

(11) Número de Publicação: **PT 2408802 T**

(51) Classificação Internacional:

C07K 1/00 (2017.01) **C07K 5/02** (2017.01)
C07D 487/04 (2017.01) **C07D 487/14** (2017.01)
C07K 7/64 (2017.01) **C07K 5/12** (2017.01)
C07F 7/18 (2017.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2010.03.16**

(30) Prioridade(s): **2009.03.16 US 160571 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.01.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.05.03**
150/2017

(73) Titular(es):

**THE GOVERNING COUNCIL OF THE
UNIVERSITY OF TORONTO
27 KING`S COLLEGE CIRCLE TORONTO, ON
M5S 3G4** **CA**

(72) Inventor(es):

ANDREI YUDIN **CA**
RYAN HILI **US**

(74) Mandatário:

MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA
RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MOLÉCULAS DE AMINOÁCIDO CÍCLICAS E MÉTODOS PARA AS PREPARAR**

(57) Resumo:

A MACROCICLIZAÇÃO DE AMINOÁCIDOS OU PÉPTIDOS LINEARES APÓS A REACÇÃO COM AMINO ALDEÍDOS ANFOTÉRICOS E ISOCIANETOS É PROPORCIONADA.

RESUMO

MOLÉCULAS DE AMINOÁCIDO CÍCLICAS E MÉTODOS PARA AS PREPARAR

A macrociclização de aminoácidos ou péptidos lineares após a reacção com amino aldeídos anfotéricos e isocianetos é proporcionada.

DESCRIÇÃO

MOLÉCULAS DE AMINOÁCIDO CÍCLICAS E MÉTODOS PARA AS PREPARAR

ÂMBITO

[0001] A presente invenção refere-se a moléculas cíclicas de aminoácidos e métodos de preparação das mesmas, e em particular a macrociclicização de aminoácidos ou péptidos lineares após a reação com aminoaldeídos anfotéricos e isocianetos.

ANTECEDENTES

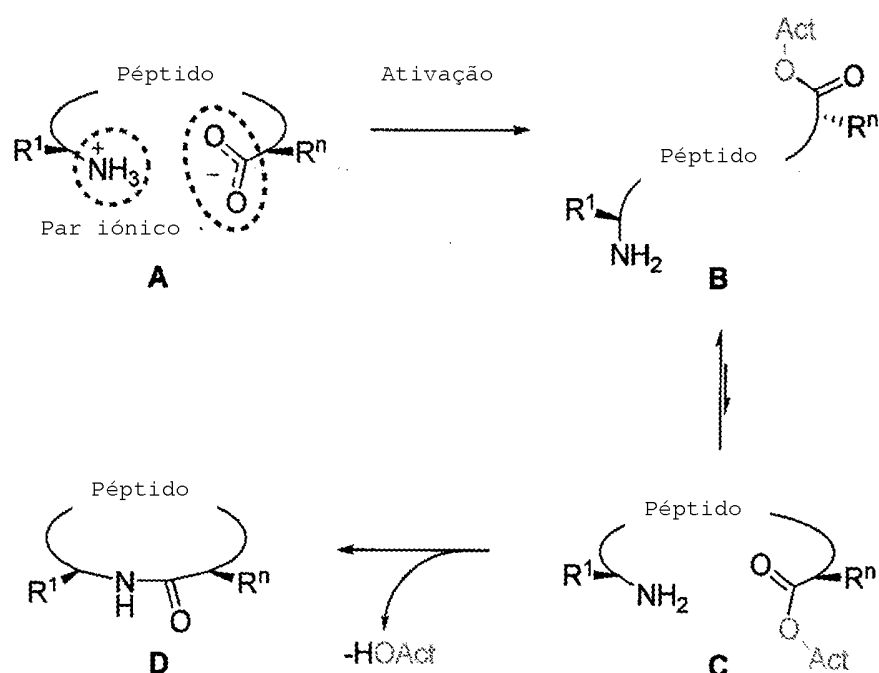
[0002] Os péptidos desempenham papéis vitais mediando uma ampla gama de processos biológicos, atuando como hormonas, antibióticos, e moléculas de sinalização. Devido à interação altamente específica com seus alvos biológicos, os péptidos têm sido amplamente utilizados em medicina. No entanto, o enorme potencial terapêutico dos péptidos nem sempre é fácil de perceber devido à sua baixa biodisponibilidade. Esta lacuna é uma consequência da degradação de péptidos por endo- e exopeptidases, que resulta em baixa estabilidade *in vivo* dos péptidos. Em comparação com os seus homólogos lineares, os péptidos cíclicos são mais resistentes à degradação. Há duas razões principais para esta estabilidade. Em primeiro lugar, as exopeptidases não podem cortar o péptido cíclico nas suas (inexistentes) terminações. Em segundo lugar, os péptidos cíclicos, especialmente aqueles com um tamanho de anel de pequeno a médio, estão protegidos contra as endopeptidases porque o esqueleto do péptido cíclico restringido impede a adaptação da conformação estendida requerida durante a proteólise. Além disso, a carga reduzida e a ligação de hidrogénio intramolecular nos péptidos cíclicos facilitam a permeabilidade passiva da membrana, o

que contribui para a sua biodisponibilidade aumentada. Mais significativamente, as restrições conformacionais impostas à sequência de aminoácidos pela topologia cíclica maximizam as interações entálpicas entre péptidos cíclicos e os seus alvos bioquímicos, enquanto asseguram a entropia favorável para a ligação.

[0003] Houve enorme interesse em péptidos cíclicos naturais e sintéticos como suportes que pré-organizam uma sequência de aminoácidos numa conformação rígida.¹ Entre o grande número de péptidos cíclicos conhecidos, os com anéis rígidos de tamanho pequeno a médio têm sido de particular interesse. Foram desenvolvidos vários métodos² de ciclólactamização e ciclização não peptídica.

[0004] A macrociclização de precursores lineares é atingida por vários desafios termodinâmicos e cinéticos que surgem das preferências conformacionais de péptidos lineares. O equilíbrio conformacional cadeia/anel é o obstáculo central que a síntese de moléculas cíclicas a partir de precursores acíclicos enfrenta. Os peptídeos lineares curtos podem facilmente adotar uma conformação circular, que é conduzida pelo aparecimento de pares iónicos entre os terminais N- e C- (Esquema 1, **A**).³ Apesar da entropia desfavorável, essas conformações circulares são termodinamicamente favoráveis devido à entalpia obtida através de interações eletrostáticas e outras interações polares. Conforme mostrado no Esquema 1, os reagentes de ativação convencionais tendem a remover o carácter zwitteriónico do péptido, tornando-o incapaz de formar pares de iões. Consequentemente, sem a contribuição entálpica das interações eletrostáticas de outras interações polares, o péptido ativado adota uma conformação linear aleatória (Esquema 1, **B**). Para que a macrociclização ocorra, o péptido

ativado deve adotar uma conformação de pré-ciclização (C) antes da formação da molécula cíclica desejada (D). A alta diluição, na ordem de 10^{-4} ou superior, é essencial para limitar a formação de subprodutos decorrentes da ciclodimerização,⁴ ciclotrimerização e polimerização.⁵ Infelizmente, a diluição origina tempos de reação longos, que por sua vez provocam processos em segundo plano, como a epimerização. Entre as ciclizações mais desafiadoras estão aquelas tentadas em péptidos lineares que contêm menos de sete resíduos.^{6,7}



Esquema 1. Estratégia de macrociclização comum de péptido

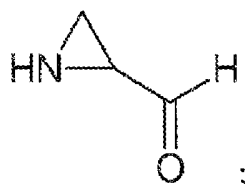
[0005] Outro desafio comum na exploração do espaço da química macrocíclica tem a ver com o estágio tardio de modificação. Este é um desafio histórico para bibliotecas de compostos macrocíclicos construídos nas empresas de biotecnologia e farmacêuticas. As suas técnicas de ciclização típicas (metátese de fecho de anel, cicloadição de Huisgen) não se prestam naturalmente a maior elaboração. As partes de grupo

funcional devem ser construídas antes da ciclização para alcançar esse objetivo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] É aqui descrito um método para formar um péptido cíclico ou aminoácido que compreende os passos de:

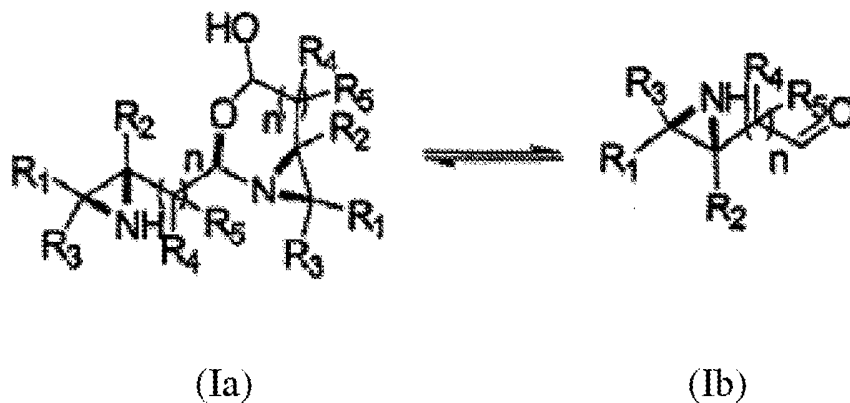
(i) fazer reagir um grupo terminal amina de um péptido com um aldeído de aziridina com a seguinte estrutura:



e

(ii) fazer reagir a mistura do passo (i) com um isocianeto.

[0007] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionado um processo para produzir uma molécula cíclica de aminoácido que compreende a reação de uma molécula de aminoácido, que possui uma terminação amina e uma terminação carboxilo, com um isocianeto e um composto com a fórmula (Ia) e/ou (Ib):



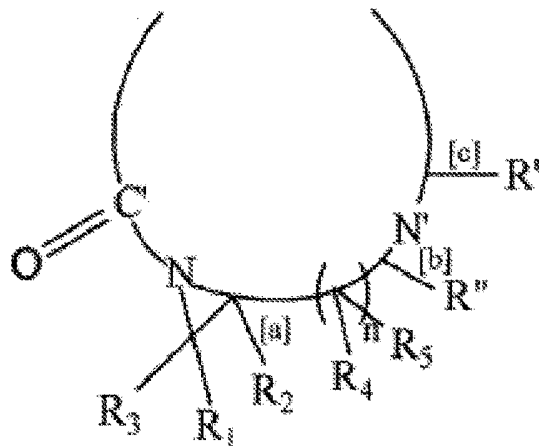
em que:

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados entre H; alquilo inferior; alquênilo; heterociclo; cicloalquilo; ésteres de fórmula $-C(O)OR^*$ em que R é selecionado entre alquilo e arilo; amidas de fórmula $-C(O)NRR$, em que R e R são independentemente selecionados entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo ou $-NR_3R_b$, em que R_3 e R_b são independentemente selecionados entre H, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_c$, em que R_c é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; ou $-$ alquilo inferior- OR_a , em que R_a é um grupo protetor adequado ou um grupo OH; todos os quais são opcionalmente substituídos numa ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados; e o seu componente aldeído pode estar opcionalmente na sua forma de bissulfureto aduto; e a molécula de aminoácido é um aminoácido, um péptido linear ou um sal dos anteriores, desde que se a molécula de aminoácido for um péptido linear, o composto compreende um centro quiral de aziridina proximal ao aldeído com estereoquímica correspondente ao átomo de carbono proximal à terminação amina do péptido.

[0008] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada uma molécula cíclica de aminoácido preparada usando mais exemplos de processos aqui descritos.

[0009] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada uma molécula cíclica de aminoácido de fórmula (II):

molécula de aminoácido



em que,

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados entre H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; alquenilo; heterociclo; ésteres de fórmula $-C(O)OR^*$ em que R é selecionado entre alquilo e arilo; amidas da fórmula $-C(O)NR^{**}R^{***}$, em que R^{**} e R^{***} são independentemente selecionados entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, $-alquilo$ inferior-arilo ou $-NR_3R_b$, em que R_3 e R_b são independentemente selecionados entre H, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_0$, em que R_0 é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou $-alquilo$ inferior-arilo; ou alquilo inferior- OR_d , em que R_j é um grupo protector adequado ou um grupo OH ; todos os quais são opcionalmente substituídos numa ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados,

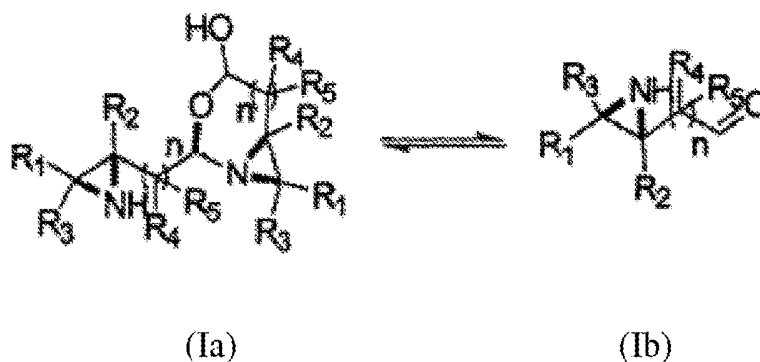
as ligações [a] e [b] são syn uma com a outra;

R' é uma cadeia lateral de aminoácido da terminação amina do aminoácido;

R'' é uma amida opcionalmente substituída;

e a molécula de aminoácido é um aminoácido ou um péptido linear, em que N' é o azoto na terminação amina da molécula de aminoácido e C é o carbono na terminação carboxílo da molécula de aminoácido e, se a molécula de aminoácido for um péptido linear, as ligações [a] e [c] são anti entre si.

[0010] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada a utilização de um composto para ciclizar uma molécula de aminoácido, em que o composto tem a fórmula (Ia)/(Ib):



que compreende um α -estereocentro no átomo de carbono proximal ao grupo aldeído com estereoquímica correspondente ao átomo de carbono proximal à terminação amina da molécula de aminoácido; e

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados entre H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; alquenilo; heterociclo; ésteres de fórmula $-C(O)OR^*$ em que R^* é selecionado entre alquilo e arilo; amidas de fórmula $-C(O)NRR$, em que R e R são independentemente selecionados entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo ou $-NR_aR_b$, em que R_a e R_b são independentemente selecionados entre H, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_c$, em que R_c é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; ou alquilo inferior- OR_d , em que R_d é um grupo protetor adequado; todos os quais são

opcionalmente substituídos numa ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados; e a molécula de aminoácido é um aminoácido, um péptido linear ou um sal destes, desde que se a molécula de aminoácido é um péptido linear, o composto compreende um centro quiral de aziridina proximal ao aldeído com estereoquímica correspondente ao átomo de carbono proximal à terminação amina do péptido.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS:

[0011] As formas de realização da invenção podem ser melhor compreendidas, com referencia à seguinte descrição e desenhos anexos. Na descrição e desenhos, números semelhantes referem-se a estruturas ou processos semelhantes. Nos desenhos:

A FIG. 1 é uma comparação de RMN ^1H de misturas reacionais em bruto utilizando isómeros de leucina.

A FIG. 2 é um esquema que descreve uma reação incompatível originando produtos amina.

A FIG. 3 é uma reação correspondente que origina um produto cíclico.

A FIG. 4 mostra as estruturas químicas dos produtos cíclicos sintetizados pelos Métodos 1 - 3.

A FIG. 5 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 1.

A FIG. 6 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 2.

A FIG. 7 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 3.

A FIG. 8 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 4.

A FIG. 9 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 5.

A FIG. 10 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 6.

A FIG. 11 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 7.

A FIG. 12 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico 8.

A FIG. 13 é o espectro de RMN ^1H para o produto cíclico 9.

A FIG. 14. são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **10**.

A FIG. 15 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **11**.

A FIG. 16 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **12**.

A FIG. 17 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **13**.

A FIG. 18 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **14**.

A FIG. 19 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **15**.

A FIG. 20 são os espectros de RMN ^1H , COSY e ^{13}C para o produto cíclico **16**.

A FIG. 21 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **17**.

A FIG. 22 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **18**.

A FIG. 23 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **19**.

A FIG. 24 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **20**.

A FIG. 25 são os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o produto cíclico **21**.

A FIG. 26 são os espectros RMN ^1H e COSY para o produto cíclico **22**.

A FIG. 27 é o espectro de RMN ^1H para o produto cíclico **23**.

A FIG. 28 representa uma análise de LC-MS (ESI) em bruto da ciclização mediada por HATU de Pro-Gly-Gly-Gly a 0,2 M.

A FIG. 29 representa uma análise de LC-MS (ESI) em bruto da ciclização mediada por isocianeto/aminoaldeído de Pro-Gly-Gly-Gly a 0,2M.

A FIG. 30 mostra a abertura do anel nucleofílico de péptidos cíclicos que contêm aziridina. A FIG. 31 mostra os pK_a 's de tióis e iões amónio e ΔpK_a de pares iónicos.

A FIG. 32 representa uma análise de LC-MS (ESI) em bruto para uma mistura reacional do produto de tiol aberto.

DESCRIÇÃO DETALHADA

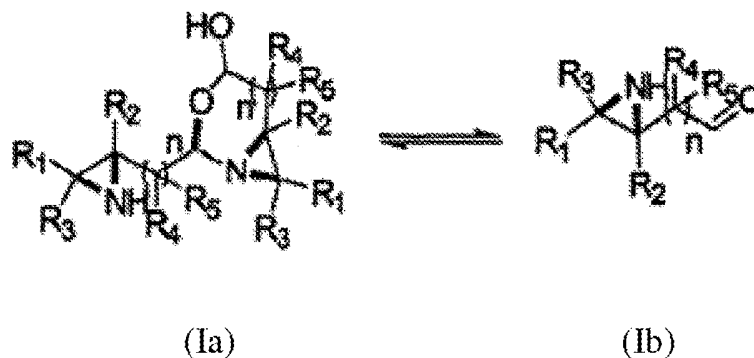
[0012] É aqui descrito um processo de um passo que fornece péptidos cíclicos em rendimentos e seletividades elevadas enquanto evita os problemas tipicamente encontrados durante as reações de ciclização tradicionais. O estágio tardio de diversificação das moléculas macrocíclicas pode agora ser alcançado de forma perfeita. Os produtos da macrociclização estão equipados com locais de modificação específicos, que permitem a modificação estrutural tardia dos péptidos cíclicos. A diversificação da pós-ciclização tem sido um desafio histórico para as bibliotecas de macrociclos tanto nas indústrias de biotecnologia quanto farmacêuticas. A abordagem de macrociclização atual resolve esse problema, entre outros.

[0013] É aqui demonstrado um uso para uma classe de aminoaldeídos anfotéricos estáveis que contêm sinteticamente grupos úteis de aziridina e aldeído desprotegidos.⁸ Os aminoaldeídos anfotéricos são coagidos para sofrerem uma reação reversível com as terminações amina e carboxilo do péptido. O intermediário eletrofílico resultante reage rapidamente com a porção aziridina nucleofílica devido à

alta molaridade efetiva. Como resultado, o equilíbrio cadeia/anel desfavorável é alterado usando o princípio Le Chatelier, garantindo a conversão eficiente em produtos cíclicos. Noutro aspeto, a ciclização tolera resíduos da cadeia lateral de aminoácidos alifáticos, ácidos e básicos. Em particular, os péptidos, incluindo os que contêm quer resíduos ácidos e quer básicos, estão dentro do âmbito deste processo, fornecendo um único produto diastereomérico em cada caso. Trifluoroetanol ("TFE"), conhecido pela sua capacidade de estabilizar a estrutura secundária de péptidos e promover as interações polares,⁹ é o meio de reação preferido. A condensação Ugi de quatro componentes, uma reação bem conhecida que envolve ácidos carboxílicos, aminas, aldeídos e isocianetos¹⁰, é o meio preferido para gerar precursores zwitteriónicos de macrociclização. Em termos de mecanismo, a reação de Ugi é conhecida por proceder através de uma série de transformações reversíveis que tendem para a força motriz termodinâmica da formação da ligação amida. Quando um α -aminoácido, aldeído, isocianetos são utilizados como materiais de partida, a reação atravessa um intermediário iónico de imínio zwitteriónico, que após ataque pelo isocianeto produz um anidrido misto eletrofílico. A reação subsequente com o metanol origina um éster peptídico linear como uma mistura de diastereoisómeros.¹¹ Esta reação foi tentada na síntese de péptidos cíclicos a partir de péptidos lineares e aldeídos convencionais (monofuncionais). No entanto, os baixos rendimentos são acompanhados pela falta de diastereosseletividade e produtos dominantes de ciclodimerização.^{12'13}.

[0014] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionado um processo para produzir uma molécula de aminoácido cíclica que compreende a reação de uma molécula de aminoácido, que

possui uma terminação amina e uma terminação carboxilo, com um isocianeto e um composto com a fórmula (Ia) e/ou (Ib):



em que:

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados entre H; alquilo inferior; alquênilo; heterociclo; cicloalquilo; ésteres de fórmula $-C(O)OR$ em que R^* é selecionado entre alquilo e arilo; amidas de fórmula $-C(O)NR^{**}R^{***}$, em que R^{**} e R^{***} são independentemente selecionados entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo ou $-NR_3R_b$, em que R_a e R_b são independentemente selecionados entre H, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_c$, em que R_o é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou -alquilo inferior-arilo; ou alquilo inferior- OR_d , em que R_a é um grupo protetor adequado ou um grupo OH ; todos os quais são opcionalmente substituídos numa ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados; e

o seu componente aldeído pode opcionalmente estar na sua forma de bissulfureto aduto;

e a molécula de aminoácido é um aminoácido, um péptido linear ou um sal destes, desde que se a molécula de aminoácido é um péptido linear, o composto compreende um centro quiral de aziridina proximal ao aldeído com

estereoquímica correspondente ao átomo de carbono proximal à terminação amina do péptido.

[0015] Os exemplos aqui descrevem que se a molécula de aminoácido for um aminoácido, então a terminação amina é um grupo amina primário ou um grupo amina secundário, mas em que se a molécula de aminoácido é um péptido, então a terminação amina é um grupo amina secundário.

[0016] Também são descritos exemplos em que qualquer um de R_1 - R_5 é H. Preferivelmente, $n = 0$ e R_2 e R_3 é H ou R_1 - R_3 é H.

[0017] Também são descritos exemplos em que R_1 é CH_2OTBDMS ou CH_2^1Pr .

[0018] Também são descritos exemplos em que a molécula de aminoácido é um péptido linear. De preferência, a terminação amina do aminoácido do péptido linear é selecionado entre o grupo que consiste em prolina e um aminoácido com um grupo amina substituído com NHBn , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ ou $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.

[0019] Também são descritos exemplos em que a molécula de aminoácido é um aminoácido D ou L selecionado do grupo que consiste em: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, treonina, triptofano e valina.

[0020] A molécula de aminoácido pode ser um alfa-aminoácido, beta-aminoácido ou gama-aminoácido.

[0021] Também são descritos exemplos em que o isocianeto é selecionado entre o grupo que consiste em: isocianeto de

(S)-(-)- α -metilbenzilo; isocianeto de 1,1,3,3-Tetrametilbutilo; isocianeto de 1-Pentilo; isocianeto de 2,6-Dimetilfenilo; isocianeto de 2-, orfolinoetilo; isocianeto de 2-Naftilo; isocianeto de 2-Pentilo; isocianeto de 4-Metoxifenilo; isocianeto de Benzilo; isocianeto de Cutilo; isocianeto de Ciclohexilo; isocianeto de Isopropilo; isocianeto de p-Toluenossulfonilmetilo; isocianeto de Dicloreto fenilo; isocianeto de terc-Butilo; isocianeto de metil(trimetilsililo); isocianeto de 1H-Benzotriazol-1-ilmetilo; isocianeto de 2-Cloro-6-metilfenilo; 2-isocianossuccinato de Di-terc-butilo; 2-isociano-3-metilbutirato de terc-Butilo; 2-isociano-3-fenilpropionato; 2-isocianopropionato de terc-Butilo; e 3-isocianopropionato de terc-Butilo, de preferência, isocianeto de terc-Butilo.

[0022] Também são descritos exemplos em que o processo é conduzido num meio reacional não nucleofílico, de preferência trifluoroetanol ou HFIP misturado com água.

[0023] Também são descritos exemplos em que se a molécula de aminoácido é um aminoácido, o processo é conduzido em água.

[0024] Em alguns exemplos aqui descritos, o processo compreende ainda a conjugação de uma marcador fluorescente à molécula cíclica de aminoácido por abertura de anel nucleofílico da porção de aziridina.

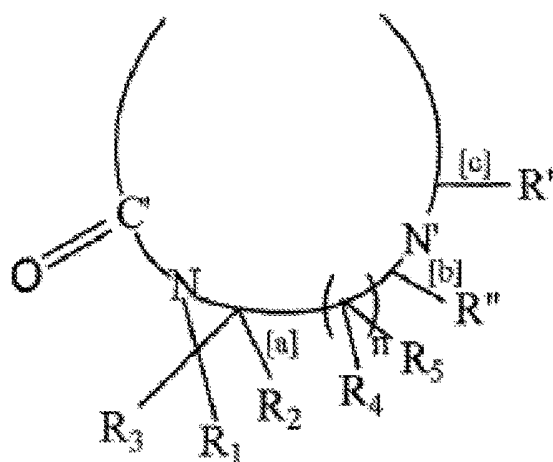
[0025] Em alguns exemplos aqui descritos, o péptido tem entre 2 e 30 aminoácidos de comprimento.

[0026] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada uma molécula cíclica de aminoácido preparada usando exemplos do processo aqui descrito.

[0027] Pode entender-se que a ciclização, em alguns casos, pode exigir e incluiria a proteção de certos péptidos ou cadeias laterais de aminoácidos de uma maneira conhecida por um perito na técnica.

[0028] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada uma molécula cíclica de aminoácido de fórmula (II):

molécula de aminoácido



em que,

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são selecionados independentemente entre H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; alquênilo; heterociclo; ésteres de fórmula $-C(O)OR^*$ em que R é selecionado entre alquilo e arilo; amidas de fórmula $-C(O)NRR$, em que R e R são selecionados independentemente entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo, ou $-NR_aR_b$, em que R_a e R_b são selecionados independentemente entre H, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_0$, em que R_0 é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; ou alquilo inferior- OR_d , em que R_d é um grupo protetor adequado ou um grupo OH ; todos os quais são opcionalmente substituídos numa

ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados;

as ligações [a] e [b] são syn uma com a outra;

R' é uma cadeia lateral de aminoácido da terminação amina do aminoácido;

R" é uma amida opcionalmente substituída;

e a molécula de aminoácido é um aminoácido ou um péptido linear, em que N' é o azoto na terminação amina da molécula de aminoácido e C é o carbono na terminação carboxilo da molécula de aminoácido e desde que se a molécula de aminoácido for um péptido linear, as ligações [a] e [c] são anti entre si.

[0029] Nos exemplos aqui descritos, se a molécula de aminoácido é um aminoácido, a terminação amina é um grupo amina primário ou um grupo amina secundário, mas em que se a molécula de aminoácido é um péptido linear, então a terminação amina é um grupo amina secundário.

[0030] Em outros exemplos aqui descritos, qualquer um de R₁-R₅ é H. De preferência, n = 0 e R₂ e R₃ é H ou R₁-R₃ é H.

[0031] Nos exemplos aqui descritos, R₁ é CH₂OTBDMS ou CH₂¹Pr.

