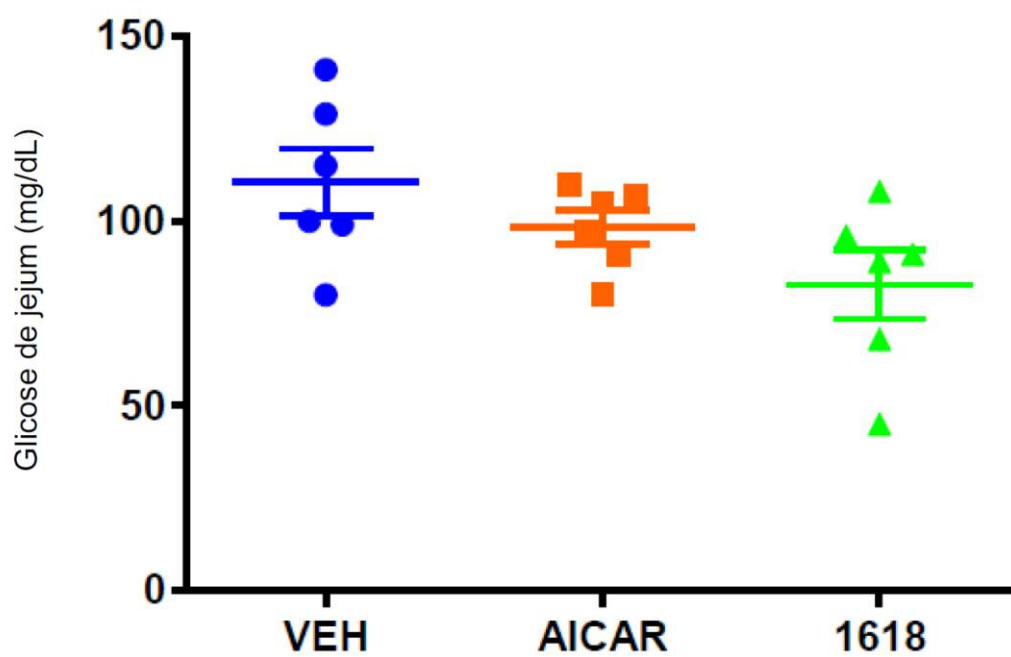


Figura 30

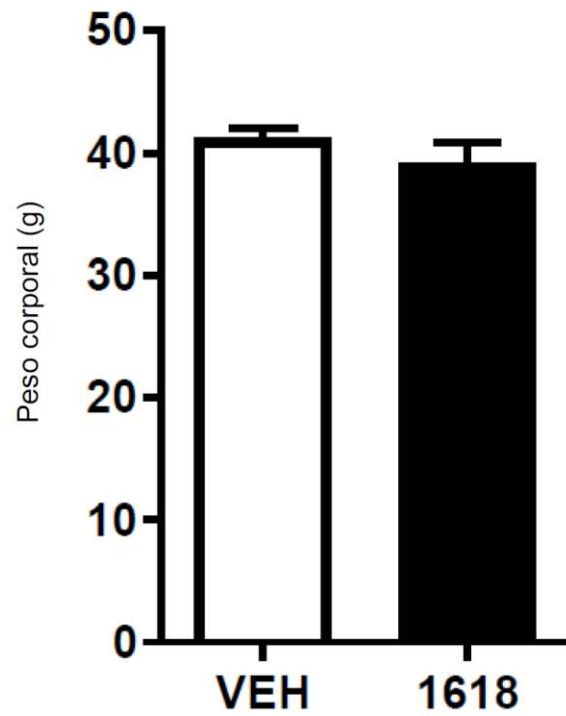


Figura 31

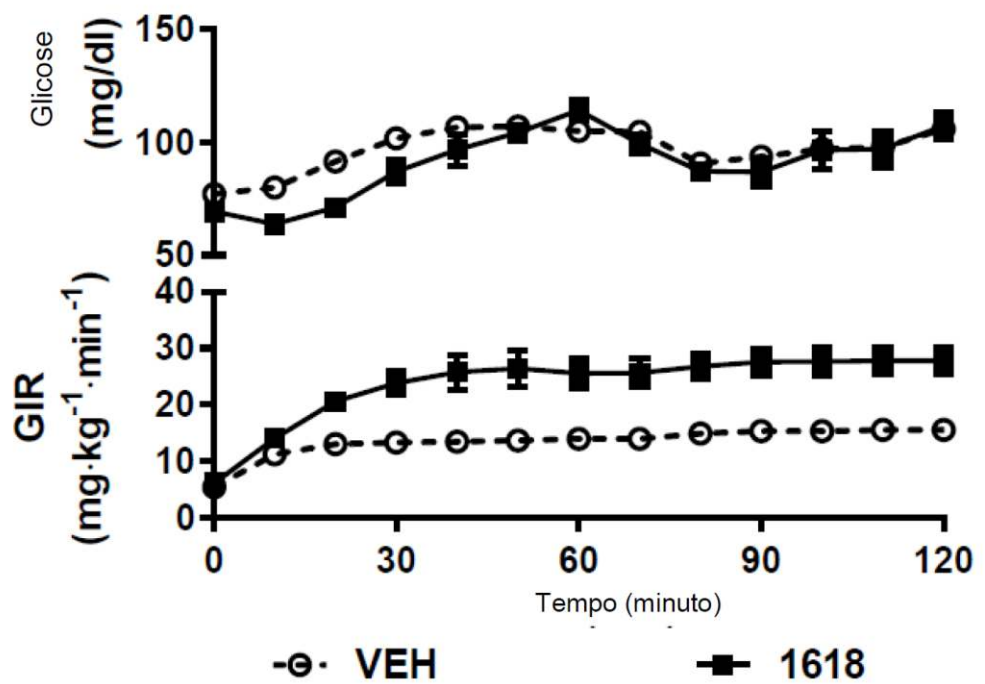


Figura 32