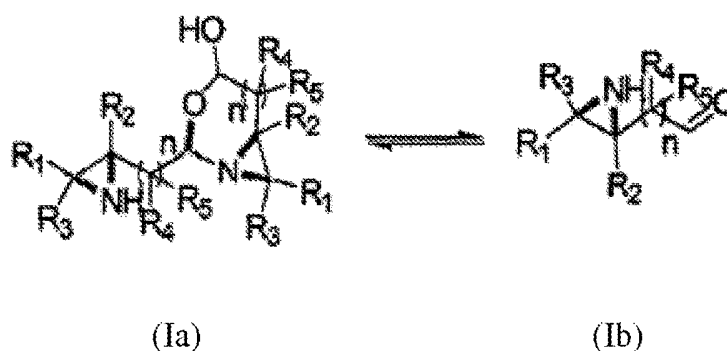
[0032] Em outros exemplos aqui descritos, a molécula de aminoácido é um péptido linear. De preferência, a terminação amina do aminoácido do péptido linear é selecionado entre o grupo que consiste em prolina e um aminoácido com um grupo amina substituído com NHBn, NHCH₂CH₂SO₂Ph ou NHCH₂CH₂CN.

[0033] Em outros exemplos aqui descritos, a molécula de aminoácido é um aminoácido D ou L selecionado do grupo que consiste em: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, treonina, triptofano e valina.

[0034] A molécula de aminoácido pode ser um alfa-aminoácido, beta-aminoácido ou gama-aminoácido.

[0035] Em outros exemplos aqui descritos, R" é terc-butilamida.

[0036] Em outros exemplos aqui descritos, é proporcionada a utilização de um composto para ciclizar uma molécula de aminoácido, em que o composto tem a fórmula (Ia)/(Ib):



compreende um estereocentro α -no átomo de carbono proximal ao grupo aldeído com estereoquímica correspondente à do átomo de carbono proximal ao terminal amina da molécula de aminoácido; e

$n = 0$ ou 1 , e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados entre H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; alquenilo; heterociclo; ésteres de fórmula $-C(O)OR^*$ em que R^* é selecionado entre alquilo e arilo; amidas de fórmula -

$C(O)NRR$, em que R e R são independentemente selecionados entre alquilo e arilo; $-CH_2C(O)R$, em que R é selecionado entre $-OH$, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior-arilo ou $-NR_3R_b$, em que R_a e R_b são independentemente selecionados entre H, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior-arilo; $-C(O)R_c$, em que R_c é selecionado entre alquilo inferior, arilo ou arilalquilo inferior; ou alquilo inferior- OR_d , em que R_a é um grupo protetor adequado; todos os quais são opcionalmente substituídos numa ou mais posições substituíveis com um ou mais substituintes adequados; e a molécula de aminoácido é um aminoácido, um péptido linear ou um sal destes, desde que se a molécula de aminoácido for um péptido linear, o composto compreende um centro quiral de aziridina proximal ao aldeído com estereoquímica correspondente ao átomo de carbono proximal à terminação amina do péptido.

[0037] Tal como aqui utilizado, o termo "molécula de aminoácido" pretende incluir apenas aminoácidos e também péptidos.

[0038] Tal como aqui utilizado, o termo "aminoácido" refere-se a moléculas que contêm um grupo amina, um grupo ácido carboxílico e uma cadeia lateral que varia. O aminoácido deve incluir não apenas os vinte aminoácidos comumente encontrados nas proteínas mas também aminoácidos não padronizados e derivados de aminoácidos não naturais conhecidos dos peritos na técnica e inclui, portanto, mas não está limitado a, aminoácidos alfa, beta e gama. Os péptidos são polímeros de pelo menos dois aminoácidos e podem incluir aminoácidos padrão, não padronizados e não naturais.

[0039] O termo "substituinte adequado", tal como utilizado no contexto da presente invenção, pretende incluir

independentemente H; hidroxilo; ciano; alquilo, tal como alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo e semelhantes; alcoxi, tal como alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi e semelhantes; ariloxi, tal como fenoxi e semelhantes; vinil; alquenilo, tal como hexenilo e semelhantes; alquinilo; formilo; haloalquilo, tal como haloalquilo inferior que inclui CF_3 , CCl_3 e semelhantes; halogeneto; arilo, tal como fenilo e naftilo; heteroarilo, tal como tienilo e furanilo e semelhantes; amida tal como $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, onde R_a e R_b são independentemente selecionados entre alquilo inferior, arilo ou benzilo e semelhantes; acilo, tal como $\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$, e semelhantes; éster tal como $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ semelhante; éteres e tioéteres, tais como O-Bn e semelhantes; tioalcoxi; fosfina; e $-\text{NR}_a\text{R}_b$, em que R_a e R_b são independentemente selecionados entre alquilo inferior, arilo ou benzilo e semelhantes. Deve ser entendido que um substituinte adequado, tal como utilizado no contexto da presente invenção, pretende designar um substituinte que não vai interferir com a formação do produto desejado pelos processos da presente invenção.

[0040] Tal como utilizado no contexto da presente invenção, o termo "alquilo inferior", tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro substituinte significa substituinte alquilo acíclico, de cadeia linear ou ramificada que contém de um a seis carbonos e inclui, por exemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo e semelhantes. Um uso semelhante do termo deve ser entendido para "alcoxi inferior", "tioalquilo inferior", "alquenilo inferior" e semelhantes em relação ao número de átomos de carbono. Por exemplo, "alcoxi inferior" tal como aqui utilizado inclui metoxi, etoxi, t-butoxi.

[0041] O termo "alquilo" engloba alquilo inferior, e também inclui grupos alquilo com mais de seis átomos de carbono, tais como, por exemplo, substituintes alquilo acíclicos de cadeia linear ou ramificada com sete a dez átomos de carbono.

[0042] O termo "arilo" tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro substituinte, significa um sistema monocíclico aromático ou um sistema policíclico aromático. Por exemplo, o termo "arilo" inclui um anel fenilo ou naftilo, e também pode incluir sistemas policíclicos aromáticos maiores, tais como marcadores fluorescentes (por exemplo, antraceno) ou radioativos e seus derivados.

[0043] O termo "heteroarilo", tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro substituinte significa um Hheterociclo insaturado 5, 6 ou 7 membros que contém de um a 4 heteroátomos selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre e que formam um sistema aromático. O termo "heteroarilo" também inclui um sistema aromático policíclico que compreende um 5, 6, ou heterociclos insaturados de 7 membros que contém de um a 4 heteroátomos selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre.

[0044] O termo "cicloalquilo" tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro substituinte, significa um substituinte cicloalquilo que inclui, por exemplo, mas não está limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e cicloheptilo.

[0045] O termo "cicloalquil-alquilo-", tal como aqui utilizado, significa um radical alquilo ao qual está diretamente ligado um radical cicloalquilo; e inclui, mas não está limitado a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo,

ciclohexilmetilo, 1-ciclo-hexiletilo e 2-ciclo-hexiletilo. Numa utilização semelhante os termos "alquilo" ou "alquilo" devem ser entendidos para aril-alquilo-, aril-alquilo inferior (por exemplo, benzilo), -alquil-alqueno inferior (por exemplo, alilo), heteroaril-alquilo-, e semelhantes, tal como aqui utilizados. Por exemplo, o termo "aril-alquilo-" significa um radical alquilo, ao qual está ligado um arilo. Os exemplos de aril-alquilo incluem, mas não estão limitados a, benzil(fenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo e fenilpropilo.

[0046] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclo", sozinho ou em combinação com outro radical, significa um radical monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de um heterociclo de três a sete membros saturados ou insaturados (incluindo aromáticos) que contém de um a quatro heteroátomos seleccionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Os exemplos destes heterociclos incluem, mas não estão limitados a, aziridina, epóxido, azetidina, pirrolidina, tetrahydrofurano, tiazolidina, pirrolo, tiofeno, hidantoína, diazepina, imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazolo, piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomocfolina, piridina, piridina-N-óxido ou pirimidina e semelhantes.

O termo "alqueno", tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro radical, pretende significar um radical não saturado, de cadeia linear acíclica que contém dois ou mais átomos de carbono, pelo menos dois dos quais estão ligados um ao outro por uma ligação dupla. Os exemplos destes radicais incluem, mas não estão limitados a, etenil(vinil), 1-propenilo, 2-propenilo e 1-butenilo.

[0047] O termo "alcinilo", tal como aqui utilizado, pretende significar um radical de cadeia linear acíclico insaturado

que contém dois ou mais átomos de carbono, pelo menos dois dos quais estão ligados um ao outro por uma ligação tripla. Os exemplos destes radicais incluem, mas não estão limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo e 1-butinilo. O termo "alcoxi" tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro radical, significa o radical alquilo -O-(C_{i-n}) em que alquilo é como definido acima contendo 1 ou mais átomos de carbono, e inclui, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi e 1,1-dimetiletoxi. Quando n é de 1 a 6, aplica-se o termo "alcoxi inferior", conforme mencionado acima, enquanto o termo "alcoxi" engloba "alcoxi inferior", bem como grupos alcoxi em que n é superior a 6 (por exemplo, n = 7 a 10). O termo "ariloxi" tal como aqui utilizado, sozinho ou em combinação com outro radical significa -O-arilo, em que arilo é definido como mencionado acima.

[0048] Um péptido é um polímero com dois ou mais aminoácidos.

[0049] Os exemplos seguintes são ilustrativos de vários exemplos da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Materiais e métodos

[0050] O tolueno anidro e a dimetilformamida (DMF) foram adquiridos e utilizados como recebidos. O tetrahidrofurano (THF) foi destilado a partir de cetil benzilfenona de sódio sob árgon. Todos os outros solventes, incluindo TFE (2,2,2-trifluoroetanol) e HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol) eram de qualidade de reagente. Os pontos de

fusão foram obtidos com um Aparelho de ponto de fusão MelTemp e não foram corrigidos.

Método 1: a reação de ciclização de aminoácido/péptido foi realizada utilizando o seguinte método. Num frasco de tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética adicionou-se péptido (0,2 mmol) e 1 ml de TFE e agitou-se até ser obtida uma solução homogênea. Adicionou-se dímero de aldeído de aziridina (0,1 mmol) e isocianeto (0,2 mmol) sequencialmente e a mistura resultante foi agitada durante o tempo especificado na Tabela 1. As reações foram monitorizadas por espectrometria de massa de ionização por eletrospray ("ESI-MS") a 60 eV e/ou análise por cromatografia em camada fina ("TLC"). Após a conclusão da reação, adicionou-se 1 ml de água e 1 ml de Et₂O e a mistura foi agitada vigorosamente e depois arrefecida em gelo. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com hexanos e Et₂O frio (1 ml) para originar o péptido cíclico. Para os produtos que são solúveis em água ou que não precipitam, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e depois triturada com Et₂O e hexanos (0,2 ml) para originar o produto peptídico cíclico.

Método 2: a reação de ciclização de aminoácido/péptido foi realizada utilizando HFIP em vez de TFE (Método 2). Num frasco de tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética adicionou-se péptido (0,2 mmol) e 1 ml de HFIP e agitou-se até ser obtida uma solução homogênea. Adicionou-se dímero de aldeído de aziridina (0,1 mmol) e isocianeto (0,2 mmol) sequencialmente e a mistura resultante foi agitada durante o tempo especificado na Tabela 1. As reações foram

monitorizadas por ESI-MS a 60 eV e/ou análise por TLC. Após a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e depois triturada com Et₂O e hexanos (0,2 ml) para originar o produto peptídico cíclico.

Método 3: a reação de ciclização de aminoácido/péptido foi realizada utilizando HFIP e água. Num frasco de tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética adicionou-se péptido (0,2 mmol) e 1 ml de HFIP e 47 microlitros de H₂O e agitou-se até homogeneidade. Adicionou-se então dímero de aldeído de aziridina (0,1 mmol) e isocianeto (0,2 mmol) foram sequencialmente e a mistura resultante foi agitada durante o tempo especificado na Tabela 1. As reações foram monitorizadas por ESI-MS a 60 eV e/ou análise por TLC. Após a conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e depois triturou-se com Et₂O e hexanos para originar o produto peptídico cíclico.

[0051] Nota: Em reações que envolvem cisteína ou péptidos que contêm resíduos de tiol, o solvente foi desgaseificado com árgon durante duas horas antes da reação. A reação foi subsequentemente realizada sob uma atmosfera de árgon.

[0052] Alguns dos produtos cíclicos que podem ser sintetizados por cada um dos Métodos 1 - 3 estão resumidos na Tabela 3 e representados na Figura 4

Tabela 3. Métodos usados para a reação de ciclização de aminoácido/péptido

Método	Produtos cíclicos
--------	-------------------

1	1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22
2	5, 8, 10, 13, 14
3	6

[0053] A estereoquímica relativa de cada produto cíclico listado na Tabela 3 foi estabelecida correlacionando a região metino de cada espectro de ^1H RMN com a de piperazinona 1.

[0054] Cromatografia: a cromatografia flash em coluna foi realizada utilizando sílica gel Silicycle de malha 230-400. A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas de TLC com revestimento de vidro pré-revestidas Macherey Nagel (SIL G/UV254, 0,25 mm) e visualizada utilizando uma lâmpada UV (254 nm) e uma mancha de iodo.

[0055] Os espectros de ressonância magnética nuclear: espectros de ^1H e ^{13}C RMN foram registados em Espectrómetros Varian Mercury a 400 ou 500 megahertz. Os espectros de ^1H RMN foram referenciados para TMS (0 ppm) e os espectros de ^{13}C RMN foram referenciados para CDCl_3 (77,23 ppm). As multiplicidades máximas são designadas pelas seguintes abreviaturas: s, singlete; bs, singlete largo; d, duplete; t, tripleto; q quarteto; m, multiplete; ds, duplo singlete; dd, duplo duplete; ddd, duplo de duplo de dupletos; bt, tripleto largo; td, tripleto de dupletos; tdd, tripleto de duplo de dupletos.

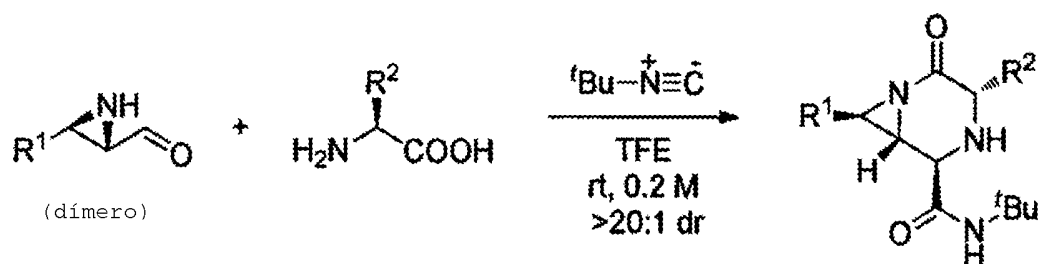
[0056] Espectroscopia de massa: foram obtidos espectros de massa de alta resolução num espectrómetro de massa VG 70-250S (dupla focagem) a 70 eV ou num espectrómetro de massa ABI/Sciex Qstar com fonte ESI, capacidade MS/MS e massa precisas. Os espectros de massa de baixa resolução (ESI) foram obtidos a 60 eV, 70 eV e 100 eV.

[0057] Vias de síntese para dímeros de aldeídos de aziridina: Todos os aminoaldeídos diméricos utilizados neste estudo foram preparados de acordo com a via de síntese descrita nas Figuras complementares 1 e 2.

Resultados

[0058] Foram produzidas diversas piperazinonas num processo num só passo (Tabela 1).

Tabela 1. O âmbito da síntese de piperazinona (é mostrado o produto derivado de L-aminoácido).



Entrada ^a	R ¹	Aminoácido	Tempo	Produto ^b
1	CH ₂ OTBDMS	L-Phe	1	1 (92)
2	CH ₂ OTBDMS	D-Phe	1,5	2 (90)
3	CH ₂ OTBDMS	L-Ala	1,5	3 (82)
4	CH ₂ OTBDMS	L-Pro	1	4 (98)
5	CH ₂ ⁱ Pr	D-Arg	1	5 (83)
6 ^c	CH ₂ ⁱ Pr	L-Lys HCl ^g	1	6 (76)
7	CH ₂ OTBDMS	L-Gly	1	7 (80)
8 ^e	CH ₂ ⁱ Pr	L-Asp	3	8 (76)
9 ^f	CH ₂ OTBDMS	L-Cys	2	9 (82)
10 ^d	CH ₂ OTBDMS	L-His	1	10 (88)
11	CH ₂ OTBDMS	L-Ser	3	11 (77)

^a Salvo indicação em contrário, as reações foram realizadas à temperatura ambiente usando 0,2 mmol de isocianeto e aminoácido e 0,1 mmol de dímero de aminoaldeído em TFE (0,2 M).

^b % de rendimento isolado.

^c Foi utilizado HFIP/H₂O (20:1) como solvente (0,2 M).

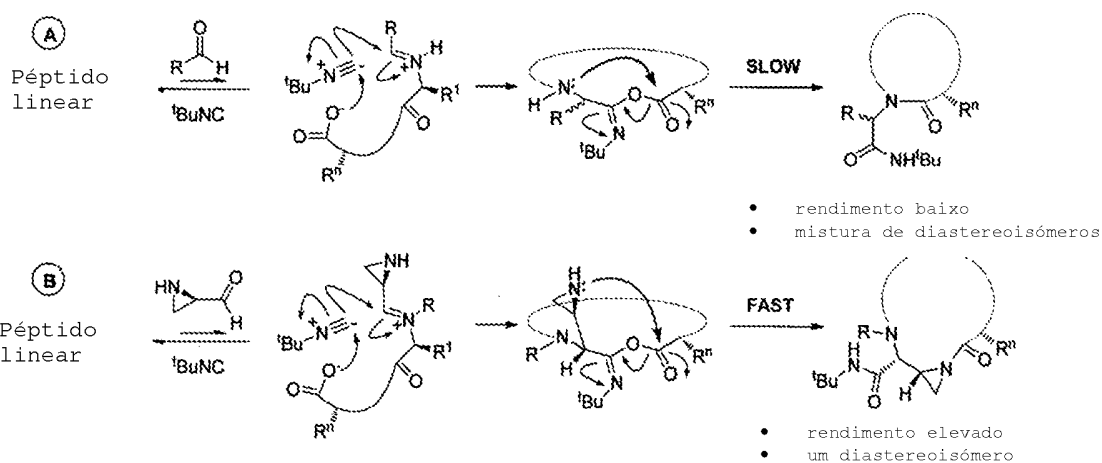
^d Foi utilizado HFIP como solvente (0,2 M).

^e A ciclização ocorre no ácido α-carboxílico mais ácido.

^f TFE foi desgaseificado antes do uso.

^g A amina da cadeia lateral da lisina é protonada.

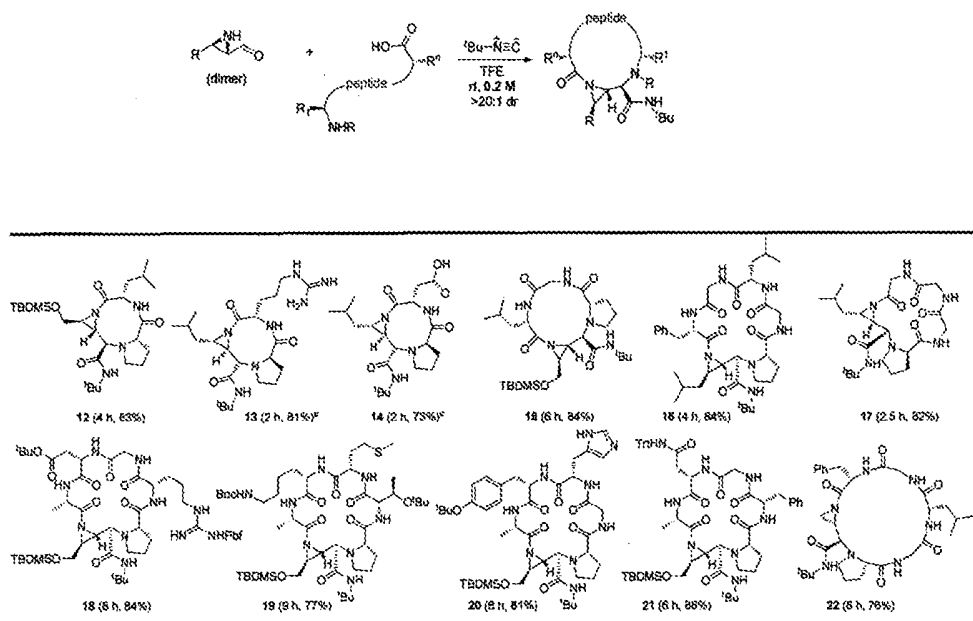
[0059] O passo que desloca o equilíbrio anel/cadeia é o colapso transanular de NH nucleofílico da aziridina na mistura de anidrido eletrofílico gerado quando um aminoaldeído anfotérico é submetido à condição de reação de Ugi (Esquema 2). A reação ocorre em condições estequiométricas e origina um produto peptídico cíclico. A elevada diluição, uma condição crítica normalmente necessária para obter altos rendimentos na síntese de péptidos cíclicos, não é necessária.



Esquema 2. A. Macrociclicização com um aldeído monofuncional.
B. Macrociclicização mediada por um aminoaldeído anfotérico

[0060] Os anéis de tamanho médio, normalmente desafiantes, podem ser feitos com grande facilidade e com bons rendimentos em várias horas (Tabela 2)

Tabela 2. Âmbito representativo de macrocilização de péptido linear



^a Salvo indicação em contrário, as reações foram realizadas à temperatura ambiente usando 0,2 mmol de isocianeto e aminoácido, e 0,1 mmol de dímero de aminoaldeído em TFE (0,2 M). ^b Rendimento isolado. ^c A diastereosseletividade > 20:1 foi confirmada por análise ¹H RMN de cada mistura reacional em bruto. A stereoquímica relativa foi estabelecida pela correlação da região de metina de cada espectro ¹H RMN com o de piperazinona 1 (ver raio X da estrutura cristalina 1). ^d Foi utilizado como solvente HFIP (0,2 M)

[0061] Os espectros de ¹H e ¹³C RMN para os produtos cíclicos da Tabela 3 são mostrados nas Figuras 5-27.

[0062] É fornecido um processo de um só passo para o fabrico de péptidos cíclicos versáteis com alta stereo- e quimiosseletividade para péptidos lineares, isocianetos e aminoaldeídos anfotéricos. A reação de Ugi é realizada com um aminoaldeído anfotérico em vez de um aldeído monofuncional. Quando a L-fenilalanina reagiu com isocianeto de terc-butilo e um aldeído aziridina, foi obtida uma piperazinona cíclica com 92% de rendimento em aproximadamente uma hora (Tabela 1, Entrada 1). A stereoquímica relativa de 1 foi estabelecida usando análise de raios-X. Foi submetida a essa reação uma gama de aminoácidos e em todos os casos, foram obtidos os produtos

correspondentes de piperazinona como diastereoisómeros individuais sem formação de péptidos lineares (Figura 1).

[0063] A existência de produtos epiméricos foi investigada através da utilização de análise de ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$ ou CDCl_3) de misturas reacionais em bruto. Em todas as reações estudadas, não houve sinais detetáveis correspondentes ao epímero. Como tal, os péptidos cíclicos em bruto resultantes foram obtidos com seletividade $> 20:1$.

[0064] O efeito do comprimento da cadeia peptídica de tamanho médio no resultado da reação foi estudado (Tabela 2). Os desafiantes anéis de tamanho médio são prontamente preparados; os tempos de reação são inferiores a 10 horas, com altos rendimentos e diastereoseletividade. O procedimento de trabalho preferido envolve a precipitação do produto a partir de éter dietílico e hexanos. Os péptidos cíclicos não requerem mais purificação por HPLC. Além disso, não foi detetada racemização ao longo da reação ou durante o isolamento do produto. A falta de epimerização é evidenciada pela alta estereosseletividade; os aldeídos de aziridina com estereocentros S ao lado do grupo carbonilo sofrem macrociclicização com os péptidos que contém um resíduo de L-aminoácido na terminação N. A reação "incompatível" com o péptido de terminação D-aminoácido é improdutiva, levando à formação de aminas estáveis.

[0065] Determinou-se que o estereocentro α - do aminoácido de terminação N-, neste caso a prolina, deveria corresponder ao estereocentro α - do aldeído de aziridina para que a ciclicização ocorra, em relação aos péptidos. Numa reação incompatível, o único produto formado é a amina correspondente (Figura 2). Mesmo após um longo tempo de reação e equivalentes adicionais de isocianetos, não foi

observada a formação de péptidos cíclicos. Esta restrição não está presente para a ciclização de aminoácidos individuais.

[0066] Quando o enantiómero oposto de aminoaldeído foi utilizado na mesma reação, a prolina e o aminoaldeído, ambos tiveram configuração S nos seus estereocentros α . Este caso de correspondência foi submetido à ciclização de péptidos para originar o produto cíclico correspondente com alto rendimento (Figura 3).

[0067] Este processo de estereoseletividade é significativo no contexto da possível epimerização na terminação N. Uma vez que é necessária correspondência estereoquímica para que a ciclização ocorra, os péptidos cíclicos resultantes conterão necessariamente os correspondentes estereocentros. Além disso, o fato de que nenhuma formação de péptido cíclico foi observada em reações incompatíveis sugere que nenhuma epimerização, que resultaria em substratos correspondentes, ocorre sob nossas condições macro.

[0068] Os rendimentos consistentes nesta química são provavelmente obtidos devido ao mecanismo que governa a ciclização. É neste ponto que se torna evidente o afastamento da reação Ugi com os aldeídos monofuncionais. Quando são usados aldeídos monofuncionais na reação com isocianetos e péptidos, observa-se baixa diastereoseletividade. Mais importante, ocorre a ciclodimerização indesejada durante a ciclização de péptidos lineares que contêm menos de seis resíduos; a ciclização de tripeptídeos produz apenas os ciclodímeros.¹³ Essa baixa seletividade é devida a um lento ataque transanular da amina sobre o anidrido misto (Esquema 2, **A**), permitindo assim que o processo intermolecular seja cineticamente competitivo. Ao adicionar um aminoaldeído

anfotérico à mistura reacional de ciclização de um péptido que contém uma terminação amina secundária, o ataque transanular lento é sendo substituído por um ataque rápido pela aziridina nucleofílica, que está posicionada exociclicamente ao anidrido misto (Esquema 2, **B**). Isso fornece uma trajetória de ataque livre. Como o TFE é um solvente não nucleofílico, a solvólise prematura do anidrido misto não é observada. O mecanismo de reação garante que a terminação C é ativada somente após a formação do anidrido misto cíclico intermediário, que é então atacado pela aziridina exocíclica. Isto não só assegura a seletividade para a macrociclização intramolecular, mas também evita a ativação prolongada da terminação C- e a potencial epimerização. Consequentemente a elevada diluição, uma condição crítica normalmente necessária para obter altos rendimentos na síntese convencional de péptidos cíclicos, não é necessária.⁶ Além disso, não foram detetados subprodutos oligoméricos ou poliméricos nas experiências em questão. Foi realizada uma comparação lado a lado do objeto da reação com a lactamização tradicional de um tetrapéptido linear, amplamente utilizada na síntese de péptidos cíclicos. A macrociclização mediada por aminoaldeído originou formação rápida, seletiva e eficiente do péptido cíclico. Em contraste, apenas foi detetada uma quantidade de traço do péptido cíclico entre uma infinidade de estruturas formadas no decurso da lactamização. A ciclodimerização indesejada⁵ dominou esse processo, que é um testemunho da cinética lenta do processo intramolecular convencional. As reações de macrociclização de péptidos são normalmente realizadas sob uma diluição extrema. Os protocolos típicos requerem concentrações molares de 10^{-4} M. Esta grande diluição aumenta a seletividade para ciclizações intramoleculares, limitando assim as indesejadas ciclodimerização e trimerização.

[0069] É apresentada abaixo a caracterização estereoquímica relativa de cada produto cíclico listado na Tabela 3.

(3S,5R,6R,7S)-3-benzil-N-terc-butil-7-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-oxo-1,4-diazabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (1)

[0070] ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,36-7,18 (m, 5H), 6,75 (bs, 1H), 3,86 (dd, $J = 11,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 11,2$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,54 (bs, 1H), 3,47 (dd, $J = 3,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 14,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,4$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,80 (bs, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 184,8, 169,0, 138,5, 129,7, 128,9, 127,0, 63,9, 57,5, 53,6, 50,7, 44,6, 39,0, 35,5, 28,5, 26,1, 18,6, -5,0 ppm. HRMS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 446,2833, encontrado 446,2831

(3R,5R,6R,7S)-3-benzil-N-terc-butil-7-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-oxo-1,4-diazabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (2)

[0071] ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,35-7,20 (m, 5H), 6,32 (bs, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (dd, $J = 11,5$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 3,86 (bs, 1H), 3,73 (dd, $J = 11,5$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 14,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,4$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,80 (bs, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 184,0, 169,1, 136,2, 129,2, 129,1, 127,3, 63,0, 59,5, 51,4, 49,6, 42,2, 38,7, 36,0, 28,8, 26,1, 18,7, -5,1 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 446,3, encontrado 446,3

(3S,5R,6R,7S)-N-terc-butil-7-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (3)

[0072] ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,42 (s, NH), 3,88 (dd, J = 11,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,2 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 3,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,36 (td, J = 4,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 1,8 (bs, NH), 1,39 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 185,5, 169,3, 63,9, 53,8, 51,2, 51,0, 44,5, 39,3, 28,9, 26,1, 16,6, 15,0, -5,0 ppm. HRMS (ESI) [MH]⁺ calcd. 370,2520, encontrado 370,2520

(1S,3aS,8R,8aS)-N-terc-butil-1-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-oxoocta-hidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (4)

[0073] ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,17 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 11,6 Hz, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 4,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 6,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,60 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,51 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 183,0, 168,6, 65,0, 63,4, 63,2, 54,6, 51,3, 43,4, 41,0, 29,0, 26,1, 22,2, 22,0, 18,9, -5,1 ppm. HRMS (ESI) [MH]⁺ calcd. 396,2676, encontrado 396,2656

(3R,5S,6S,7S)-N-terc-butil-3-(3-guanidinopropil)-7-isobutil-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (5)

[0074] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ : 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,78 – 1,44 (m, 8H), 1,22 (s, 9H), 0,83 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 2,8 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 400 MHz) δ : 186,7, 172,0, 156,9, 54,9, 54,5, 54,0, 44,5, 42,8, 28,7, 27,9, 26,5, 25,7, 25,0, 24,1, 22,2, 21,5 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calc. 367,3, encontrado 367,2 e 184,1 para $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$.

(3S,5S,6S,7S)-3-(4-aminobutil)-N-terc-butil-7-isobutil-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (6)

[0075] RMN (D_2O com 10% v/v CD_3COOD , 400 MHz) δ : 5,14 (ddd, J = 9,6 Hz, 4,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 7,6 Hz, 4,4 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82–1,46 (m, 10H), 1,32 (s, 9H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O com 10% v/v CD_3COOD , 100 MHz) δ : 178,0, 173,8, 97,2, 58,6, 54,5, 53,0, 40,6, 39,3, 29,3, 27,8, 27,6, 27,2, 26,8, 24,6, 22,2, 21,9, 20,8 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 339,3, encontrado 339,2 e 170,1 para $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$

(5R,6R,7S)-N-terc-butil-7-((terc-butil dimetilsililoxi)metil)-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (7)

[0076] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,98 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,40 (td, J = 4,5, 3,4 Hz, 1H), 2,17 – 1,96 (m, 1H), 1,43–1,36 (m, 9H), 0,94 – 0,86 (m, 9H), 0,13 – 0,05 (m, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 183,93, 168,37, 77,48, 77,16, 76,84, 63,02, 55,81, 51,25, 48,72, 45,27, 39,64, 28,87, 26,06, 18,55, 0,15, -5,09, -5,12.

Ácido 2-((3S,5R,6R,7R)-5-(terc-butilcarbamoil)-7-isobutil-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptan-3-il)acético (8)

[0077] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,69 – 4,58 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 9,8, 3,6$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 17,5, 3,6$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 16,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 2H), 1,36 – 1,32 (m, 9H), 0,98 (dt, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 188,21, 172,40, 158,66, 158,62, 56,05, 55,25, 55,23, 51,95, 44,17, 43,55, 43,35, 42,55, 42,39, 42,16, 41,98, 29,85, 28,90, 28,85, 28,10, 27,37, 27,16, 26,85, 26,51, 23,19, 22,63, 21,05.

(3R,5R,6R,7S)-N-(terc-butil)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(mercaptometil)-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (9)

[0078] *Nota: a caracterização espectroscópica adequada deste composto é difícil uma vez que os espectros são caracterizados por picos extremamente amplos. Isto é atribuído à instabilidade inerente de 9 devido à presença de tiol nucleofílico e à sua susceptibilidade à oxidação e à abertura do anel de aziridina.*

[0079] ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,47 (s, 1H), 3,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,35–2,42 (m, 7H), 1,70–1,42 (bs, 10H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 402,6, encontrado 402,2

(3S,5R,6R,7S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-N-(terc-butil)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (10)

[0080] ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,56 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 11,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 3,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 14,1 Hz, 3,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,7 Hz, 4,2 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 15,2 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (bs, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 185,4, 171,4, 169,5, 168,6, 135,1, 64,3, 62,7, 60,6, 54,7, 51,2, 44,5, 39,3, 28,9, 26,0, 18,4, -5,3 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 436,6, encontrado 436,2

(3S,5R,6R,7S)-N-(terc-butil)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-1,4-diazabicciclo[4.1.0]heptano-5-carboxamida (11)

[0081] ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6,80 (bs, 1H), 6,15 (bs, 1H), 4,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,3 Hz, 6,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 14,2 Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,68 (bs, 1H), 3,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 3,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 185,3, 168,9, 63,5, 61,4, 55,8, 53,9, 51,2, 44,9, 39,6, 28,9, 26,1, 18,6, -5,1 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 386,6, encontrado 386,2

(1S,4S,6aS,11R,11aS)-N-terc-butil-1-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-isobutil-3,6-dioxodecahidro-1H-azirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7]triazonina-11-carboxamida (12)

[0082] ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 4,47 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 8,4 Hz, 6 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 12 Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 2H),

2,42-2,30 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,74 (q, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,59 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) 0,84 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3OD , 100 MHz) δ : 174,1, 164,1, 157,4, 86,5, 62,4, 60,7, 60,6, 57,7, 54,2, 52,1, 50,2, 39,6, 29,0, 25,8, 25,2, 25,1, 22,1, 21,0, 20,5, 17,9, -6,5 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 509,3, encontrado 509,3

(1S,4S,6aR,11S,11aR)-N-terc-butil-4-(3-guanidinopropil)-1-isobutil-3,6-dioxodecahidro-1H-azirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7]triazonina-11-carboxamida (13)

[0083] ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 4,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 8,8$ Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 10,4$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H) , 1,98 - 1,52 (m, 11H), 1,28 (s, 9H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3OD , 100 MHz) δ : 178,0, 160,8, 159,1, 157,4, 86,9, 64,3, 63,5, 60,2, 54,5, 53,7, 51,0, 42,6, 41,4, 29,4, 28,8, 26,1, 24,9, 24,5, 22,7, 21,3, 20,4 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 464,3, encontrado 464,3 e 232,6 para $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$

Ácido 2-((1S,4S,6aR,11S,11aR)-11-(terc-butilcarbamoil)-1-isobutil-3,6-dioxodecahidro-1H-azirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7]triazonina-4-il)acético (14)

[0084] ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 4,46 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 8,4$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,02 (dd, $J = 17,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,57 (dd, $J = 17,2$ Hz, 8,4 Hz , 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,05-1,62 (m, 7H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 423,3, encontrado 423,2

(1S,4S,9aS,14R,14aS)-N-terc-butil-1-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-isobutil-3,6,9-trioxotetradecahidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10]tetraazaciclododecina-14-carboxamida (15)

[0085] ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 4,55 (ddd, $J = 8$ Hz, 3,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 10,4$ Hz, 4 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 14$ Hz, 6 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 3,91 (dd, $J = 12$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,41 Hz (dd, $J = 6$ Hz, 1H) , 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 7H), 1,31 (s, 9H), 0,98 - 0,92 (m, 6H), 0,92 (s, 9 H), 0,13 (s, 3H), 0,11 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3OD , 100 MHz) δ : 178,3, 166,4, 165,1, 157,6, 86,7, 62,7, 61,0, 60,1, 54,2, 53,7, 52,6, 50,5, 44,0, 41,6, 28,9, 25,6, 25,2, 25,1, 25,1, 22,6, 20,7, 20,5, 17,9, -6,5, -6,5 ppm. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 566,4, encontrado 566,4

(1R,1aS,2R,6aS,12S,18S)-18-benzil-N-terc-butil-1,12-diisobutil-7,10,13,16,19-pentaoxoicosa-hidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclococadadecina-2-carboxamida (16)

[0086] ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,82 (bs, NH), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,18 (bs, NH), 7,05 (bs, NH), 6,81 (bs, 2 NH) 4,64 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 16$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,57 (dd, $J = 16$ Hz, 4,8 Hz, 1H) 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 14$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 14$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 3,12 - 3,08 (m, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 9H), 1,10 - 0,88 (m, 12H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 181,4, 176,1, 175,7, 172,1, 170,1, 169,2, 136,4, 130,1, 128,7, 126,8, 56,2, 63,0, 43,2, 42,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,2, 30,0, 29,8, 29,5, 28,8, 28,7, 27,2,

25,1, 24,9, 24,3, 23,3, 23,1, 22,8, 22,7, 22,6, 22,4, 22,3, 21,9, MS (ESI) [MH]⁺ calcd. 682,4, encontrado 682,4

(1S,12aS,17R,17aR)-N-terc-butil-1-isobutil-3,6,9,12-tetraoxohexadecahidro-1H-azirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13]pentaazaciclopentadecina-17-carboxamida (17)

[0087] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,57-4,44 (m, 1H), 4,32 - 3,70 (m, 10H), 3,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H) 3,14 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,15-1,65 (m, 8H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,42 - 1,23 (m, 8H), 1,00 (dt, J = 21,4, 7,4 Hz, 6H).

[0088] ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 176,18, 171,23, 168,97, 165,90, 159,24, 86,37, 65,77, 63,49, 61,48, 59,76, 55,41, 51,43, 47,38, 45,65, 45,23, 44,59, 44,43, 44,19, 43,41, 42,46, 29,85, 29,43, 28,97, 28,58, 28,46, 27,72, 27,13, 26,74, 25,68, 23,84, 23,68, 23,14, 23,06, 22,16, 21,62.

Acetato de 2-(1S,4S,7S,13S,15aS,20R,20aS)-20-(terc-butilcarbamoil)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-13-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)icosahidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclooctadecina-7-il)terc-butilo(18)

[0089] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 18,1, 9,1 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,68 (s, 1H), 4,85 (dq, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,3 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 7H), 2,42 - 2,15 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m

, 1H), 1,87 - 1,55 (m, 8H), 1,46 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 187,07, 176,14, 174,46, 171,46, 171,04, 169,11, 166,93, 158,77, 156,39, 138,63, 133,66, 132,55, 124,65, 117,55, 105,24, 86,49, 82,64, 63,92, 63,84, 60,81, 57,07, 51,69, 51,31, 50,37, 49,56, 45,47, 43,51, 40,43, 37,55, 35,99, 30,28, 29,17, 28,83, 28,22, 26,11, 24,61, 19,49, 18,71, 18,19, 17,31, 12,69, -5,11, -5,44. MS (ESI) [MH]⁺ calcd. 1104,6, encontrado 1104,6

Carbamato de (4-((1S,4S,7S,10S,13S,15aS,20R,20aS)-13-((R)-1-(terc-butoxi)etil)-20-(terc-butylcarbamoil)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-10-(2-(metiltio)etil)-3,6,9,12,15-pentaoxoicosa-hidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclococadadecina-7-il)butil)terc-butilo (19)

[0090] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (d, J = 21,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,98 (d, J = 27,6 Hz, 1H), 4,84-4,67 (m, 1H) 4,60 (s, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,16-3,93 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 3H), 3,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,45-3,28 (m, 2H), 3,27 - 2,99 (m, 6H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,78 - 2,55 (m, 3H), 2,45 - 2,19 (m, 5H), 2,12 (s, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 3H), 1,89 (d, J = 4,7 Hz, 7H), 1,71 - 1,55 (m, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 21H), 1,36 (s, 13H), 1,31 - 1,26 (m, 12H), 1,06 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 0,93 - 0,82 (m, 14H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 182,99, 175,20, 171,94, 170,75, 170,37, 168,93, 156,44, 77,43, 75,69, 66,32, 64,35, 63,93, 61,77, 57,52, 56,58, 54,28, 42,68, 40,37, 31,21, 30,95, 30,08, 29,88, 29,36, 28,85, 28,66, 26,01, 24,92, 24,16, 18,91, 18,48, 17,89, 15,48, -5,25, -5,29. MS (ESI) [MH]⁺ Calcd. 983,6, encontrado 983,6

(1S,7S,10S,15aS,20R,20aS)-10-((1H-imidazol-5-il)metil)-7-(4-(terc-butoxi)benzil)-N-(terc-butil)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6,9,12,15-pentaoxoicosa-hidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclooctadecina-20-carboxamida (20)

[0091] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,92 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,39-7,27 (m, 11H), 7,17-7,02 (m, 11H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,48 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,18 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H) 3,91 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 11,3,4,4 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,32-2,99 (m, 8H), 2,83 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,41 - 1,95 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,61 (s, 12H), 1,41 (s, 10H), 1,35 - 1,24 (m, 20H), 0,72 (s, 1H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 184,31, 175,20, 172,61, 170,67, 169,47, 168,12, 154,53, 142,31, 138,19, 136,81, 131,91, 129,97, 129,85, 128,43, 128,37, 120,09, 77,43, 63,49, 62,17, 61,55, 57,84, 54,97, 52,19, 51,15, 48,67, 43,36, 42,53, 41,75, 36,36, 31,84, 30,99, 29,92, 29,88, 29,44, 29,05, 28,67, 26,07, 24,49, 19,80, 18,56, -5,19. MS (ESI) $[\text{MH}]^+$ calcd. 866,5, encontrado 866,5

(1S,4S,7S,13S,15aS,20R,20aS)-13-benzil-N-(terc-butil)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-7-(2-oxo-2-(tritylamino)etil)icosahidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclooctadecina-20-carboxamida (21)

[0092] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,34 -

7,11 (m, 23H), 6,79 (s, 1H), 4,92 - 4,72 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 16,3, 8,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,7 Hz, 3,82 (dd, J = 14,2, 7,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,48-3,24 (m, 3H), 3,09 (dd, J = 13,8, 8,9 Hz, 1H), 2,96-2,68 (m, 6H), 2,59 (dd, J = 15,8, 3,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H) 1,62 (s, 5H), 1,52 - 1,17 (m, 18H), 0,94 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,13 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 184,06, 175,64, 173,93, 171,01, 170,49, 169,15, 167,20, 144,28, 136,98, 129,61, 128,81, 128,49, 128,30, 127,48, 126,75, 77,55, 77,23, 76,91, 71,17, 63,63, 60,72, 57,12, 52,96, 51,54, 50,58, 49,71, 49,27, 45,35, 44,53, 37,27, 36,80, 33,93, 30,22, 29,24, 26,24, 24,32, 18,78, 17,89, 0,22, -5,11, -5,34. MS (ESI) [MH]⁺ calcd. 1027,5, encontrado 1027,6

(4S,10S,15aS,20R,20aS)-4-benzil-N-(terc-butil)-10-isobutil-3,6,9,12,15-pentaoxoicosa-hidroazirino[1,2-a]pirrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]hexaazaciclococadadecina-20-carboxamida (22)

[0093] ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,33 (bs, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H) 7,21 (m, 5H), 6,04 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 8,1 Hz, 5,0 Hz, 1H), 3,80 (bs, 1H), 2,48 (dd, J = 3,6 Hz, 1,8 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 7H), 1,48 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,20 (m, 9H) 1,07 (m, 2H), 0,81 (m, 6H) ppm. MS (ESI) [MH]⁺ calcd. 626,8, encontrado 626,3 e 313,7 para [M+2H]²⁺/2

7 mmc conjugado 22 (23)

[0094] Fez-se reagir o péptido cíclico **22** como um material em bruto para produzir o péptido conjugado **23**. (ver página 39) ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,2

Hz, 1H), 8,32 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,42-7,08 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,47-4,15 (m, 3H), 3,73 (dd, J = 20,5, 14,1 Hz, 3H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 20,9, 13,0 Hz, 2H), 2,98-2,64 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,91 (ddd, J = 22,9, 13,4, 6,6 Hz, 2H), 1,79-1,40 (m, 5H), 1,30-1,15 (m, 9H), 0,93 - 0,74 (m, 6H). MS (ESI) [MH]⁺ calcd. 818,4, encontrado 818,3

Ciclização mediada por HATU

[0095] Vantajosamente, a reação de ciclização pode ser realizada pelo menos a uma concentração de 0,002 M do aminoácido/péptido de partida. De preferência, a concentração é realizada entre 0,002M a 0,2M.

[0096] Em outra forma de realização, o processo é realizado a uma concentração de pelo menos 0,1 M do aminoácido/péptido de partida. Noutra forma de realização, o processo é realizado a uma concentração de cerca de 0,2 M do aminoácido/péptido de partida.

[0097] Tradicionalmente, as macrociclizações anteriores não podem ser realizadas a estas concentrações elevadas. Isso foi demonstrado usando uma comparação direta com o processo HATU que falha na medida em que os principais produtos observados são derivados da oligomerização e polimerização.

[0098] A ciclização mediada pelo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio ("HATU") de Pro-Gly-Gly-Gly foi comparado com o método de ciclização

de aminoaldeído/isocianeto a 0,2 M. Após a conclusão, as misturas reacionais em bruto foram analisadas utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa de ionização por eletrospray ("LC-MS(ESI)") para avaliar o nível de seletividade para o péptido cíclico desejado.

[0099] A análise de espectrometria de massa ("MS") da reação de HATU revelou que a ciclodimerização predominou a 0,2M (Figura 28). Os principais picos em $m/z = 537,2$ e $559,2$ correspondem ao produto do ciclodímero, e ao seu quelato de sódio, respetivamente, enquanto que apenas foram detetadas quantidades de traço do péptido cíclico desejado em $m/z = 269$. O ciclotrímero ($m/z = 805$) também foi detetado. A mistura reacional em bruto também continha vários outros subprodutos não identificados.

[0100] Os resultados da análise de pico de MS encontraram 6 componentes.

Componente 1: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 27,4.

Os iões superiores são 655 566 923

Componente 2: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 28,4.

Os iões superiores são 982 744 714

Componente 3: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 29,9.

Os iões superiores são 235 848 538

Componente 4: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 30,9.

Os iões superiores são 559 827 560

Componente 5: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 31,9.

Os iões superiores são 752 931

Componente 6: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 32,7.

Os iões superiores são 537 295 446

[0101] A análise de LC-MS (ESI) em bruto para a ciclização mediada por isocianetos/aminoaldeídos revelou um alto nível

de seletividade para o péptido cíclico desejado ($m/z = 479$) a 0,2M (Figura 29). Nenhum pico de traço foi detetado para qualquer dímero ou para subprodutos triméricos. Apenas os picos de fragmentação característica e o Pro-Gly-Gly-Gly residual permaneceram na mistura reacional.

[0102] Os resultados da análise de pico de MS encontraram 2 componentes.

Componente 1: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 29,7.

Os iões superiores são 287 212 383 (Pro-Gly-Gly-Gly)

Componente 2: Pico no Varrimento (Peak at Scan) 30,9.

Os iões superiores são 479 396 240 (péptido cíclico)

Exemplo 2

Métodos e Materiais

[0103]

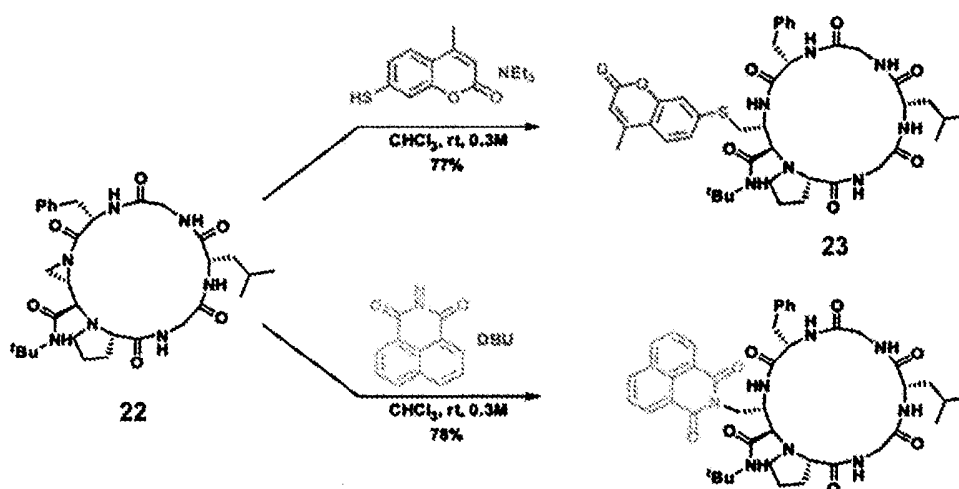
Método A: a abertura do anel do péptido cíclico que contém aziridina é realizada utilizando um tiol aromático como nucleófilo (Método A). Num frasco de tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética adicionou-se péptido cíclico que contém aziridina (0,06 mmol) e tiol aromático (0,066 mmol) a 0,2 ml de CHCl_3 desgaseificado. foi então adicionado NEt_3 (0,06 mmol) à solução e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3-4 horas. A reação foi então diluída com CH_2Cl_2 e lavada duas vezes com NH_4Cl aquoso saturado (3 ml) seguido de uma lavagem com salmoura (3 ml). A camada orgânica foi subsequentemente seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos em bruto abertos no anel eram de alta pureza, mas amostras analiticamente puras foram

obtidas após a purificação por cromatografia flash em coluna (5% de MeOH em EtOAc).

Método B: a abertura do anel do péptido cíclico que contém aziridina é realizada utilizando um tiol ou imida alifática como nucleófilo (Método B). Num frasco de tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética adicionou-se péptido cíclico que contém aziridina (0,06 mmol) e tiol ou imida alifáticos (0,066 mmol) a 0,2 ml de CHCl_3 desgaseificado. Adicionou-se, então, DBU (0,06 mmol) à solução e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 - 4 horas. A reação foi depois diluída com CH_2Cl_2 e lavada duas vezes com NH_4Cl aquoso saturado (3ml) seguida por uma lavagem com salmoura (3 ml). A camada orgânica foi subsequentemente seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos em bruto abertos no anel eram de alta pureza, mas amostras analiticamente puras foram obtidas após a purificação por cromatografia flash em coluna (5% de MeOH em EtOAc).

Resultados

[0104] As cadeias laterais incluindo, mas não se limitando a, substituintes fluorescentes foram anexadas aos produtos de macrociclicização (Esquema 3).



Esquema 3. Etapa tardia, ligação a local específico de marcadores (tags) fluorescentes a um péptido cíclico.

[0105] A incorporação de um anel de aziridina ativado na estrutura de um péptido cíclico fornece um ponto útil para a conjugação de várias cadeias laterais através da abertura do anel nucleofílico, uma metodologia bem desenvolvida que foi demonstrada usando biomoléculas nucleofílicas que variam de hidratos de carbono a biotina e derivados de farnesilo.¹⁴ Como exemplo, a estratégia de conjugação de péptidos cíclicos pode ser demonstrada através da abertura do anel nucleofílico de uma porção de aziridina com o marcador fluorescente 7-mercapto-4-metil-cumarina amplamente utilizado (7 mmc) (Esquema 3). Noutro aspeto, uma etapa tardia da síntese de um resíduo de tioéster por abertura do anel do péptido cíclico com a solução de ácido tiobenzóico comercialmente disponível também pode ser usada. A reação prosseguiu suavemente, originando o produto de anel aberto com 98% de rendimento. A incorporação da funcionalidade do tioéster na etapa tardia evita os passos tipicamente necessários para a sua proteção contra a oxidação e os reagentes eletrofílicos. Podem ser colocadas muitas outras cadeias laterais de aminoácidos, tanto naturais como não naturais, por protocolos semelhantes de abertura de anel, abrindo portas para otimização conformacional de péptidos cíclicos em fase

[0106] Em outro aspeto, os péptidos cíclicos equipados com anéis de aziridina são submetidos à abertura do anel (Figura 30). Ao longo desse processo, uma cadeia lateral de interesse pode ser anexada à estrutura do péptido cíclico numa etapa tardia da síntese. As reações de abertura do anel foram realizadas usando um sistema base/nucleófilo apropriado que foi selecionado com base no pK_a . As reações preferidas envolveram o emprego de um par de bases/nucleófilos com $\Delta pK_a = PK_a [NR_3H^+] - pK_a [Nucleófilo] \approx -1$ (Figura 31).

Exemplo 3

Resultados

CC(C)(C)NC(=O)[C@H]1NC(=O)[C@@H](C2=CC=CC=C2)[C@H](C3=CC=CC=C3)[C@@H]1C4=CC=CC=C4

Tabela 4. Dados do cristal e refinamento da estrutura para k07227.

Código de identificação	k07227
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₃₈ N ₃ O ₃ Si
Peso da Fórmula	445,67
Temperatura	150 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínica
Grupo espacial	P 21
Dimensões da célula unitária	a = 14,590 (2) Å α = 90 °. B = 12,326 (2) Å P = 94,718 (7) °. C = 15,088 (2) Å γ = 90 °.
Volume	2704,2 (7) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,097 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,115 mm ⁻¹
F (000)	968
Tamanho do cristal	0,32 x 0,10 x 0,08 mm ³
Theta para recolha de dados	2.62 a 23.05 °.
Intervalo do índice	-15 <= h <= 15, -13 <= k <= 12, -15 <= l <= 16
Reflexões recolhidas	10115
Reflexões independentes	3828 [R (int) = 0,1359]
Completamento para theta = 23,05 °	95,9%
Correção de absorção	semiempírica a partir de equivalentes
Max. E min. Transmissão	1,000 e 0,770
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz total em F ²
Dados/restrições/parâmetros	3828/1/559
Adequação do ajuste em F ²	1.044
Índices R finais [I > 2sigma (I)]	R1 = 0,0982, wR2 = 0,2560
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1715, wR2 = 0,3055
Maior diferença pico e lacuna	0,492 e -0,316 e.Å ⁻³

Tabela 5. Coordenadas atômicas (x 10⁴) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico (Å² x 10³) para k07227. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Si(1A)	7245(3)	4768(4)	8396(3)	68(1)
O(1A)	3310(7)	4696(12)	6317(8)	94(4)
O(2A)	4778(6)	4429(8)	4729(7)	62(3)

O(3A)	4070(7)	3807(11)	8551(7)	82(3)
O(4A)	6881(6)	4731(9)	7332(6)	64(3)
N(1A)	5222(7)	4298(9)	6198(7)	53(3)
N(2A)	2735(8)	3545(12)	7673(8)	74(4)
C(1A)	4577(10)	4187(12)	5473(9)	56(4)
C(2A)	3624(9)	3854(14)	5700(9)	61(4)
C(3A)	3884(8)	4758(14)	7161(9)	61(4)
C(4A)	4916(9)	4610(11)	7073(9)	57(4)
C(5A)	5474(9)	5392(12)	6570(9)	55(4)
C(6A)	6464(10)	5591(15)	6823(10)	72(5)
C(7A)	7044(16)	3423(18)	8820(12)	118(8)
C(8A)	6568(12)	5820(20)	9009(13)	105(6)
C(9A)	8501(12)	5097(14)	8489(14)	86(6)
C(10A)	8607(13)	6160(30)	8022(19)	150(11)
C(11A)	9045(13)	4350(30)	8043(17)	169(14)
C(12A)	8846(14)	5210(20)	9454(15)	133(9)
C(13A)	3590(10)	3973(17)	7871(11)	76(5)
C(14A)	2268(10)	2780(16)	8263(10)	74(5)
C(15A)	2819(13)	1767(18)	8419(13)	103(6)
C(16A)	2093(11)	3415(16)	9107(10)	86(5)
C(17A)	1325(12)	2540(20)	7748(12)	110(7)
C(18A)	2957(9)	3707(15)	4897(9)	66(4)
	x	y	z	U(eq)
C(19A)	2151(10)	3006(18)	5091(10)	77(5)
C(20A)	2294(13)	1877(19)	5232(12)	90(5)
C(21A)	1548(17)	1230(20)	5361(14)	112(7)
C(22A)	725(19)	1640(30)	5502(16)	128(9)
C(23A)	525(13)	2770(30)	5385(13)	116(9)
C(24A)	1270(12)	3480(20)	5217(11)	101(7)
Si(1B)	8204(3)	2344(4)	2871(3)	68(1)
O(1B)	6478(7)	2195(11)	6755(7)	86(3)
O(2B)	4724(6)	1912(7)	5174(6)	53(2)
O(3B)	8659(6)	1106(10)	6205(7)	75(3)
O(4B)	7241(6)	2259(8)	3360(6)	66(3)

N(1B)	6249(7)	1815(8)	4890(7)	48(3)
N(2B)	7884(8)	963(11)	7449(9)	69(3)
C(1B)	5494(10)	1740(12)	5431(9)	55(4)
C(2B)	5816(9)	1389(12)	6398(9)	53(3)
C(3B)	7344(9)	2232(14)	6288(8)	59(4)
C(4B)	7165(9)	2098(12)	5256(9)	60(4)
C(5B)	6589(10)	2897(14)	4693(11)	70(4)
C(6B)	6790(11)	3147(14)	3790(11)	74(5)
C(7B)	8766(12)	968(16)	3042(13)	97(6)
C(8B)	8926(11)	3466(19)	3390(11)	98(6)
C(9B)	7893(10)	2620(14)	1666(10)	71(5)
C(10B)	7510(13)	3777(14)	1548(11)	85(5)
C(11B)	7165(14)	1807(19)	1279(12)	103(6)
C(12B)	8748(12)	2536(19)	1143(11)	100(6)
C(13B)	8015(10)	1332(15)	6630(11)	69(4)
C(14B)	8453(10)	163(13)	7952(11)	66(4)
C(15B)	8439(13)	-842(17)	7445(15)	111(7)
C(16B)	9438(11)	564(17)	8135(13)	97(6)
C(17B)	8040(11)	0(20)	8825(11)	103(7)
C(18B)	5021(9)	1225(13)	6976(9)	61(4)
C(19B)	5242(8)	526(15)	7787(10)	65(5)
C(20B)	5337(10)	-610(14)	7633(11)	65(4)
	x	y	z	U(eq)
C(21B)	5477(11)	-1260(20)	8343(13)	101(7)
C(22B)	5524(12)	-940(20)	9202(18)	105(7)
C(23B)	5439(11)	130(30)	9374(13)	100(7)
C(24B)	5292(10)	878(19)	8643(11)	86(6)

Tabela 6. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para k07227.

Si(1A)-O(4A)	1,649(10)
Si(1A)-C(7A)	1,81(2)
Si(1A)-C(9A)	1,871(18)
Si(1A)-C(8A)	1,91(2)
O(1A)-C(3A)	1,468(17)

O(1A)–C(2A)	1,491(18)
O(2A)–C(1A)	1,221(15)
O(3A)–C(13A)	1,211(17)
O(4A)–C(6A)	1,418(18)
N(1A)–C(1A)	1,390(17)
N(1A)–C(4A)	1,479(16)
N(1A)–C(5A)	1,494(18)
N(2A)–C(13A)	1,36(2)
N(2A)–C(14A)	1,50(2)
C(1A)–C(2A)	1,52(2)
C(2A)–C(18A)	1,502(19)
C(3A)–C(13A)	1,53(2)
C(3A)–C(4A)	1,533(18)
C(4A)–C(5A)	1,507(19)
C(5A)–C(6A)	1,48(2)
C(9A)–C(11A)	1,42(3)
C(9A)–C(10A)	1,50(3)
C(9A)–C(12A)	1,51(3)
C(14A)–C(15A)	1,49(3)
C(14A)–C(16A)	1,53(2)
C(14A)–C(17A)	1,55(2)
C(18A)–C(19A)	1,51(2)
C(19A)–C(20A)	1,42(3)
C(19A)–C(24A)	1,44(2)
C(20A)–C(21A)	1,38(3)
C(21A)–C(22A)	1,34(3)
C(22A)–C(23A)	1,44(4)
C(23A)–C(24A)	1,44(3)
Si(1B)–O(4B)	1,643(9)
Si(1B)–C(9B)	1,868(16)
Si(1B)–C(8B)	1,871(19)
Si(1B)–C(7B)	1,893(18)
O(1B)–C(2B)	1,457(18)
O(1B)–C(3B)	1,496(16)

O(2B)–C(1B)	1,177(15)
O(3B)–C(13B)	1,214(16)
O(4B)–C(6B)	1,457(18)
N(1B)–C(1B)	1,428(17)
N(1B)–C(4B)	1,446(17)
N(1B)–C(5B)	1,461(19)
N(2B)–C(13B)	1,344(19)
N(2B)–C(14B)	1,461(19)
C(1B)–C(2B)	1,56(2)
C(2B)–C(18B)	1,522(18)
C(3B)–C(13B)	1,54(2)
C(3B)–C(4B)	1,567(18)
C(4B)–C(5B)	1,51(2)
C(5B)–C(6B)	1,45(2)
C(9B)–C(12B)	1,53(2)
C(9B)–C(10B)	1,54(2)
C(9B)–C(11B)	1,54(2)
C(14B)–C(15B)	1,45(3)
C(14B)–C(17B)	1,51(2)
C(14B)–C(16B)	1,52(2)
C(18B)–C(19B)	1,51(2)
C(19B)–C(24B)	1,36(2)
C(19B)–C(20B)	1,43(2)
C(20B)–C(21B)	1,34(2)
C(21B)–C(22B)	1,35(3)
C(22B)–C(23B)	1,35(3)
C(23B)–C(24B)	1,44(3)
O(4A)–Si(1A)–C(7A)	105,7(8)
O(4A)–Si(1A)–C(9A)	108,3(7)
C(7A)–Si(1A)–C(9A)	111,0(9)
O(4A)–Si(1A)–C(8A)	110,6(8)
C(7A)–Si(1A)–C(8A)	110,1(10)
C(9A)–Si(1A)–C(8A)	111,0(9)
C(3A)–O(1A)–C(2A)	113,3(11)

C(6A)-O(4A)-Si(1A)	126,6(10)
C(1A)-N(1A)-C(4A)	119,6(10)
C(1A)-N(1A)-C(5A)	121,0(11)
C(4A)-N(1A)-C(5A)	60,9(8)
C(13A)-N(2A)-C(14A)	124,4(13)
O(2A)-C(1A)-N(1A)	120,1(13)
O(2A)-C(1A)-C(2A)	124,6(12)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	115,0(11)
O(1A)-C(2A)-C(18A)	112,0(12)
O(1A)-C(2A)-C(1A)	106,7(12)
C(18A)-C(2A)-C(1A)	113,3(11)
O(1A)-C(3A)-C(13A)	113,7(13)
O(1A)-C(3A)-C(4A)	114,4(11)
C(13A)-C(3A)-C(4A)	108,6(12)
N(1A)-C(4A)-C(5A)	60,0(8)
N(1A)-C(4A)-C(3A)	118,7(11)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	122,9(12)
C(6A)-C(5A)-N(1A)	116,8(12)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	122,1(12)
N(1A)-C(5A)-C(4A)	59,1(8)
O(4A)-C(6A)-C(5A)	112,4(12)
C(11A)-C(9A)-C(10A)	105(2)
C(11A)-C(9A)-C(12A)	111,3(18)
C(10A)-C(9A)-C(12A)	109(2)
C(11A)-C(9A)-Si(1A)	113,9(16)
C(10A)-C(9A)-Si(1A)	107,0(12)
C(12A)-C(9A)-Si(1A)	109,9(13)
O(3A)-C(13A)-N(2A)	125,1(16)
O(3A)-C(13A)-C(3A)	121,6(14)
N(2A)-C(13A)-C(3A)	113,2(14)
C(15A)-C(14A)-N(2A)	110,8(13)
C(15A)-C(14A)-C(16A)	114,8(16)
N(2A)-C(14A)-C(16A)	106,7(15)
C(15A)-C(14A)-C(17A)	111,4(17)

N(2A)-C(14A)-C(17A)	104,4(13)
C(16A)-C(14A)-C(17A)	108,1(14)
C(2A)-C(18A)-C(19A)	112,2(12)
C(20A)-C(19A)-C(24A)	120,2(19)
C(20A)-C(19A)-C(18A)	118,9(16)
C(24A)-C(19A)-C(18A)	121(2)
C(21A)-C(20A)-C(19A)	119(2)
C(22A)-C(21A)-C(20A)	122(3)
C(21A)-C(22A)-C(23A)	122(3)
C(22A)-C(23A)-C(24A)	118(2)
C(23A)-C(24A)-C(19A)	118(2)
O(4B)-Si(1B)-C(9B)	107,5(6)
O(4B)-Si(1B)-C(8B)	109,4(7)
C(9B)-Si(1B)-C(8B)	110,9(8)
O(4B)-Si(1B)-C(7B)	105,0(7)
C(9B)-Si(1B)-C(7B)	111,3(9)
C(8B)-Si(1B)-C(7B)	112,5(9)
C(2B)-O(1B)-C(3B)	114,0(11)
C(6B)-O(4B)-Si(1B)	125,9(10)
C(1B)-N(1B)-C(4B)	122,0(11)
C(1B)-N(1B)-C(5B)	117,7(11)
C(4B)-N(1B)-C(5B)	62,6(9)
C(13B)-N(2B)-C(14B)	126,0(13)
O(2B)-C(1B)-N(1B)	124,1(13)
O(2B)-C(1B)-C(2B)	124,4(12)
N(1B)-C(1B)-C(2B)	111,4(11)
O(1B)-C(2B)-C(18B)	113,1(11)
O(1B)-C(2B)-C(1B)	107,3(11)
C(18B)-C(2B)-C(1B)	112,9(11)
O(1B)-C(3B)-C(13B)	111,0(12)
O(1B)-C(3B)-C(4B)	112,7(10)
C(13B)-C(3B)-C(4B)	107,8(12)
N(1B)-C(4B)-C(5B)	59,2(8)
N(1B)-C(4B)-C(3B)	118,6(10)

C(5B)-C(4B)-C(3B)	122,0(13)
C(6B)-C(5B)-N(1B)	118,9(14)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	121,4(13)
N(1B)-C(5B)-C(4B)	58,2(9)
C(5B)-C(6B)-O(4B)	113,1(13)
C(12B)-C(9B)-C(10B)	107,8(14)
C(12B)-C(9B)-C(11B)	109,0(15)
C(10B)-C(9B)-C(11B)	109,1(14)
C(12B)-C(9B)-Si(1B)	110,2(11)
C(10B)-C(9B)-Si(1B)	109,8(12)
C(11B)-C(9B)-Si(1B)	110,8(12)
O(3B)-C(13B)-N(2B)	125,6(15)
O(3B)-C(13B)-C(3B)	119,1(14)
N(2B)-C(13B)-C(3B)	114,7(13)
C(15B)-C(14B)-N(2B)	108,6(13)
C(15B)-C(14B)-C(17B)	110,9(16)
N(2B)-C(14B)-C(17B)	107,0(13)
C(15B)-C(14B)-C(16B)	110,2(15)
N(2B)-C(14B)-C(16B)	111,3(13)
C(17B)-C(14B)-C(16B)	108,9(15)
C(19B)-C(18B)-C(2B)	114,7(11)
C(24B)-C(19B)-C(20B)	118,0(16)
C(24B)-C(19B)-C(18B)	125,4(18)
C(20B)-C(19B)-C(18B)	116,5(14)
C(21B)-C(20B)-C(19B)	117,9(18)
C(20B)-C(21B)-C(22B)	125(3)
C(23B)-C(22B)-C(21B)	119(2)
C(22B)-C(23B)-C(24B)	119(2)
C(19B)-C(24B)-C(23B)	121(2)

Tabela 7. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para k07227. O expoente do fator de deslocamento anisotrópico assume a forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
----------	----------	----------	----------	----------	----------

Si (1A)	59 (2)	75 (3)	67 (3)	-5 (2)	-2 (2)	-7 (2)
O (1A)	67 (6)	116 (10)	101 (8)	-29 (8)	23 (6)	-1 (7)
O (2A)	66 (6)	55 (6)	64 (7)	-6 (5)	11 (5)	0 (5)
O (3A)	61 (6)	118 (10)	66 (7)	14 (7)	8 (5)	-7 (6)
O (4A)	55 (5)	64 (6)	76 (6)	5 (6)	11 (4)	-3 (5)
N (1A)	54 (7)	54 (7)	54 (7)	-6 (6)	19 (6)	1 (6)
N (2A)	51 (7)	99 (11)	74 (8)	17 (8)	12 (6)	6 (7)
C (1A)	77 (10)	49 (9)	40 (8)	1 (7)	-2 (7)	3 (7)
C (2A)	60 (9)	70 (10)	52 (8)	-9 (8)	3 (7)	6 (8)
C (3A)	44 (7)	70 (10)	70 (9)	-7 (9)	5 (6)	7 (7)
C (4A)	61 (8)	46 (9)	65 (9)	9 (7)	7 (7)	0 (7)
C (5A)	51 (8)	48 (9)	64 (9)	4 (7)	4 (7)	4 (7)
C (6A)	62 (10)	86 (13)	69 (10)	20 (10)	18 (8)	-7 (9)
C (7A)	170 (20)	110 (17)	71 (12)	20 (12)	-25 (12)	-17 (16)
C (8A)	83 (12)	124 (18)	109 (14)	-12 (13)	23 (10)	3 (12)
C (9A)	69 (10)	59 (11)	130 (16)	44 (11)	17 (11)	11 (9)
C (10A)	47 (11)	180 (30)	220 (30)	30 (20)	-10 (13)	-16 (14)
C (11A)	61 (13)	300 (50)	140 (20)	-60 (20)	-2 (13)	13 (19)
C (12A)	101 (14)	170 (20)	122 (17)	57 (17)	-40 (13)	-18 (15)
C (13A)	49 (9)	122 (15)	59 (9)	-5 (10)	12 (8)	-2 (10)
C (14A)	58 (9)	101 (14)	64 (10)	15 (9)	17 (7)	-2 (9)
C (15A)	95 (14)	103 (16)	113 (15)	37 (13)	27 (11)	15 (12)
C (16A)	85 (11)	105 (15)	68 (11)	-27 (10)	17 (8)	-17 (10)
C (17A)	82 (12)	150 (20)	95 (13)	10 (14)	15 (10)	-60 (13)
C (18A)	63 (9)	86 (12)	51 (8)	3 (8)	8 (7)	-16 (9)
C (19A)	59 (10)	122 (18)	49 (9)	5 (10)	-2 (7)	2 (10)
C (20A)	97 (13)	92 (15)	85 (12)	4 (11)	31 (10)	-19 (12)
	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C (21A)	118 (18)	121 (19)	100 (15)	8 (13)	21 (13)	-48 (16)
C (22A)	95 (19)	190 (30)	102 (17)	11 (19)	0 (13)	-26 (19)
C (23A)	50 (11)	210 (30)	86 (14)	9 (17)	1 (9)	1 (16)
C (24A)	63 (12)	170 (20)	68 (11)	-7 (13)	-7 (8)	0 (13)
Si (1B)	60 (3)	75 (3)	70 (3)	8 (3)	13 (2)	2 (2)
O (1B)	71 (7)	106 (9)	83 (7)	14 (7)	14 (5)	3 (7)
O (2B)	51 (6)	44 (5)	65 (6)	-3 (5)	3 (4)	3 (4)
O (3B)	52 (6)	99 (9)	75 (7)	4 (6)	9 (5)	9 (6)
O (4B)	69 (6)	60 (6)	71 (6)	11 (6)	24 (5)	5 (5)
N (1B)	60 (7)	36 (6)	49 (6)	-1 (5)	6 (5)	13 (5)
N (2B)	50 (7)	75 (9)	84 (9)	10 (8)	13 (6)	3 (7)
C (1B)	57 (10)	48 (9)	61 (9)	-17 (7)	6 (7)	-4 (7)
C (2B)	45 (8)	50 (9)	65 (9)	-11 (7)	4 (6)	0 (7)

C(3B)	51(8)	72(10)	54(8)	-1(8)	3(6)	5(8)
C(4B)	47(8)	62(10)	73(9)	25(8)	17(7)	8(7)
C(5B)	59(9)	65(11)	86(12)	6(9)	8(8)	-9(8)
C(6B)	82(11)	66(11)	77(11)	15(9)	21(8)	17(9)
C(7B)	84(12)	87(14)	123(15)	34(12)	28(10)	36(11)
C(8B)	64(10)	147(19)	84(12)	-19(13)	10(8)	-22(11)
C(9B)	56(9)	78(13)	82(11)	10(9)	14(8)	-12(8)
C(10B)	113(13)	64(11)	77(11)	23(10)	11(9)	-7(10)
C(11B)	121(16)	104(16)	84(12)	-14(12)	11(11)	-22(13)
C(12B)	97(13)	117(17)	89(12)	32(13)	36(10)	13(12)
C(13B)	48(9)	85(12)	75(11)	-3(10)	18(8)	-9(8)
C(14B)	66(10)	50(10)	81(11)	11(9)	3(8)	0(8)
C(15B)	88(13)	88(17)	152(19)	37(15)	-11(12)	29(11)
C(16B)	62(10)	112(17)	116(15)	14(13)	-1(10)	-1(10)
C(17B)	80(11)	150(20)	74(11)	55(13)	12(9)	23(12)
C(18B)	48(8)	73(11)	61(9)	-5(8)	7(6)	6(7)
C(19B)	34(7)	105(15)	56(10)	14(10)	8(6)	-16(8)
C(20B)	67(10)	64(11)	64(10)	11(9)	3(7)	1(8)
C(21B)	76(12)	150(20)	74(13)	14(16)	6(10)	-11(12)
C(22B)	67(12)	120(20)	120(20)	35(17)	13(11)	-20(13)
C(23B)	60(11)	180(30)	64(12)	9(16)	10(8)	-26(14)
C(24B)	59(10)	138(17)	63(11)	-3(12)	14(8)	-8(10)

Tabela 8. Coordenadas do hidrogénio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para k07227.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	2439	3731	7164	89
H(2AB)	3677	3148	6028	73
H(3AA)	3805	5507	7399	73
H(4AA)	5261	4254	7594	69
H(5AA)	5126	6016	6284	66
H(6AA)	6788	5688	6277	86
H(6AB)	6530	6272	7171	86
H(7AA)	7391	2890	8499	177
H(7AB)	6386	3254	8734	177

H(7AC)	7246	3395	9455	177
H(8AA)	5915	5621	8958	157
H(8AB)	6644	6535	8745	157
H(8AC)	6797	5834	9638	157
H(10A)	9261	6348	8041	225
H(10B)	8274	6725	8319	225
H(10C)	8356	6093	7402	225
H(11A)	9691	4578	8109	254
H(11B)	8832	4327	7410	254
H(11C)	8989	3625	8301	254
H(12A)	9506	5375	9499	199
H(12B)	8742	4534	9768	199
H(12C)	8516	5804	9723	199
H(15A)	3407	1942	8750	154
H(15B)	2933	1440	7847	154
H(15C)	2478	1254	8764	154
H(16A)	2680	3561	9449	128
H(16B)	1699	2986	9469	128
H(16C)	1788	4103	8942	128
H(17A)	1421	2134	7206	166
H(17B)	1014	3229	7588	166
H(17C)	944	2115	8123	166
H(18A)	3279	3371	4415	80
	x	y	z	U(eq)
H(18B)	2729	4426	4688	80
H(20A)	2894	1576	5238	108
H(21A)	1622	461	5349	135
H(22A)	261	1165	5684	154
H(23A)	-81	3040	5417	140
H(24A)	1185	4248	5190	122
H(2B)	7412	1227	7705	83
H(2BB)	6146	681	6365	64
H(3BA)	7647	2950	6413	71
H(4BA)	7677	1752	4955	72

H(5BA)	6321	3505	5026	84
H(6BA)	7190	3796	3799	89
H(6BB)	6209	3326	3435	89
H(7BA)	8930	851	3678	146
H(7BB)	9322	938	2721	146
H(7BC)	8336	402	2817	146
H(8BA)	8613	4161	3276	147
H(8BB)	9522	3478	3134	147
H(8BC)	9023	3346	4033	147
H(10D)	7339	3913	916	127
H(10E)	7981	4300	1769	127
H(10F)	6967	3855	1883	127
H(11D)	7007	1971	649	154
H(11E)	6613	1863	1604	154
H(11F)	7412	1069	1336	154
H(12D)	8576	2679	512	149
H(12E)	9009	1805	1211	149
H(12F)	9206	3070	1372	149
H(15D)	8712	-718	6882	166
H(15E)	7802	-1087	7323	166
H(15F)	8792	-1398	7788	166
H(16D)	9719	649	7571	146
H(16E)	9792	36	8509	146
	x	y	z	U(eq)
H(16F)	9437	1264	8442	146
H(17D)	7413	-280	8715	154
H(17E)	8026	694	9140	154
H(17F)	8414	-521	9189	154
H(18C)	4814	1945	7173	73
H(18D)	4502	892	6609	73
H(20B)	5304	-894	7046	78
H(21B)	5548	-2016	8234	121
H(22B)	5615	-1446	9672	126
H(23B)	5475	386	9970	120

REFERÊNCIAS

[0110]

(1) Drahl, S. Chem. Eng. News 2009, 87, 31.

(2) a) Shao, Y.; Lu, W.; Kent, S. B. H. Tetrahedron. Lett. 1998, 39, 3911. b) Tam, J. P.; Lu, Y.-A.; Yu, Q. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4316. c) Bernal, F.; Tyler, A. F.; Korsmeyer, S. J.; Walensky, L.D.; Verdine, G. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2456. d) Home, W.S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9372. e) Blackwell, H. E.; Sadowsky, J. D.; Howard, R. J.; Sampson, J. N., Chao, J. A., Steinmetz, W. E.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. J. Org. Chem. 2001, 66, 5291. f) Kirshenbaum, K.; Arora, P. S. Nat. Chem. Bio. 2008, 4, 527. g) Hebach, C.; Kazmaier, U. Chem. Comm. 2003, 9, 596. h) Reid, R. C.; Kelso, M. J.; Scanlon, M. J.; Fairlie, D. P. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5673. i) Al-Obeidi, F.; de Castrucci, A. M. L.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J. J. Med. Chem. 1989, 32, 2555. j) Geyer, A.; Mueller, G.; Kessler, H. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 7735.

(3) Schmuck, C.; Wienand, W. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 452.

(4) A. F. Spatola and P. Romanovskis, in Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries; Jung, G., Ed.; VCH: Weinheim, 1996; p 328.

(5) H. C. Gilon, C. Mang, E. Lohof, A. Friedler, H. Kessler, in Synthesis of Peptides and Peptidomimetics; Goodman, M., Ed.; Thieme: Stuttgart, 2004; pp 461.

(6) Zimmer, S.; Hoffmann, E.; Jung, G.; Kessler, H. Liebigs. Ann. Chem. 1993, 497.

(7) Schmidt, U.; Langner, J. J. Pept. Res. 1997, 49, 67.

(8) a) Hili, R.; Yudin, A. K. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 16404. b) Baktharaman, S.; Hili, R.; Yudin, A. K. Aldrichimica Acta 2008, 41, 109. c) Hili, R.; Baktharam, S.; Yudin, A. K. Eur. J. Org. Chem. 2008, 5201. d) Hili, R.; Yudin, A. K. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4188. e) Yudin, A. K.; Hili, R. Chem. Eur. J. 2007, 13, 6538. f) Hili, R.; Yudin, A. K. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 14772.

(9) Roccatano, D., Colombo, G., Fioroni, M., Mark, A.E. Proc. Nat. Acad. Sci. 2002, 99, 12179.

(10) a) Domling, A.; Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 39, 3168. b) Dömling, A.; Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3169. c) Thompson, M. J.; Chen, B. J. Org. Chem. 2009, 74, 7084.

(11) Demharter, A.; Hörl, W.; Herdtweck, E.; Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 36, 173.

(12) For a recent example describing consecutive Ugi reactions to access glycine-based peptoid structures from formaldehyde, see: Vercillo, O. E., Andrade, C. K. Z., Wessjohann, L. A. Org. Lett. 2008, 10, 205.

(13) A. Failli, H. Immer, M. Götz, Can. J. Chem. 1979, 57, 3257.

(14) Galonic, D. P.; Ide, N. D.; van der Donk, W. A.; Gin, D. Y. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 7359.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. Não faz parte do documento de patente Europeia. Embora tenha sido tomado um grande cuidado na compilação das referências, não podem ser excluídos erros e omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Literatura não derivada de Patentes citada na descrição

- DRAHL, S. *Chem. Eng. News*, 2009, vol. 87, 31 [0110]
- SHAO, Y. ; LU, W. ; KENT, S. B. H. *Tetrahedron. Lett.*, 1998, vol. 39, 3911 [0110]
- TAM, J. P.; LU, Y.-A. ; YU, Q. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, vol. 121, 4316 [0110]
- KORSMEYER, S. J. ; WALENSKY, L.D. ; VERDINE, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, vol. 129, 2456 [0110]
- HOME, W.S. ; STOUT, C. D. ; GHADIRI, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, vol. 125, 9372 [0110]
- BLACKWELL, H. E. ; SADOWSKY, J. D. ; HOWARD, R. J. ; SAMPSON; J. N. ; CHAO; J. A. ; STEINMETZ, W. E. ; O'LEARY, D. J. ; GRUBBS, R. H. *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 5291 [0110]
- KIRSHENBAUM, K. ; ARORA, P. S. *Nat. Chem. Bio.*, 2008, vol. 4, 527 [0110]
- HEBACH, C. ; KAZMAIER, U. *Chem. Comm.*, 2003, vol. 9, 596 [0110]
- REID, R. C. ; KELSO, M. J. ; SCANLON, M. J. ; FAIRLIE, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, 5673 [0110]
- AL-OBEIDI, F. ; DE CASTRUCCI, A. M. L. ; HADLEY, M. E. ; HRUBY, V. J. *J. Med. Chem.*, 1989, vol. 32, 2555 [0110]

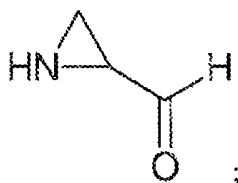
- GEYER, A. ; MUELLER, G. ; KESSLER, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, vol. 116, 7735 [0110]
- SCHMUCK, C. ; WIENAND, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, vol. 125, 452 [0110]
- A. F. SPATOLA ; P. ROMANOVSKIS. *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*. VCH, 1996, 328 [0110]
- H. C. GILON; C. MANG ; E. LOHOF ; A. FRIEDLER ; H. KESSLER. *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*. Thieme, 2004, 461 [0110]
- ZIMMER, S. ; HOFFMANN, E. ; JUNG, G. ; KESSLER, H. *Liebigs. Ann. Chem.*, 1993, 497 [0110]
- SCHMIDT, U. ; LANGNER, J. *J. Pept. Res.*, 1997, vol. 49, 67 [0110]
- HILI, R. ; YUDIN, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, vol. 131, 16404 [0110]
- BAKTHARAMAN, S. ; HILI, R. ; YUDIN, A. K. *Aldrichimica Acta*, 2008, vol. 41, 109 [0110]
- HILI, R. ; BAKTHARAM, S. ; YUDIN, A. K. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 5201 [0110]
- HILI, R. ; YUDIN, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, vol. 47, 4188 [0110]
- YUDIN, A. K. ; HILI, R. *Chem. Eur. J.*, 2007, vol. 13, 6538 [0110]
- HILI, R. ; YUDIN, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, vol. 128, 14772 [0110]
- ROCCATANO, D. ; COLOMBO, G. ; FIORONI, M. ; MARK, A.E. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2002, vol. 99, 12179 [0110]
- DOMLING, A. ; UGI, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, vol. 39, 3168 [0110]
- DÖMLING, A. ; UGI, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, vol. 39, 3169 [0110]
- THOMPSON, M. J. *Chem. B. J. Org. Chem.*, 2009, vol. 74, 7084 [0110]

- DEMHARTER, A. ; HÖRL, W. ; HERDTWECK, E. ; UGI, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, vol. 36, 173 [0110]
- VERCILLO, O. E. ; ANDRADE, C. K. Z. ; WESSJOHANN, L. A. *Org. Lett.*, 2008, vol. 10, 205 [0110]
- A. FAILLI ; H. IMMER ; M. GÖTZ. *Can. J. Chem.*, 1979, vol. 57, 3257 [0110]
- GALONIC, D. P. ; IDE, N. D. ; VAN DER DONK, W. A. ; GIN, D. Y. *J. Am. Chem. Chem.*, 2005, vol. 127, 7359

REIVINDICAÇÕES

1. Método para formar um péptido cíclico que compreende os passos de:

(i) fazer reagir um grupo de terminação de amina de um péptido ou aminoácido com um aldeído de aziridina com a seguinte estrutura:



e

(ii) fazer reagir a mistura do passo (i) com um isocianeto.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o aldeído de aziridina é um bisulfureto de aldeído de aziridina.

3. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que o isocianeto é isocianeto de butilo terciário.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o método é um processo de um só passo.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que as reações ocorrem sob condições estequiométricas.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a reação é realizada com um aminoácido em água.

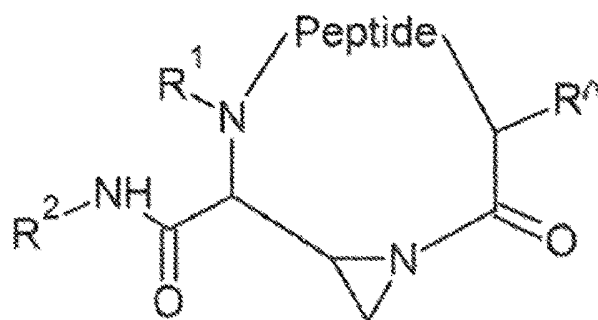
7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende ainda o passo de: (iii) fazer reagir a mistura do passo (ii) para abrir o anel de aziridina.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a mistura do passo (ii) é feita reagir para um tioéster.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o ácido tiol é ácido tiobenzóico.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende ainda o passo de incorporar marcadores fluorescentes no péptido cíclico por abertura do anel nucleofílico da porção de aziridina.

11. Composto de acordo com a seguinte fórmula geral:

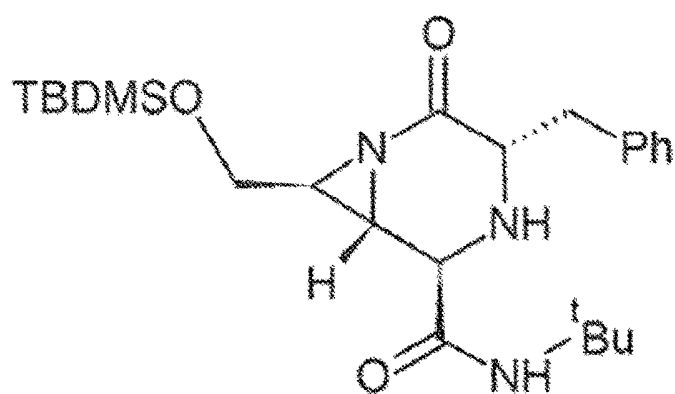


em que,

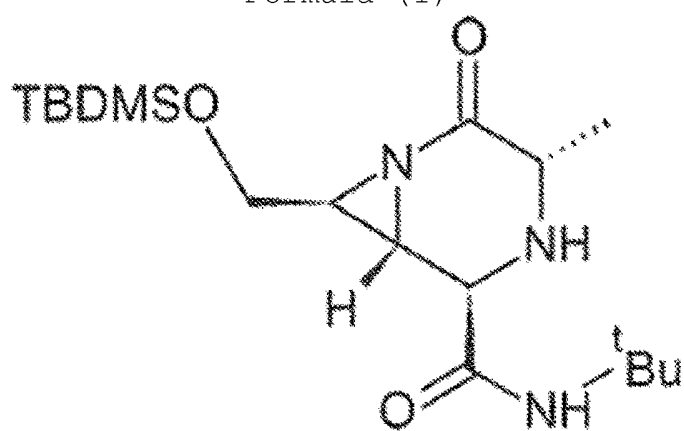
R^1 e R^n são cada um independentemente selecionados entre o grupo de aminoácido de cadeia lateral e R^2 é um grupo alquilo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R^2 é um grupo butilo terciário.

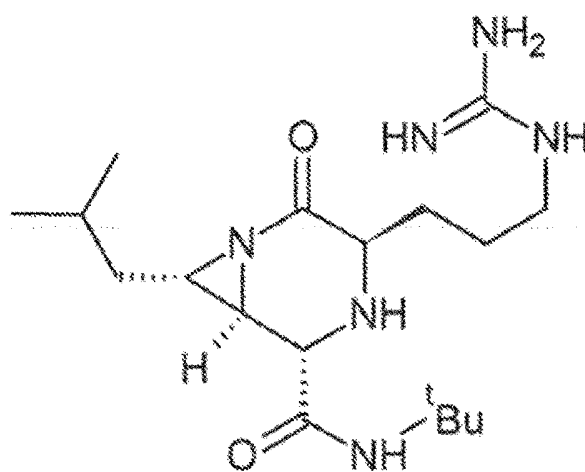
13. Composto com uma fórmula de acordo com a fórmula (I) a (VII):



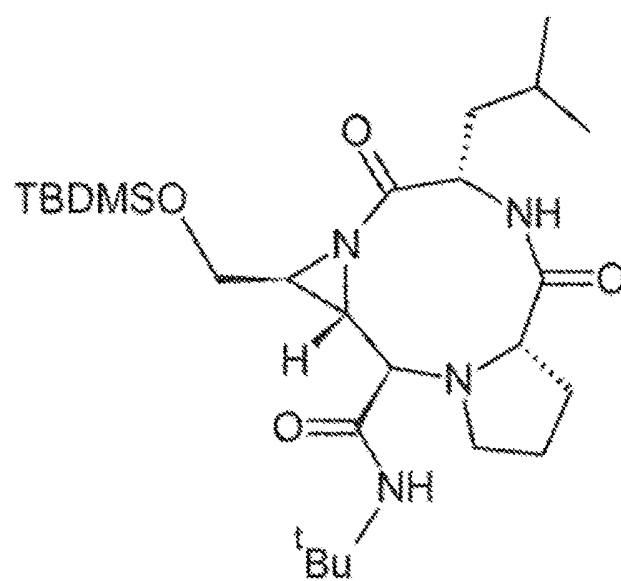
Fórmula (I)



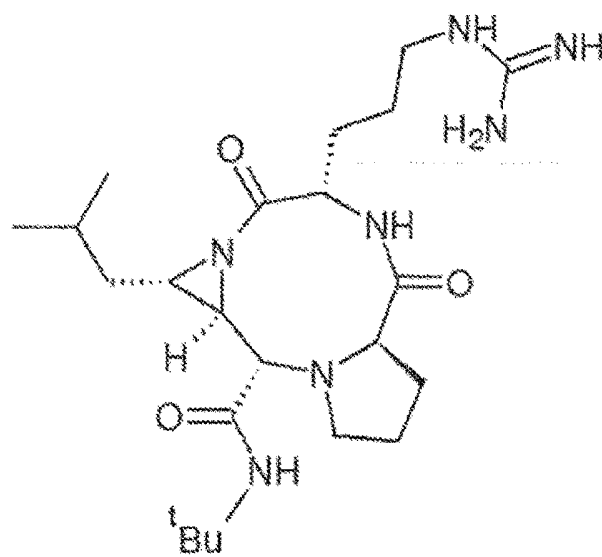
Fórmula (II)



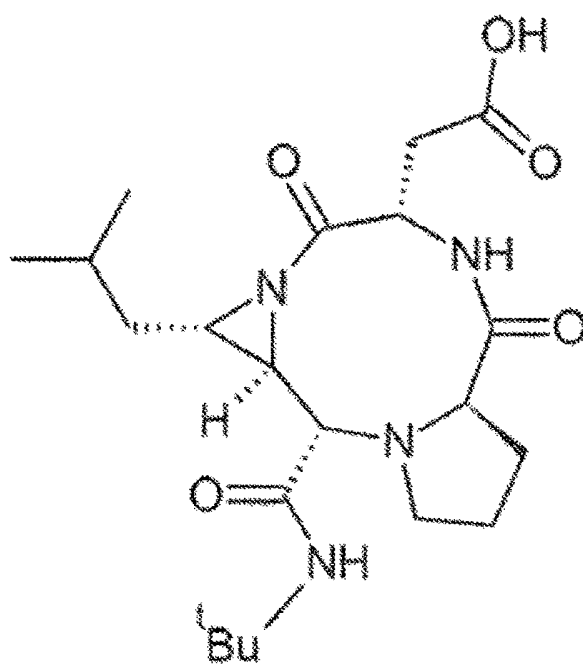
Fórmula (III)



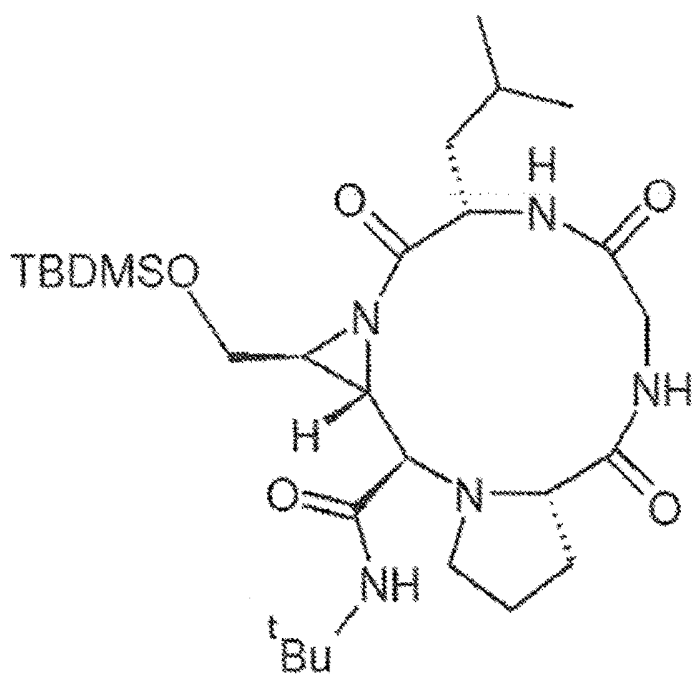
Fórmula (IV)



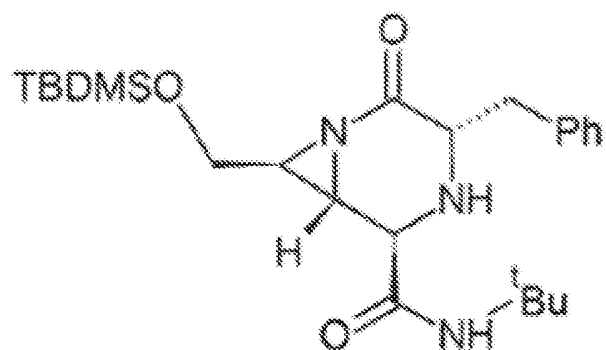
Fórmula (V)



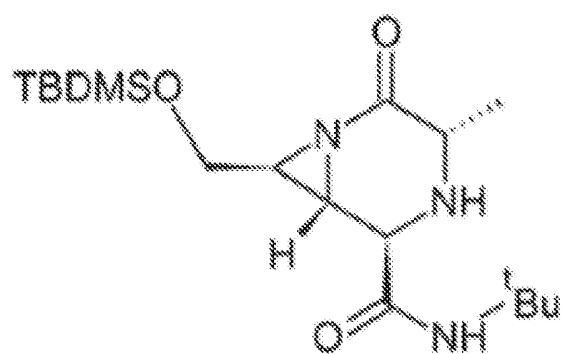
Fórmula (VI)



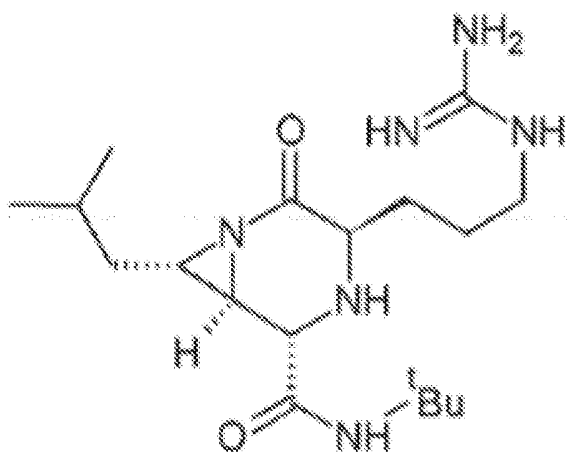
Fórmula (VII)



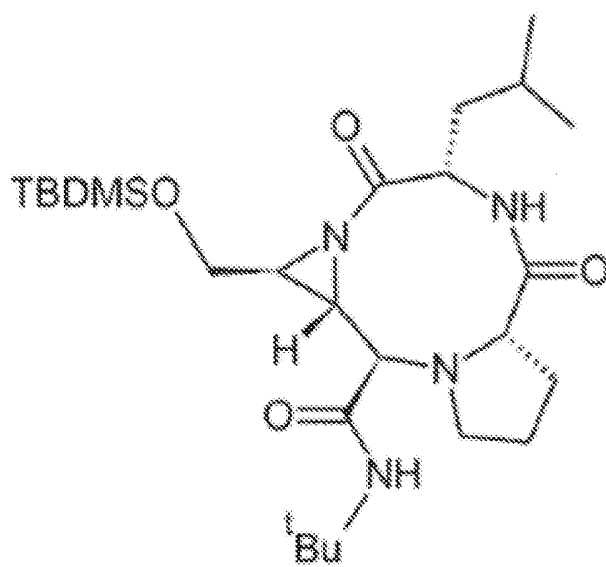
Fórmula (I)



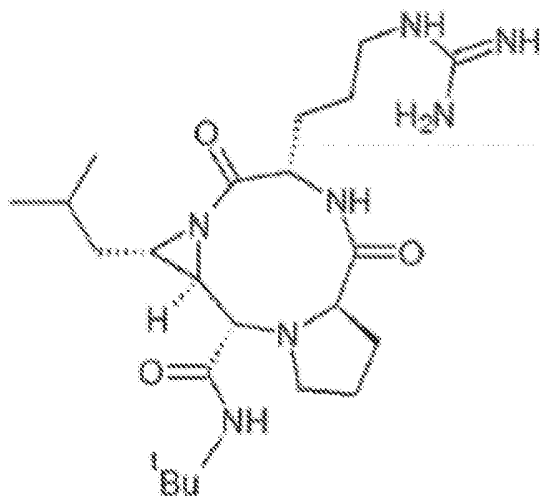
Fórmula (II)



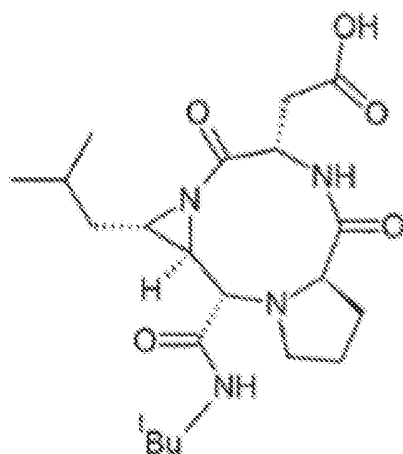
Fórmula (III)



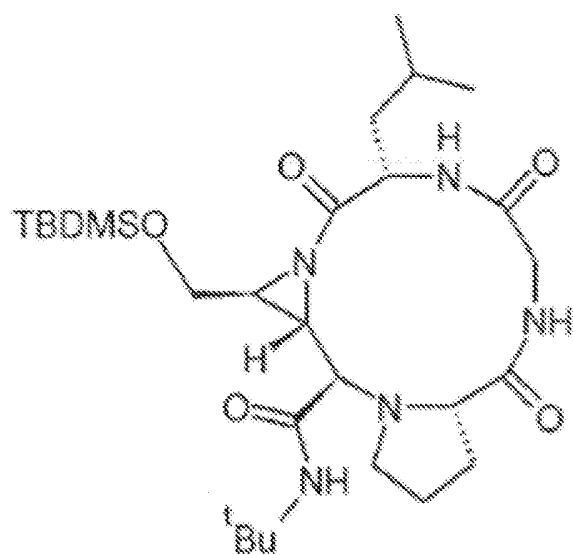
Fórmula (IV)



Fórmula (V)

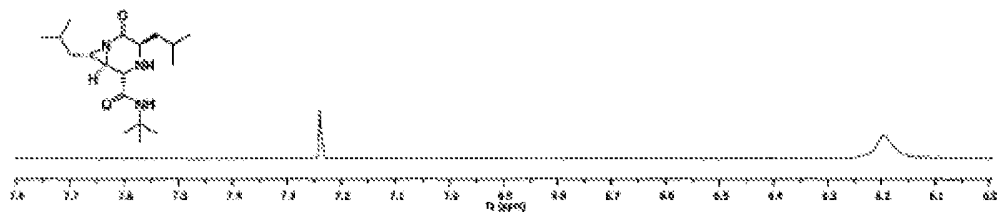


Fórmula (VI)

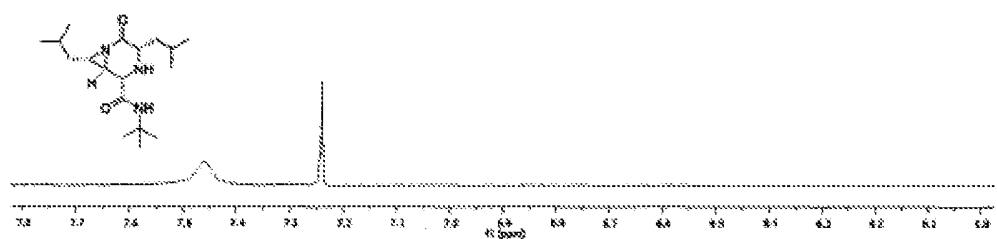


Fórmula (VII)

Reação em bruto a partir de D-Leu



Reação em bruto a partir de L-Leu



Mistura de isômeros

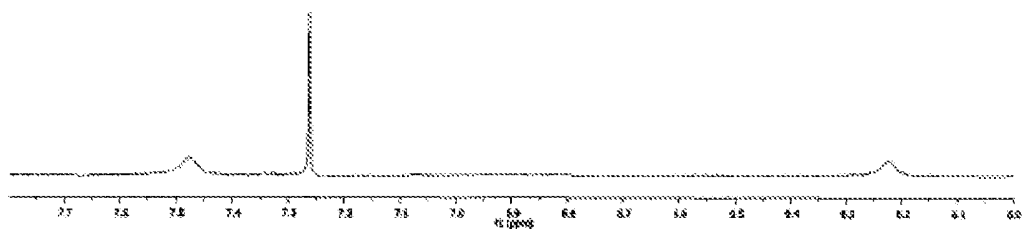


Figura 1. Comparação por ¹H RMN da reação das misturas em bruto usando isômeros de leucina

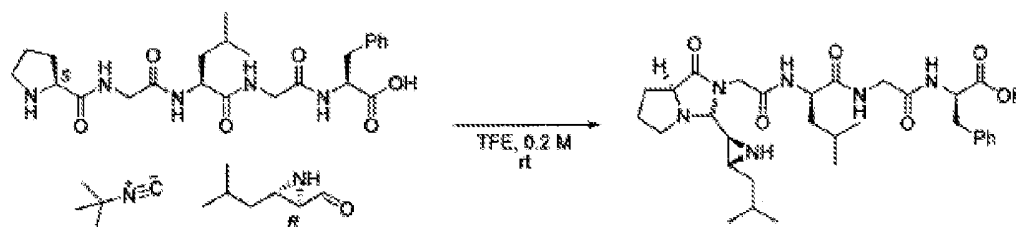


Figura 2. Reação incompatível leva apenas a produtos aminados

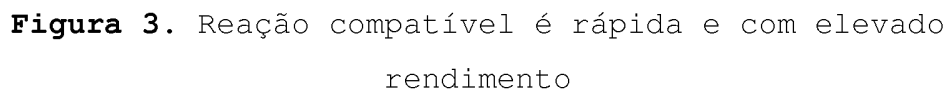


Figura 3. Reação compatível é rápida e com elevado rendimento

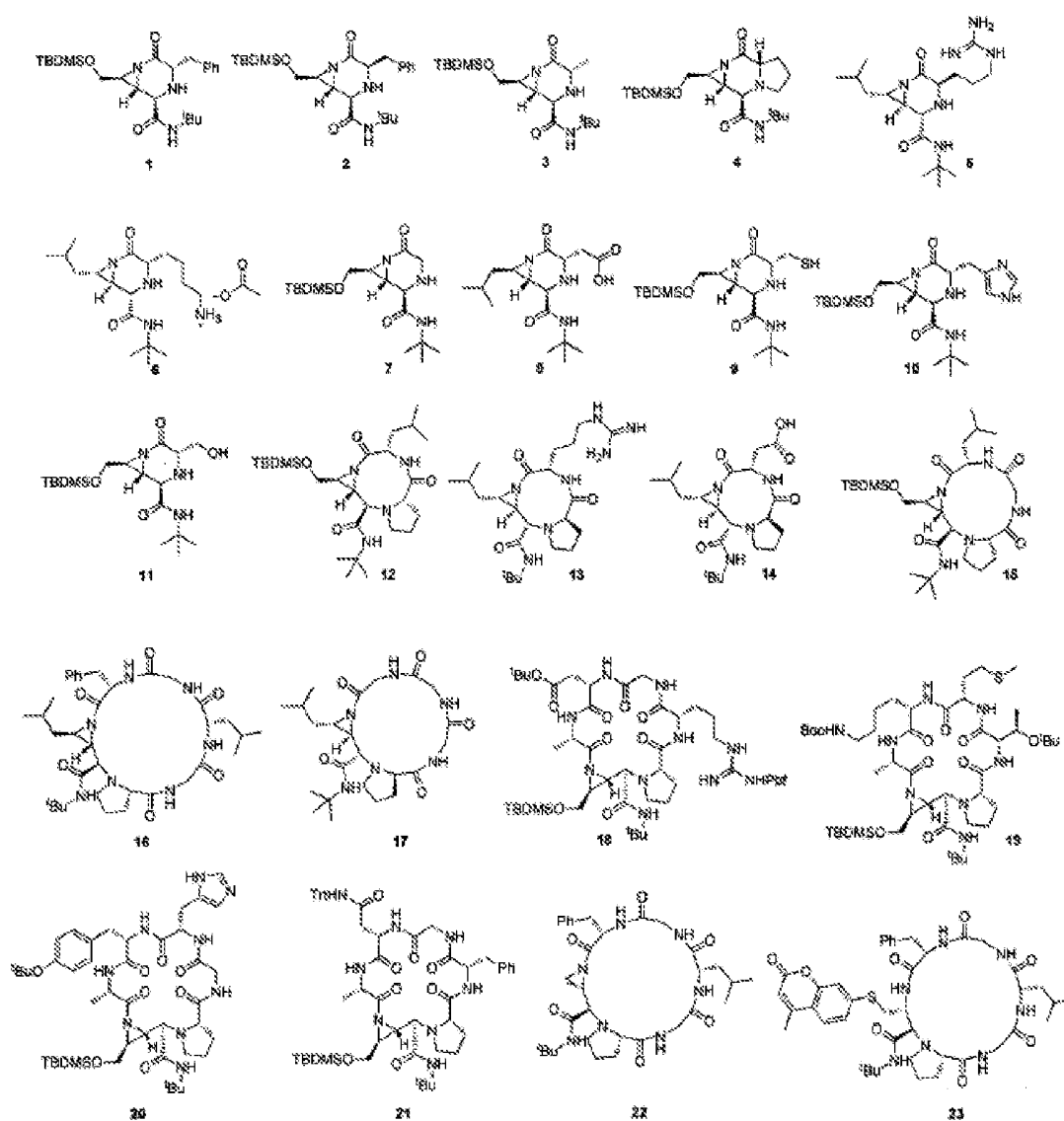


Figura 4. Estrutura química dos produtos cíclicos sintetizados pelos Métodos 1-3.

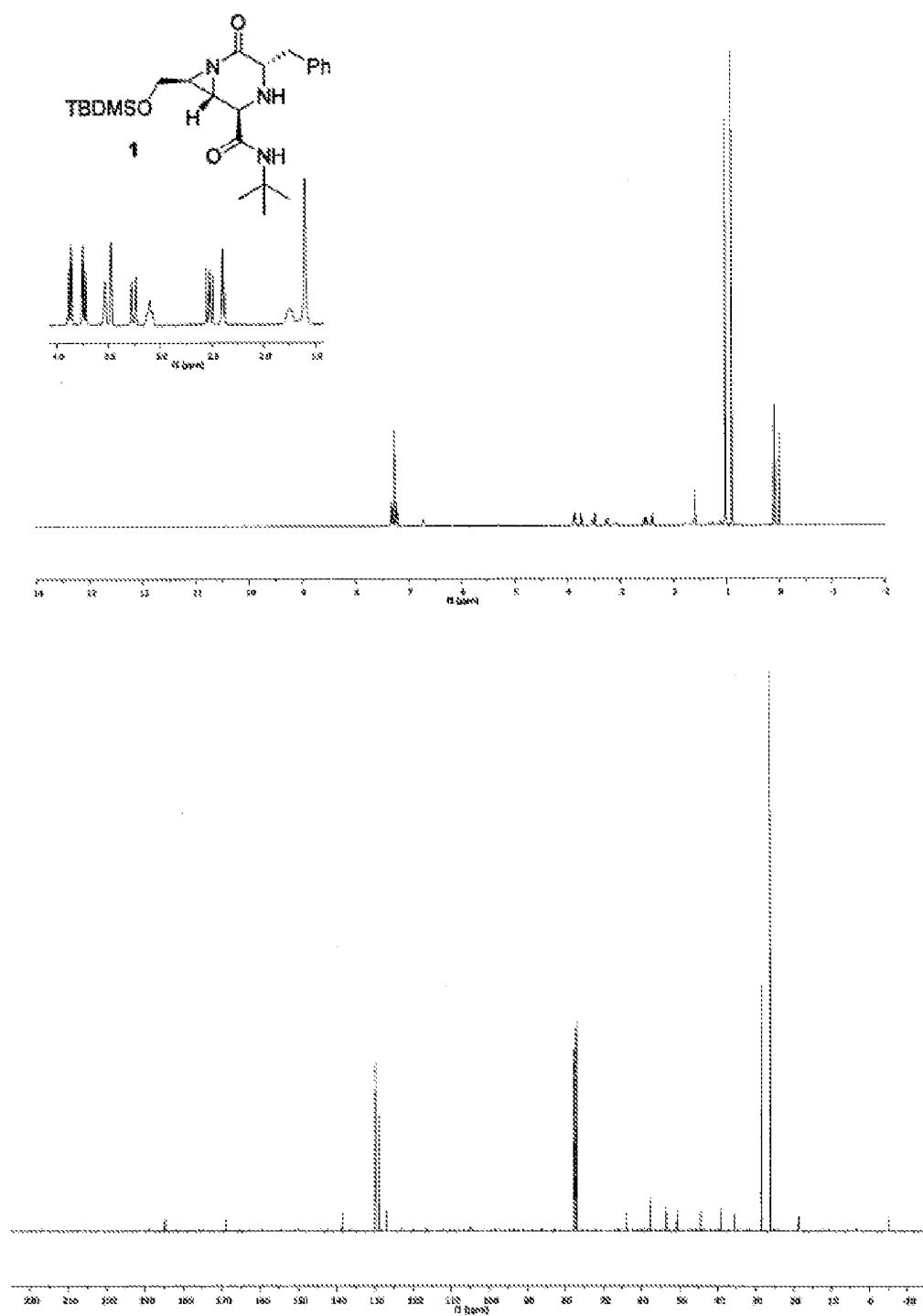


Figura 5. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **1**.

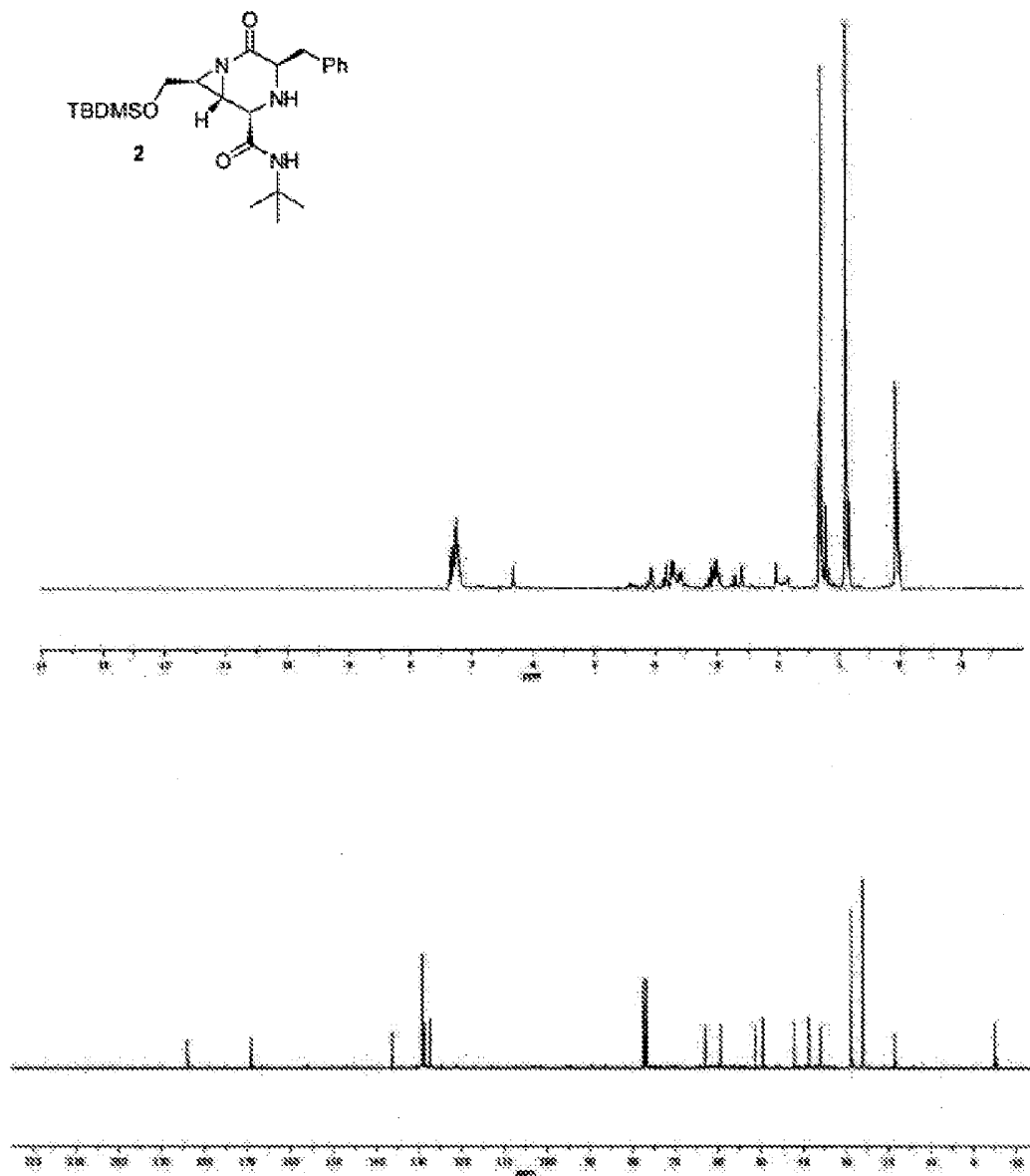


Figura 6. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **2**.

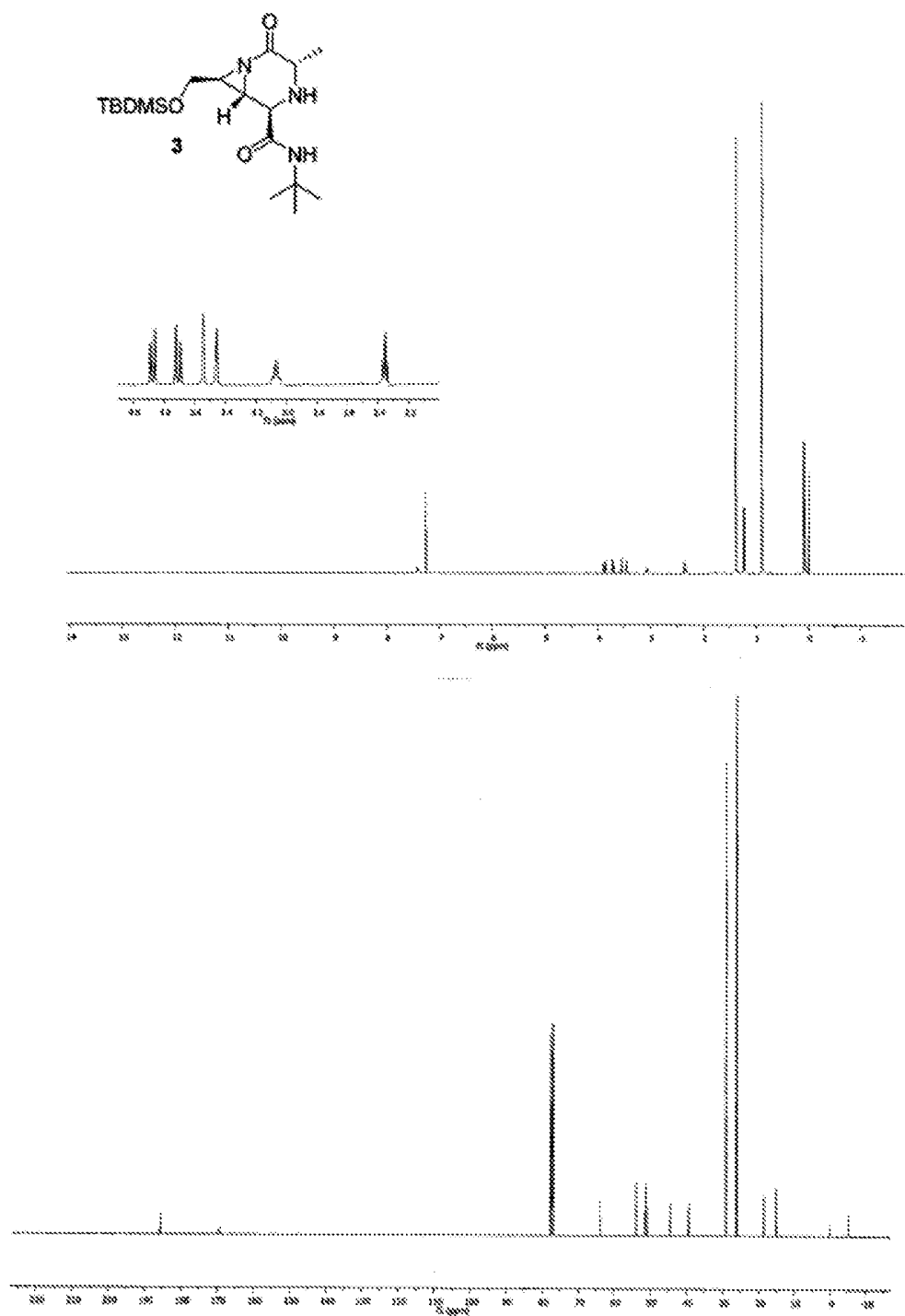


Figura 7. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **3**.

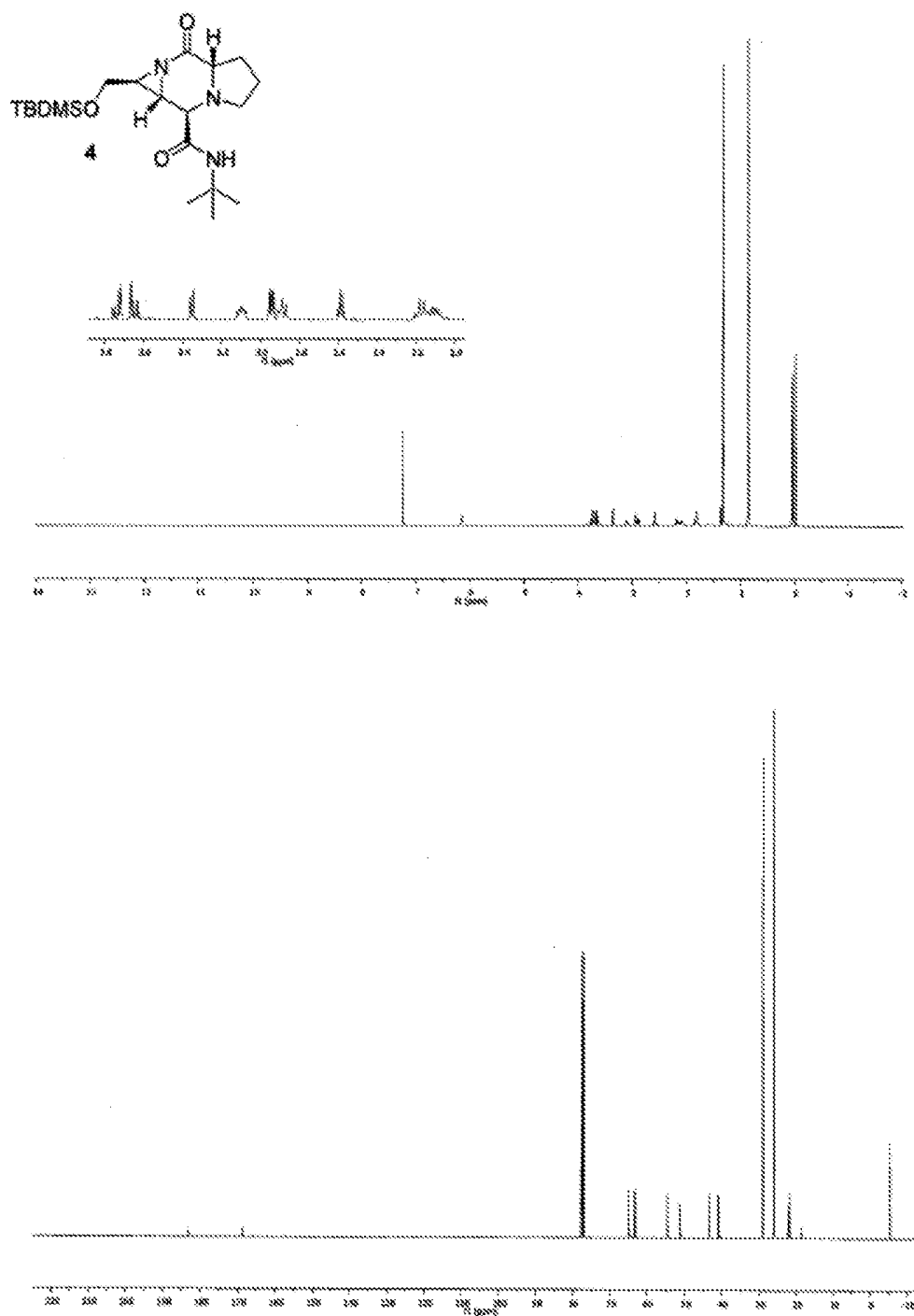


Figura 8. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **4**.

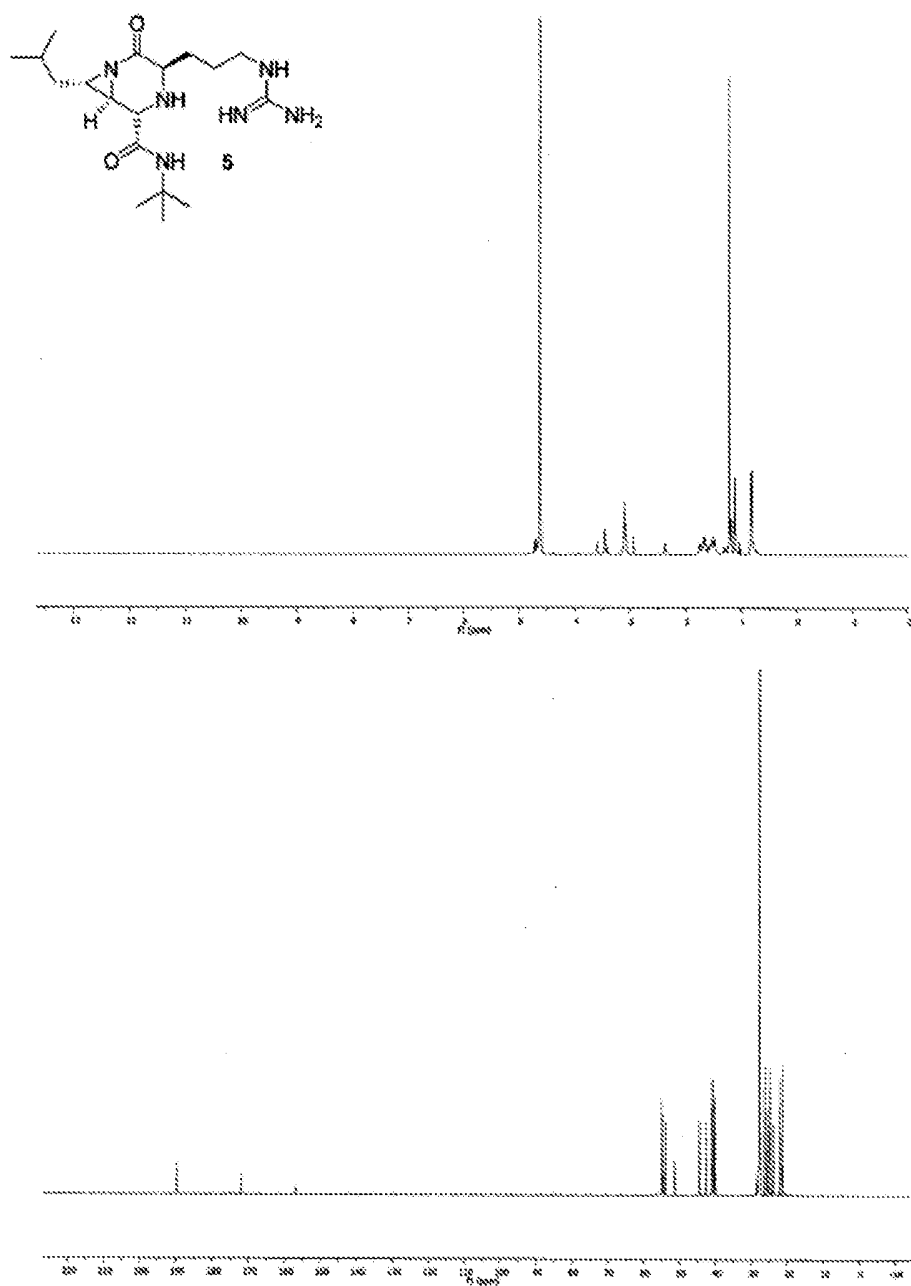


Figura 9. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 5.

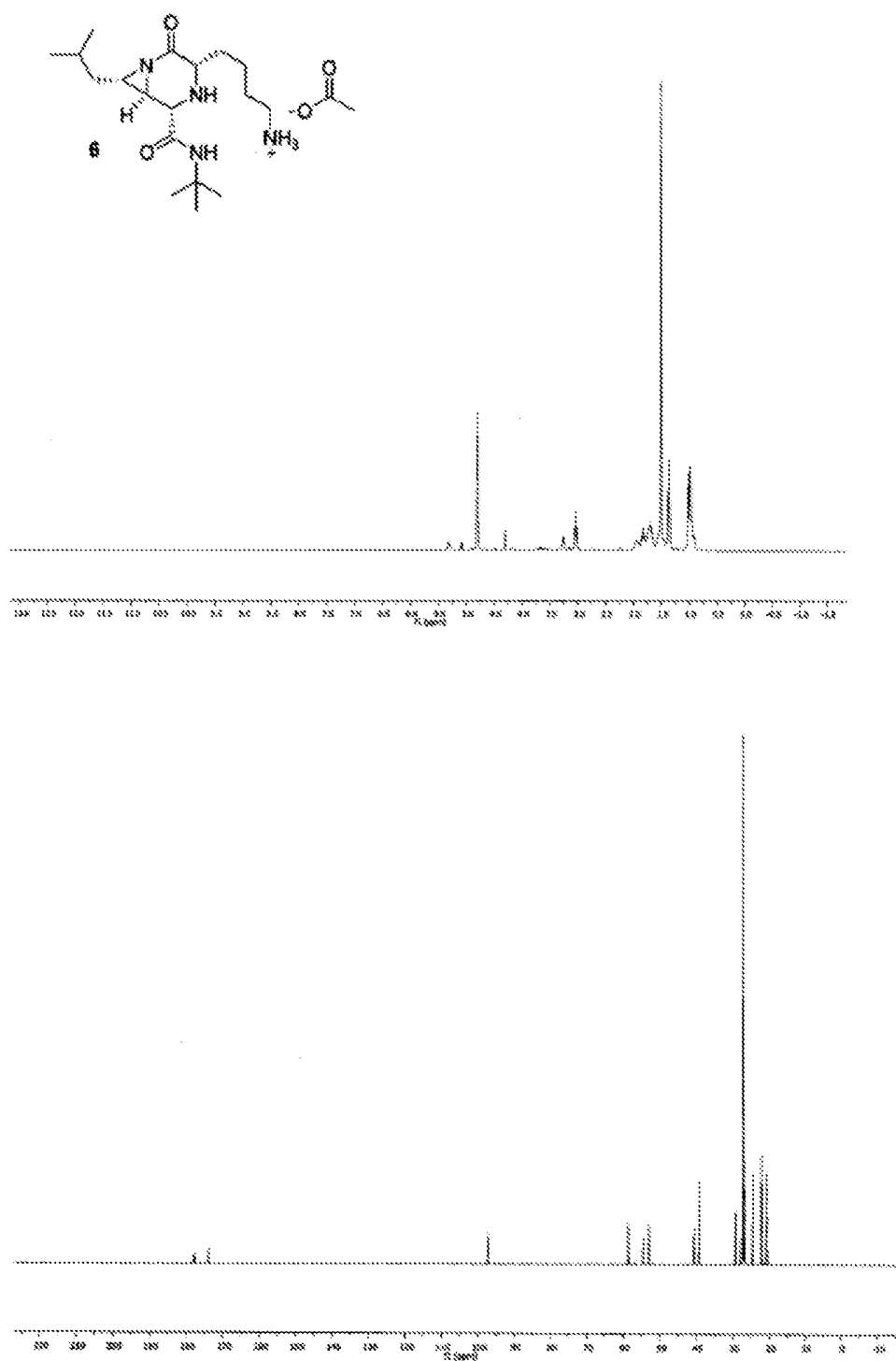


Figura 10. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 6.

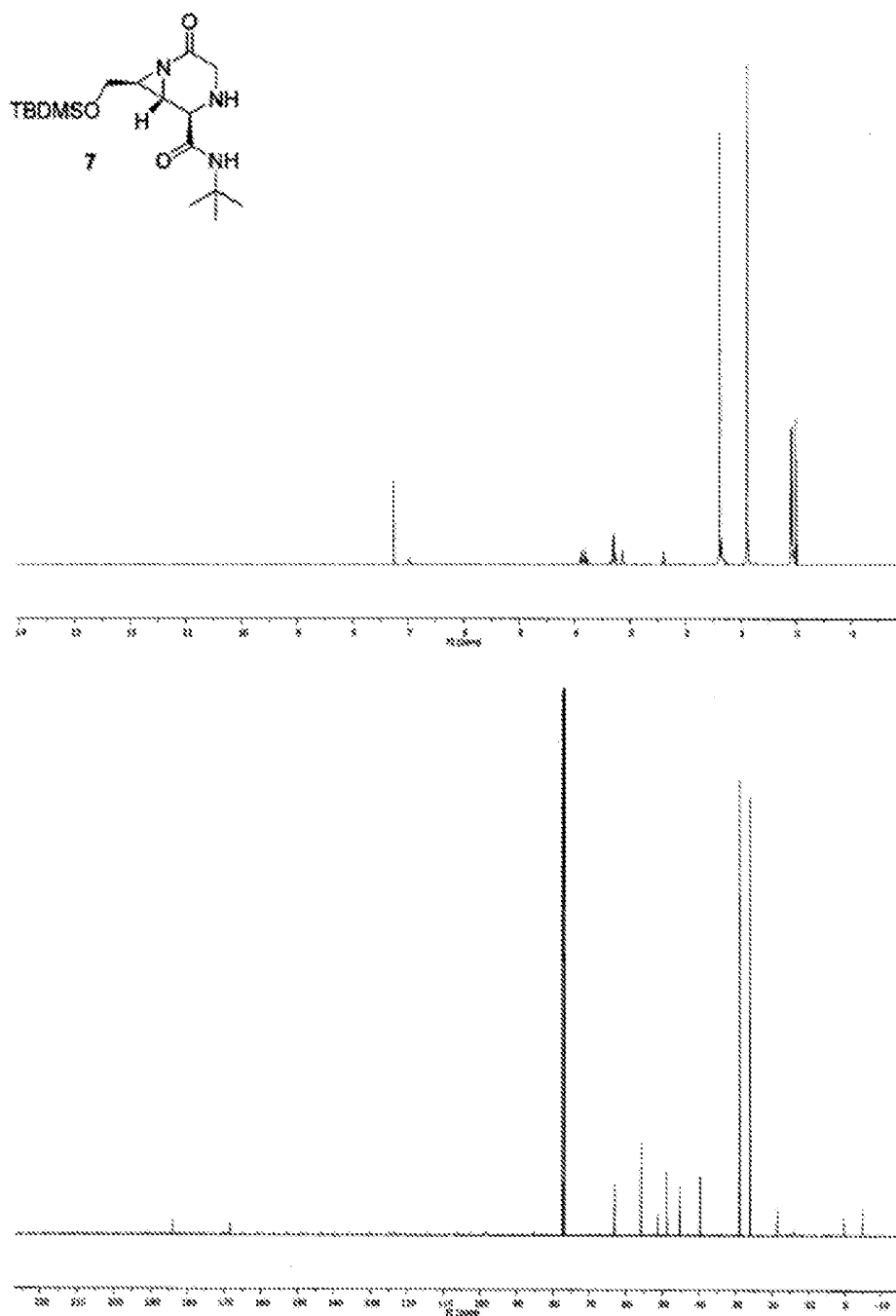


Figura 11. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 7.

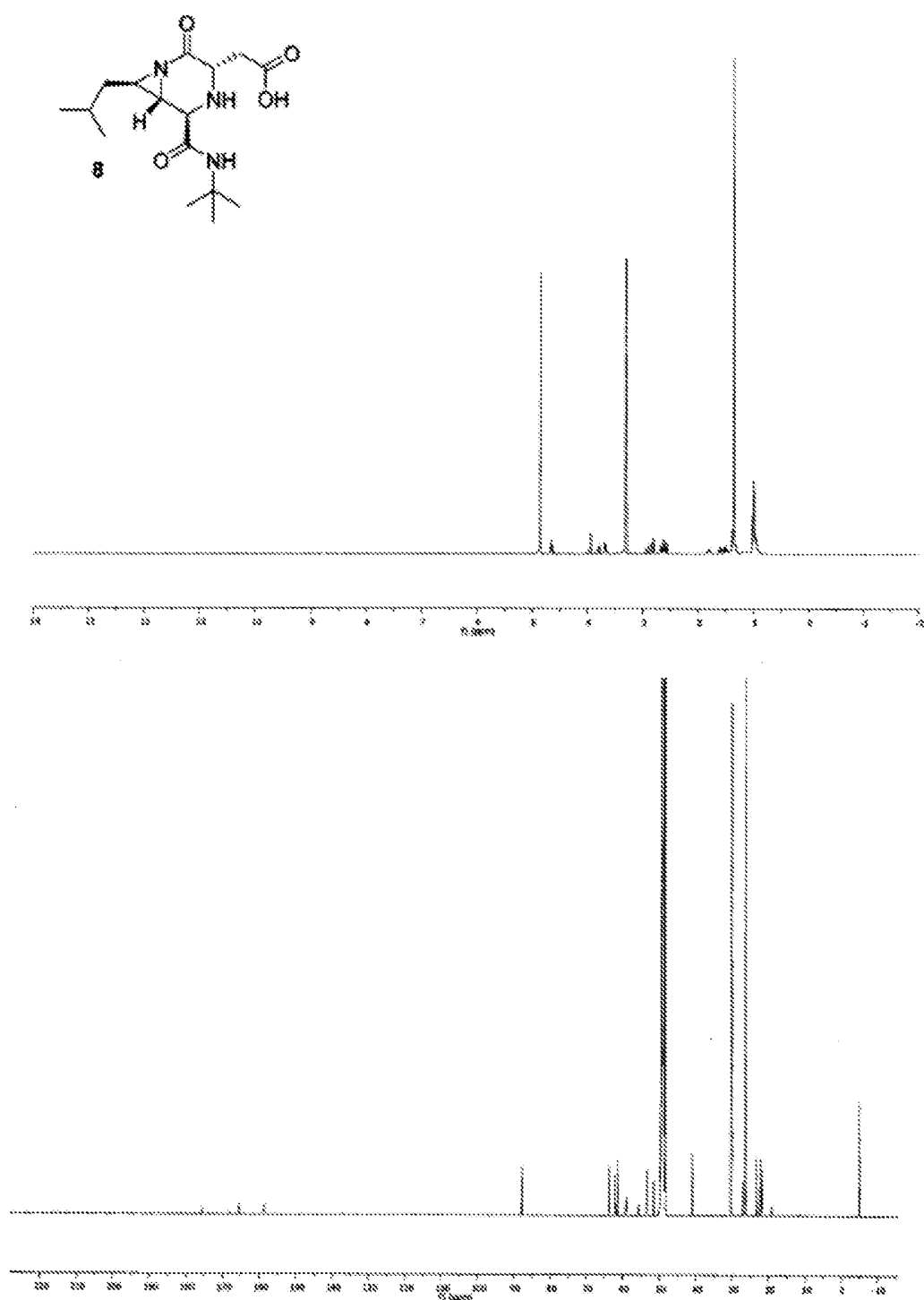


Figura 12. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **8**.

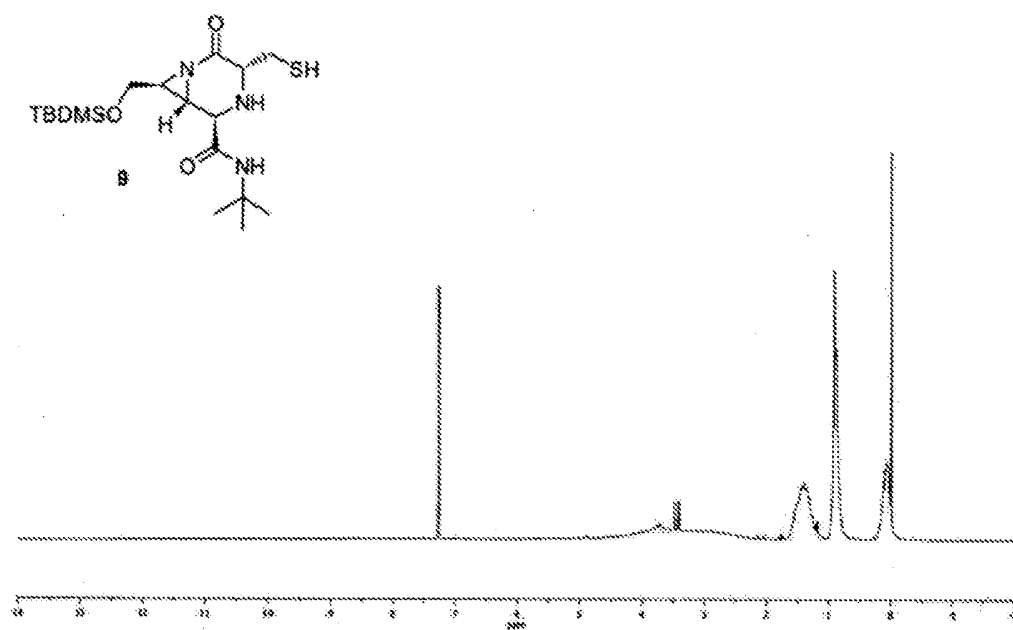


Figura 13. Espectro de ^1H RMN para o produto cíclico 9.

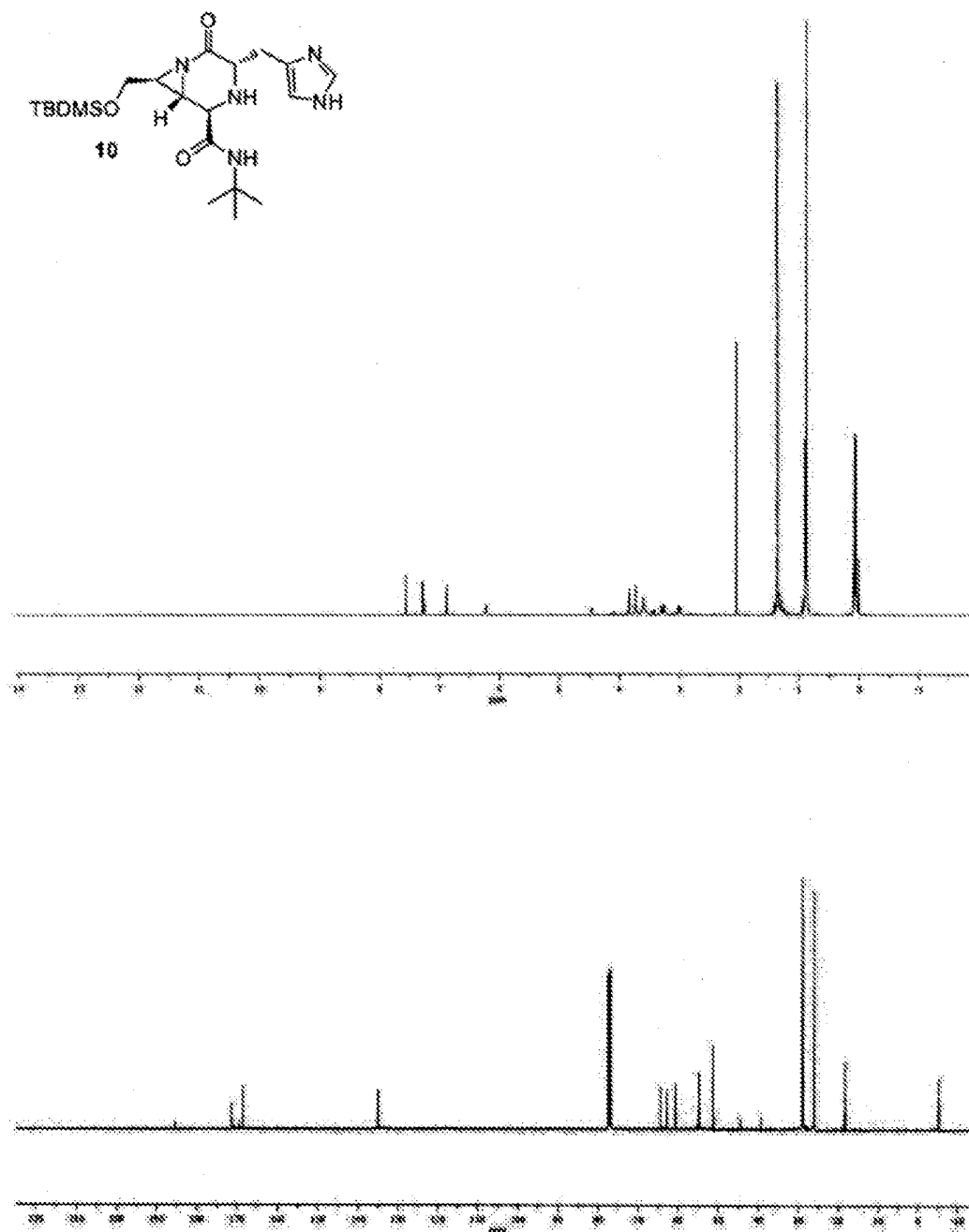


Figura 14. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 10.

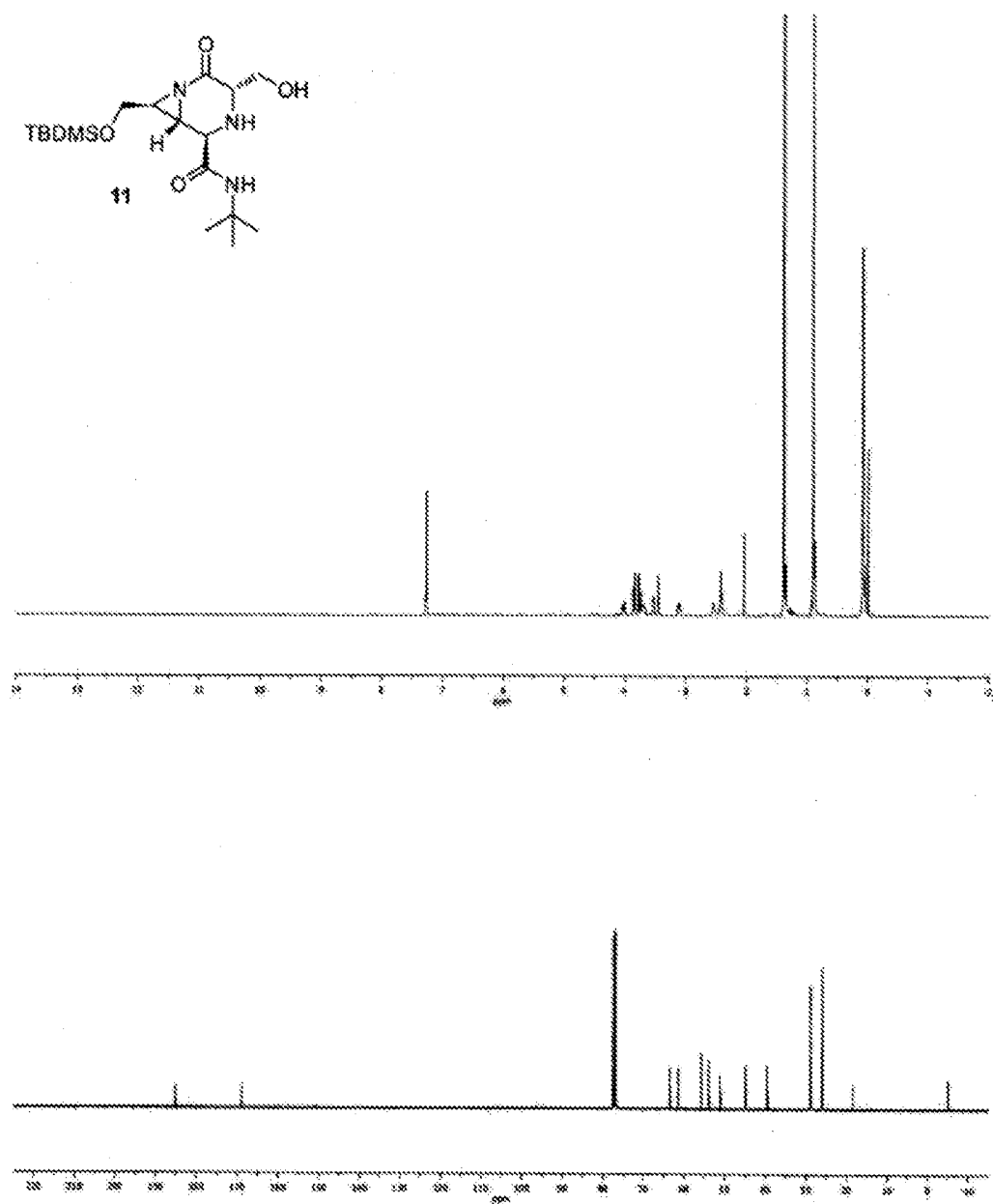


Figura 15. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **11**.

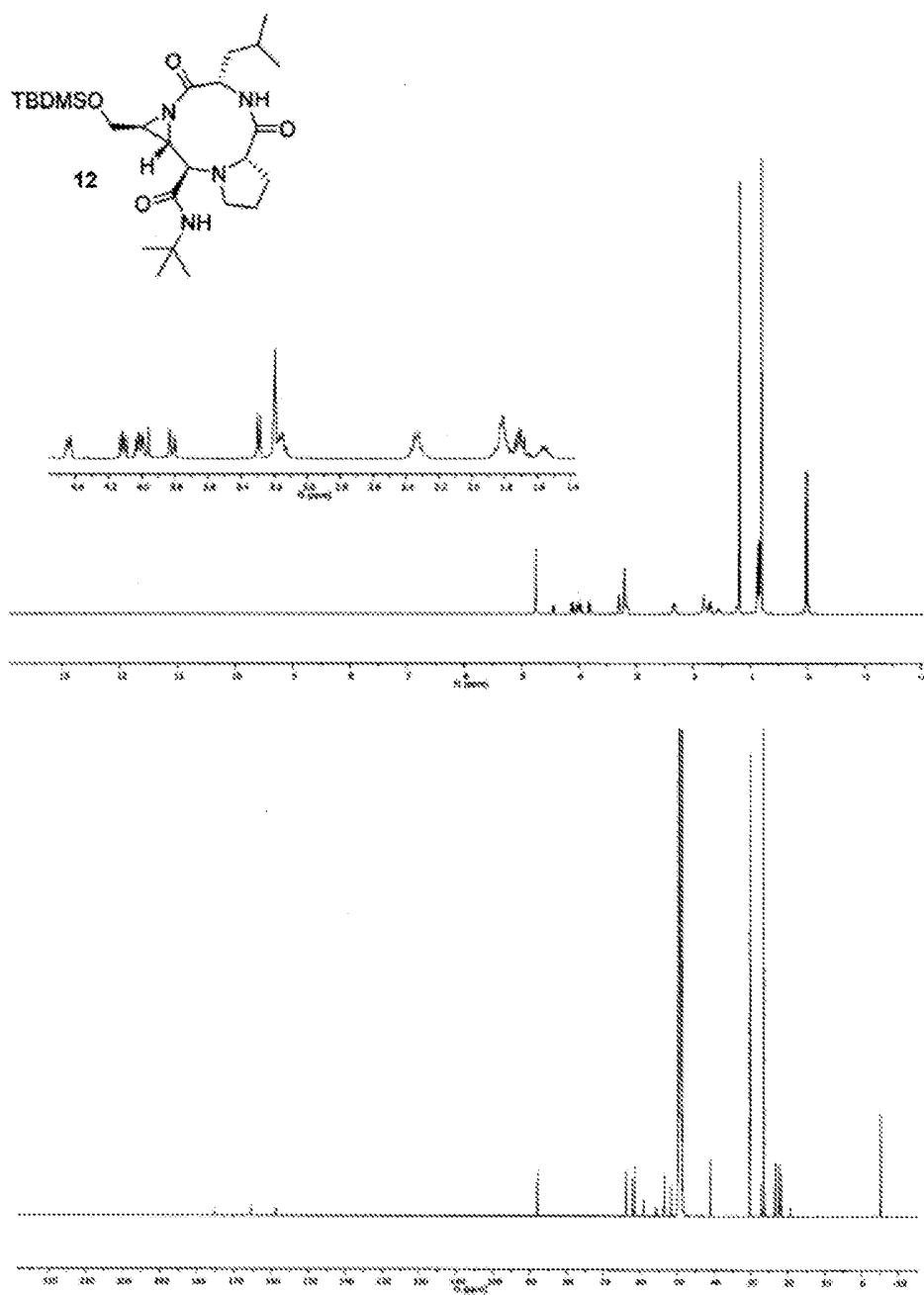


Figura 16. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico
12.

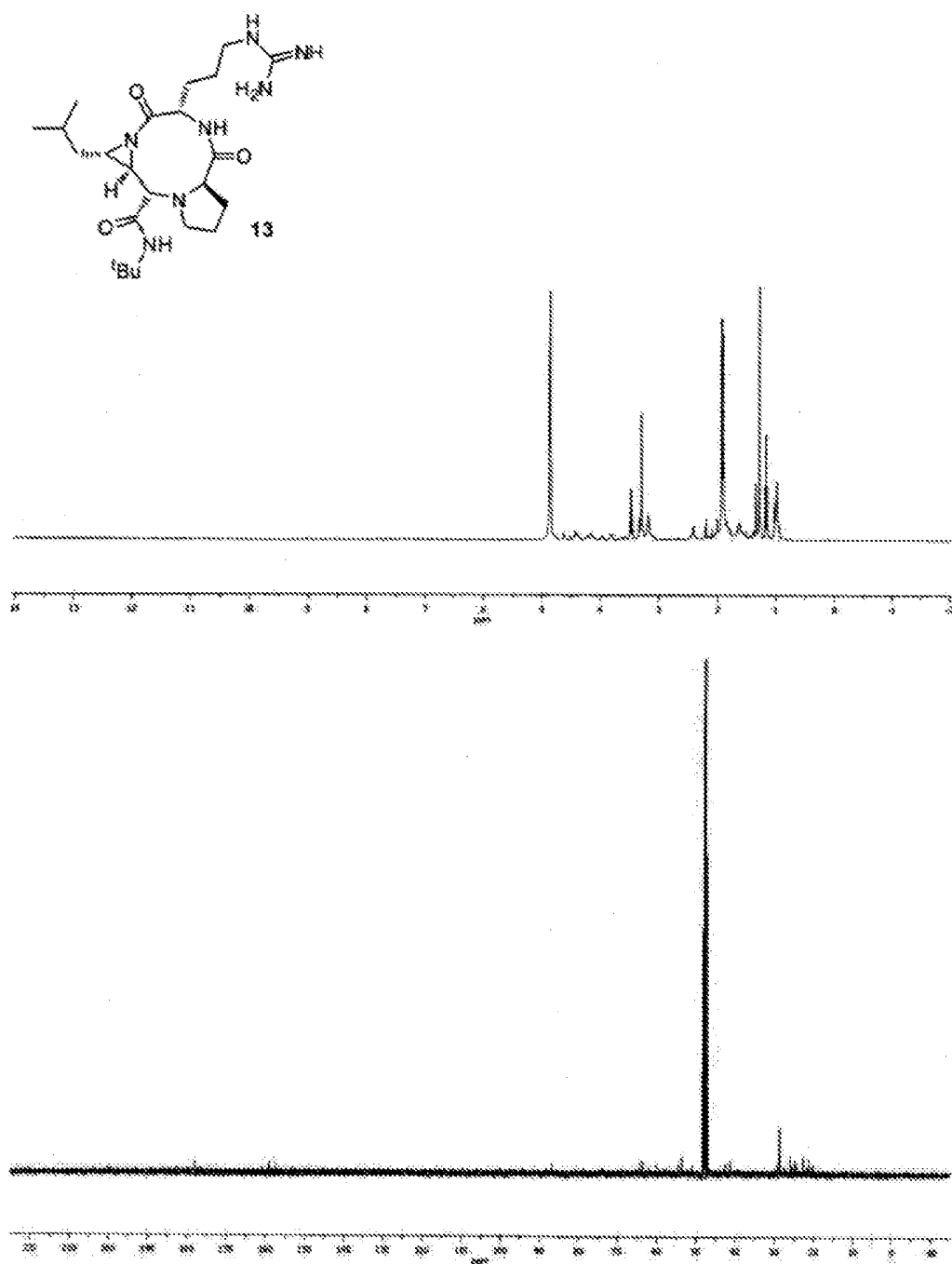


Figura 17. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 13.

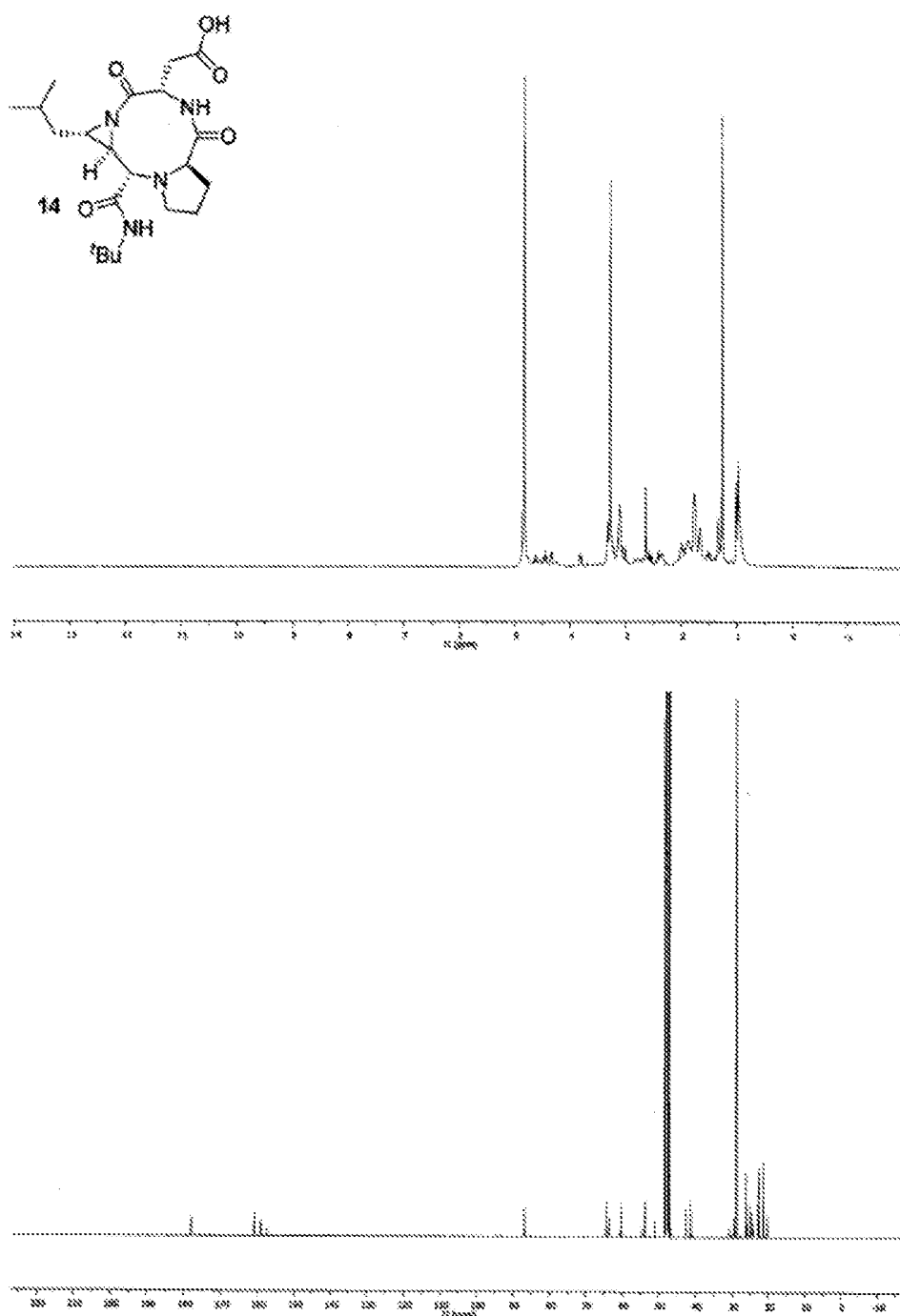


Figura 18. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 14.

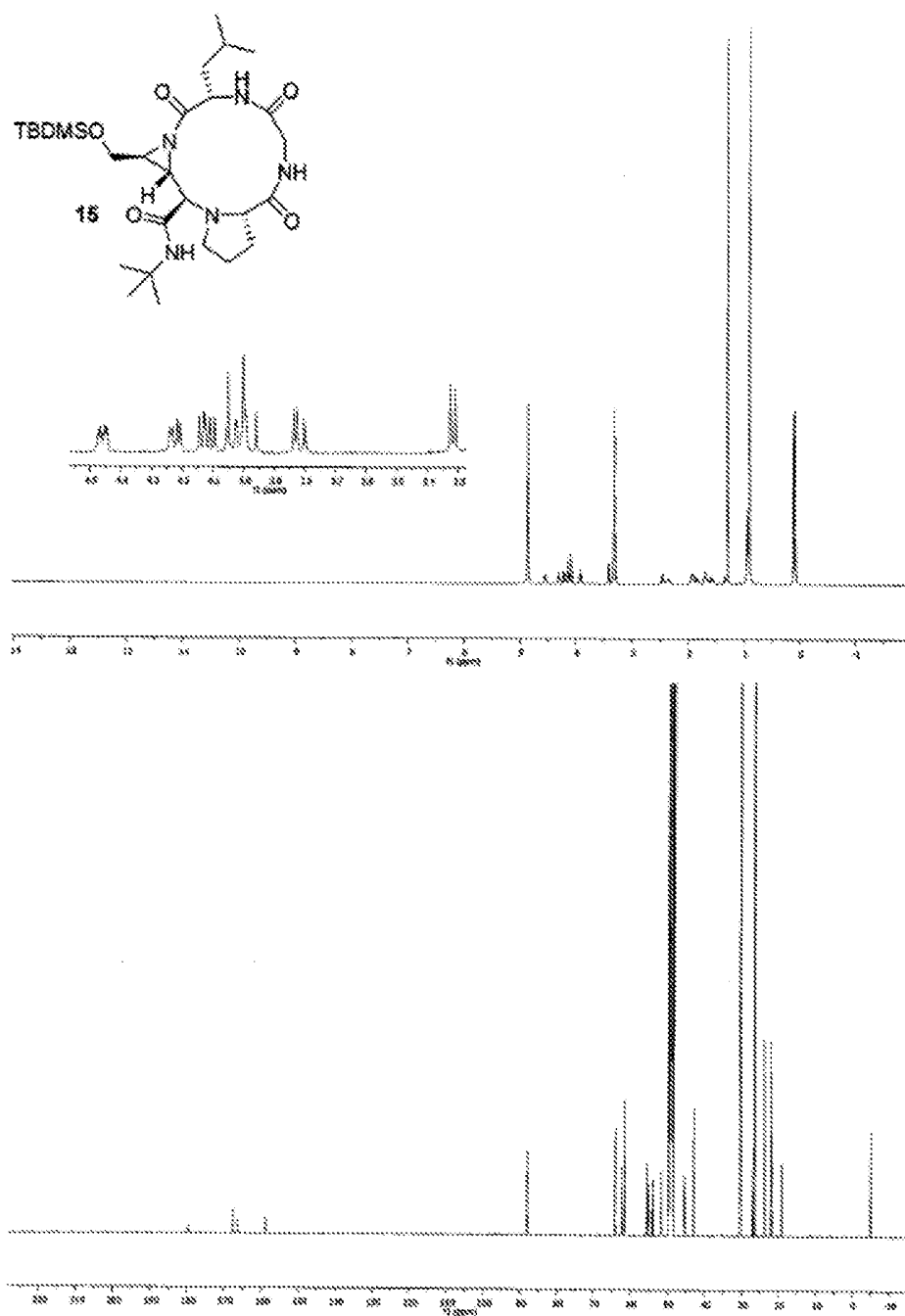


Figura 19. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico
15.

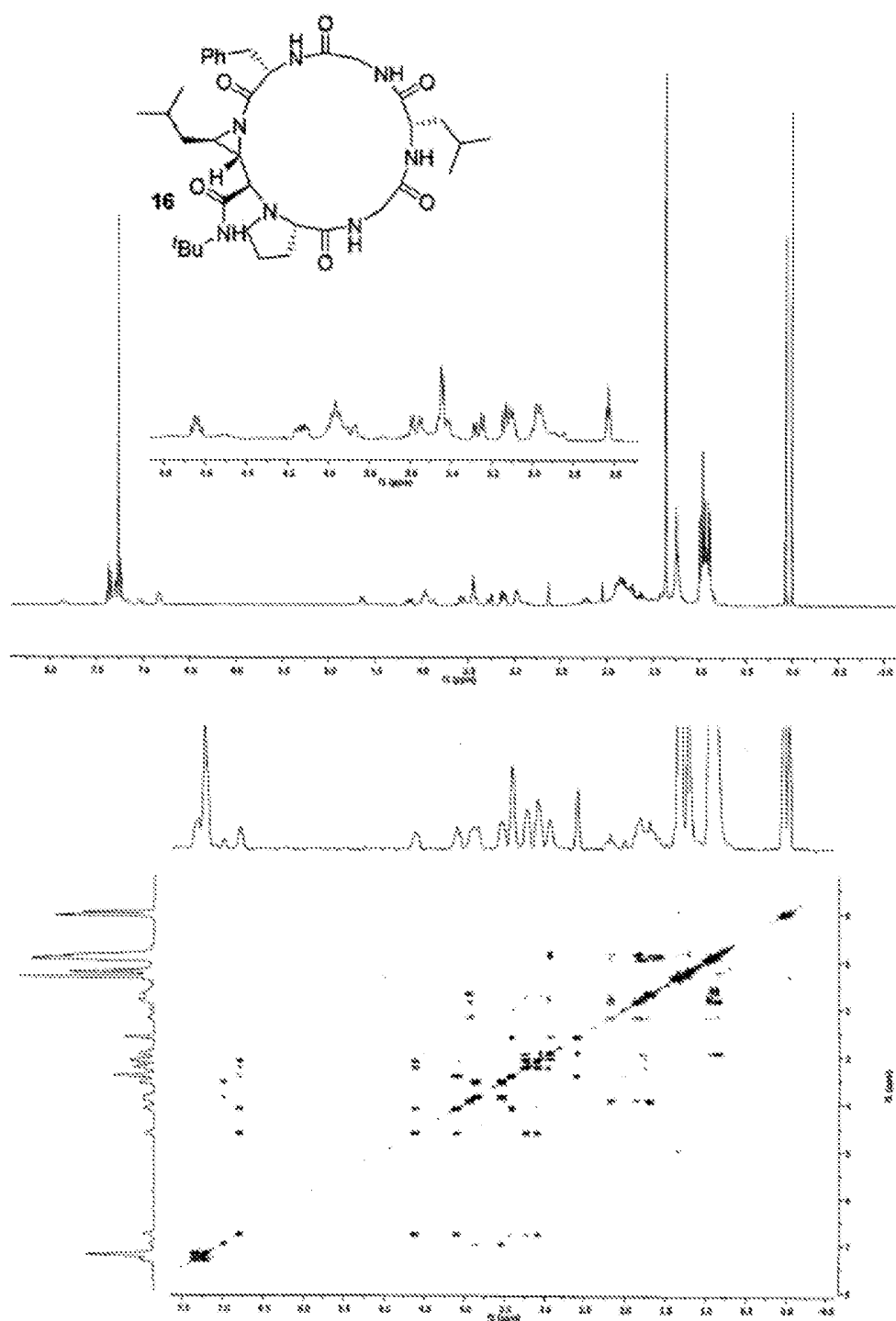


Figura 20. Espectro de ^1H , COSY e ^{13}C RMN para o produto cíclico **16**.

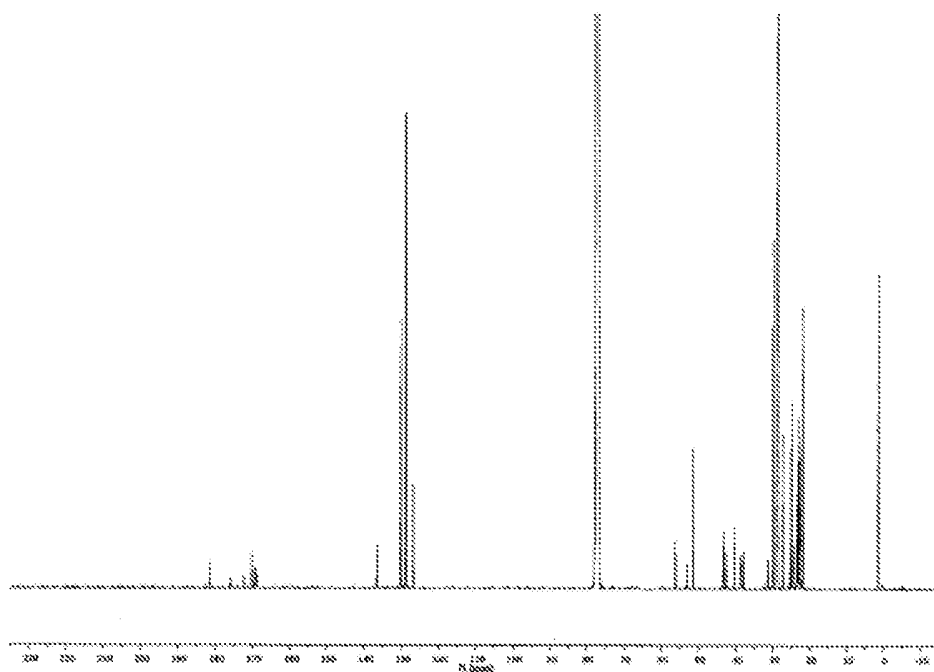


Figura 20. Continuação.

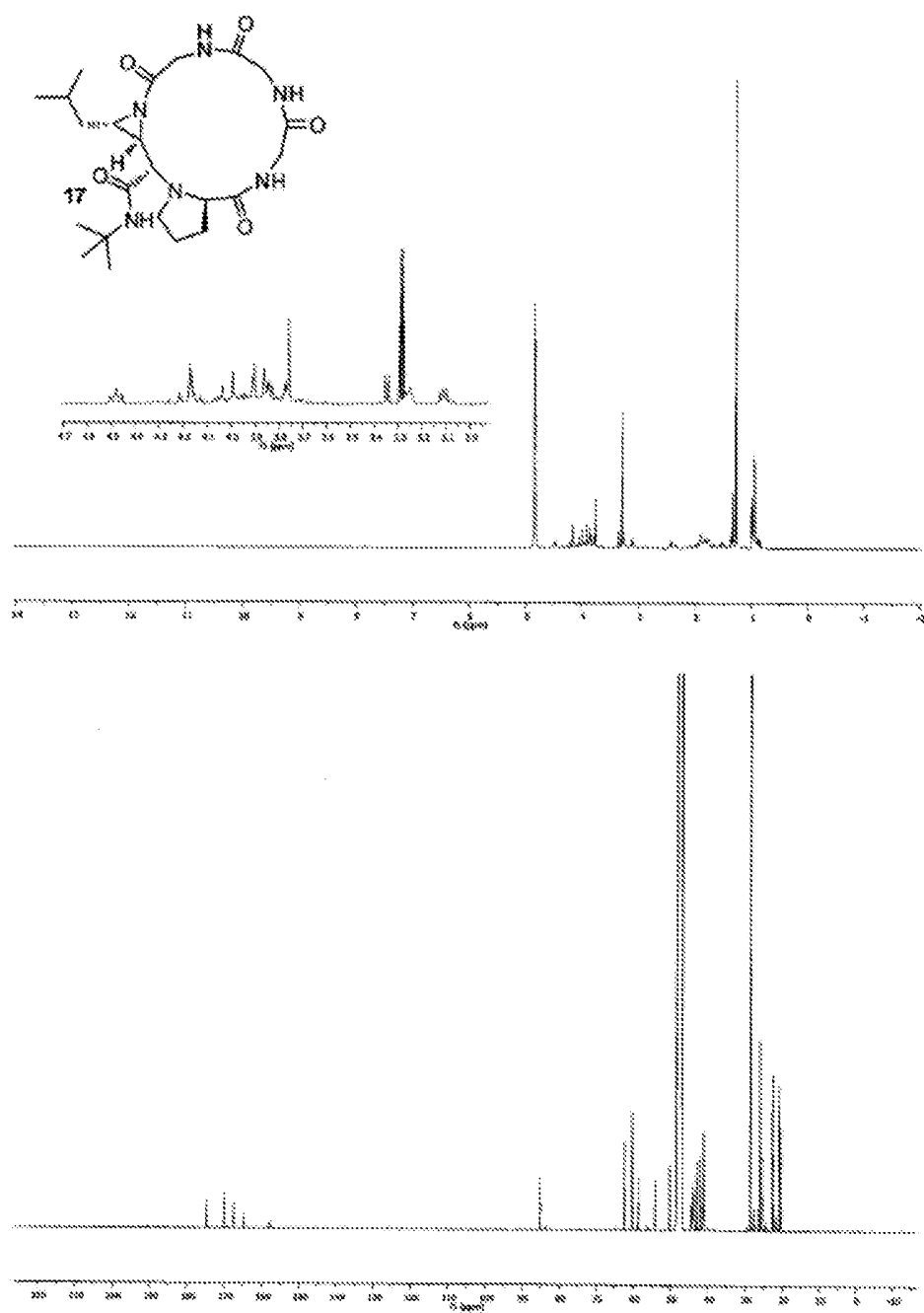


Figura 21. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 17.

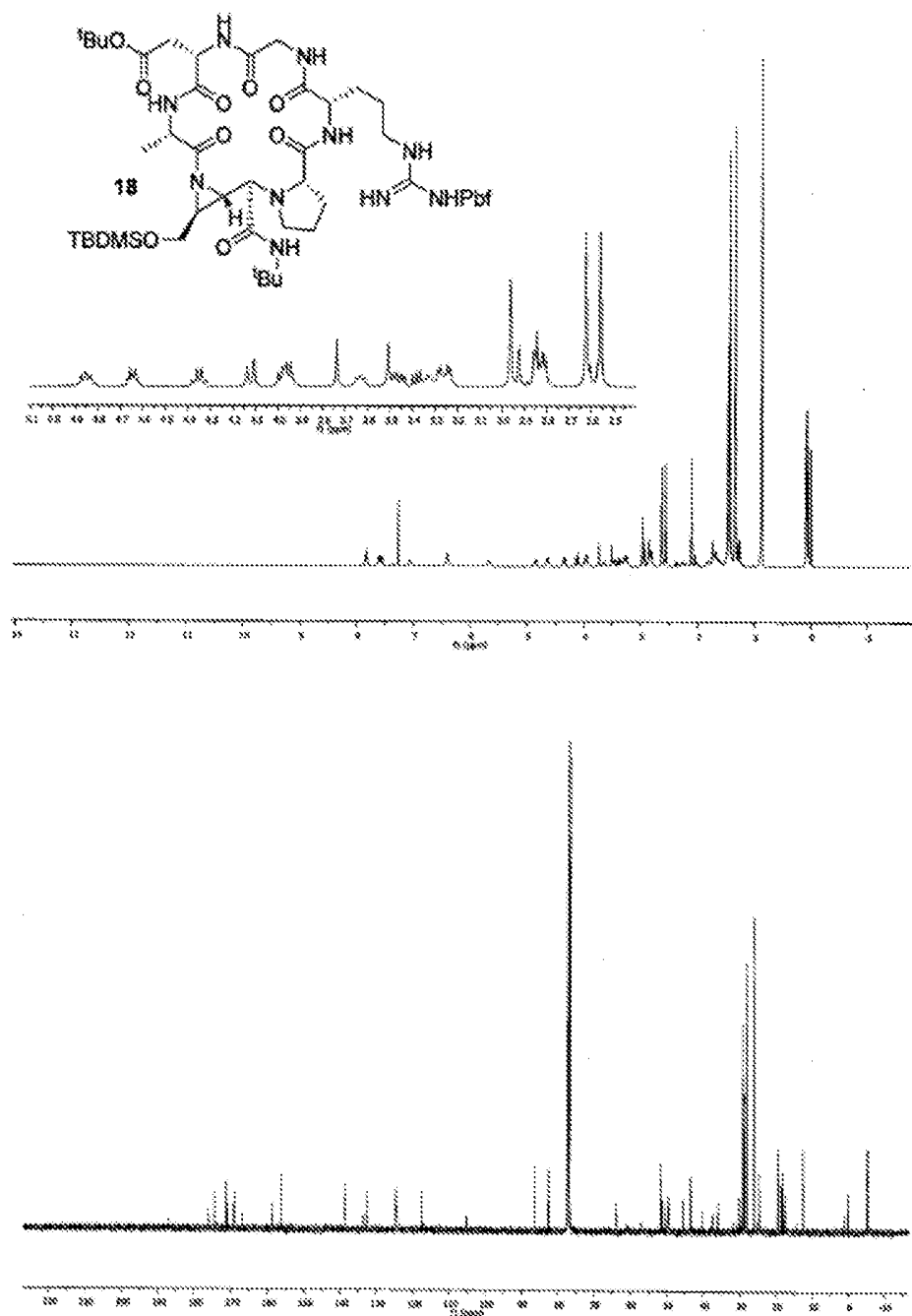


Figura 22. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico **18**.

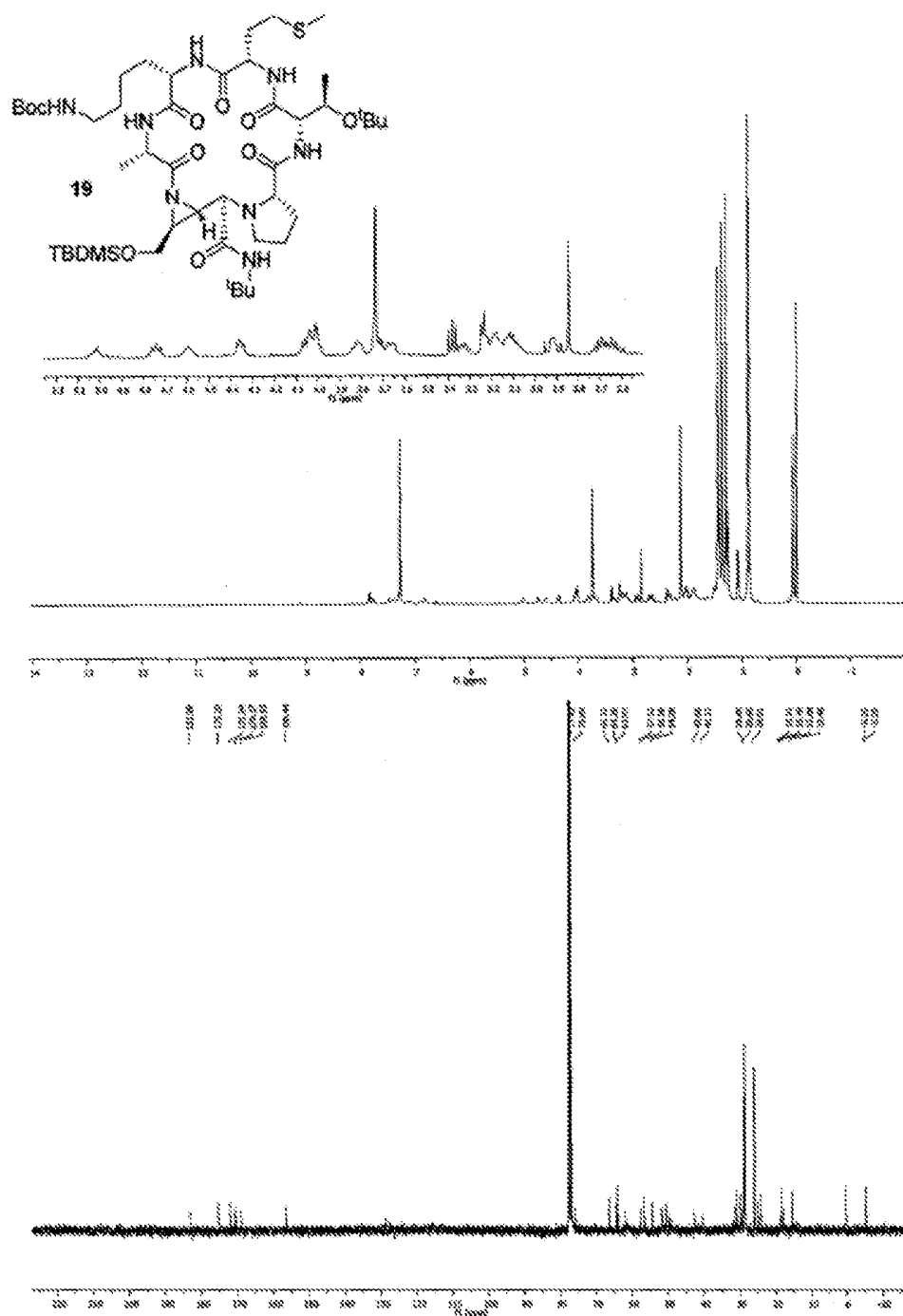


Figura 23. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 19.

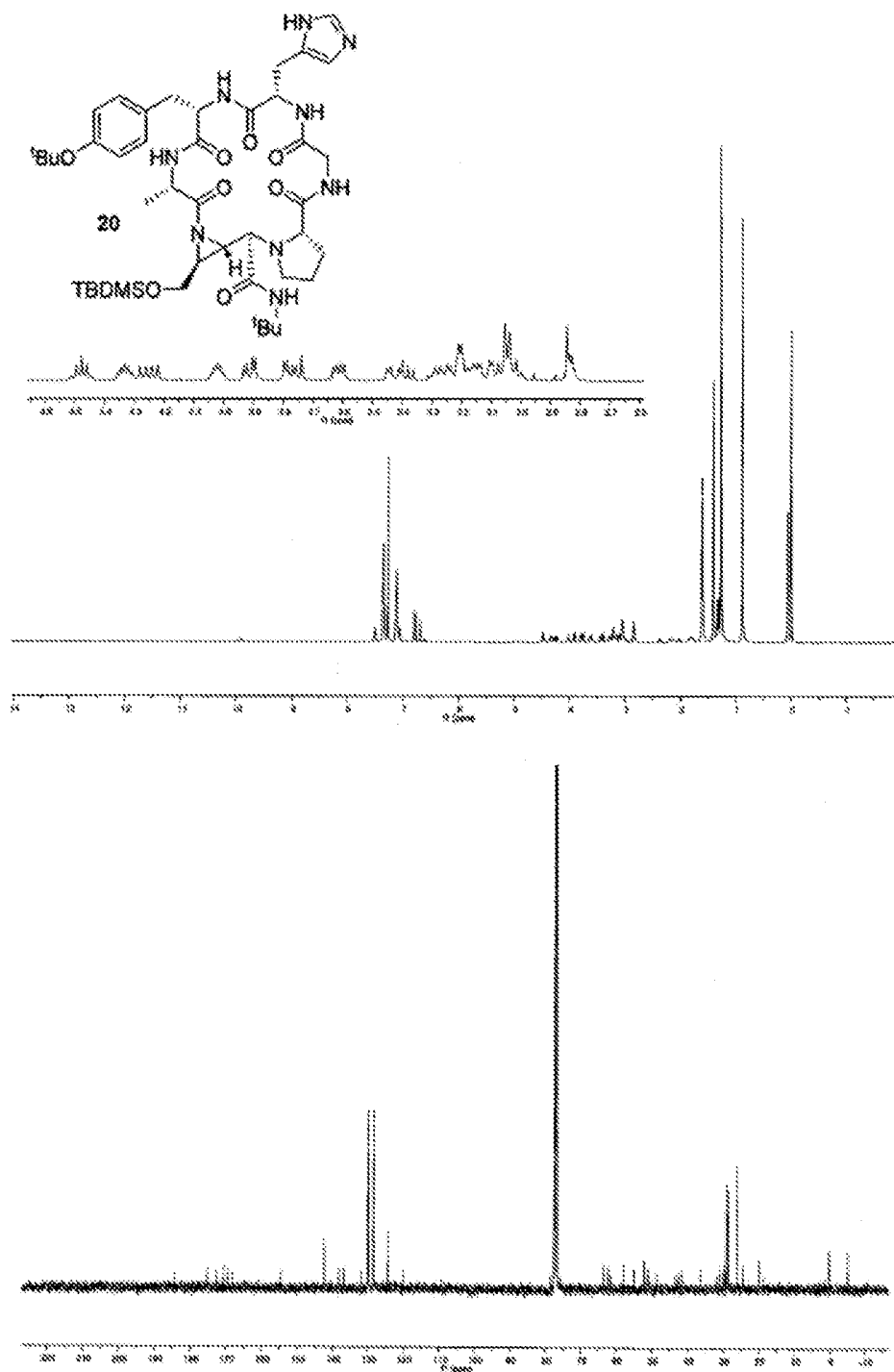


Figura 24. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 20.

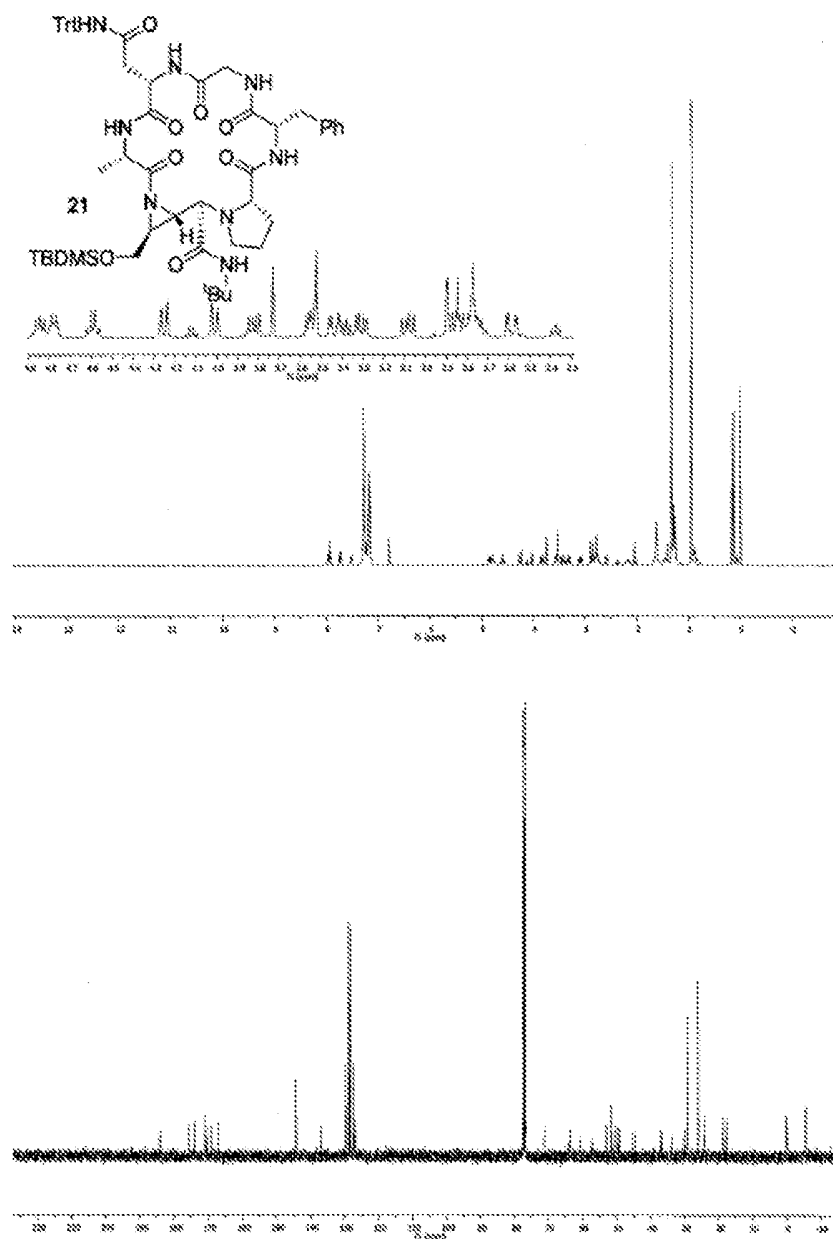


Figura 25. Espectro de ^1H e ^{13}C RMN para o produto cíclico 21.

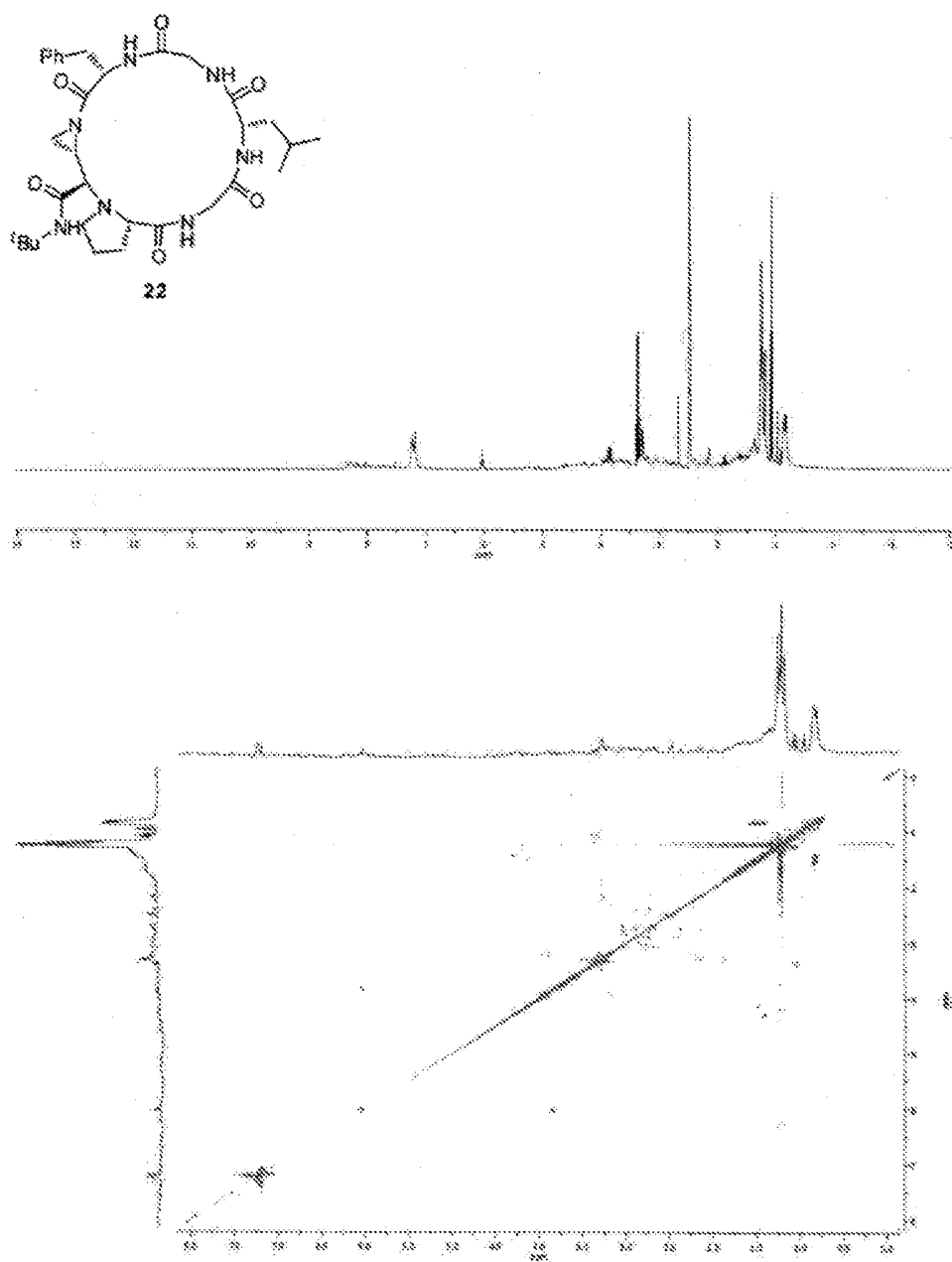


Figura 26. Espectro de ^1H RMN COSY para o produto cíclico 22.

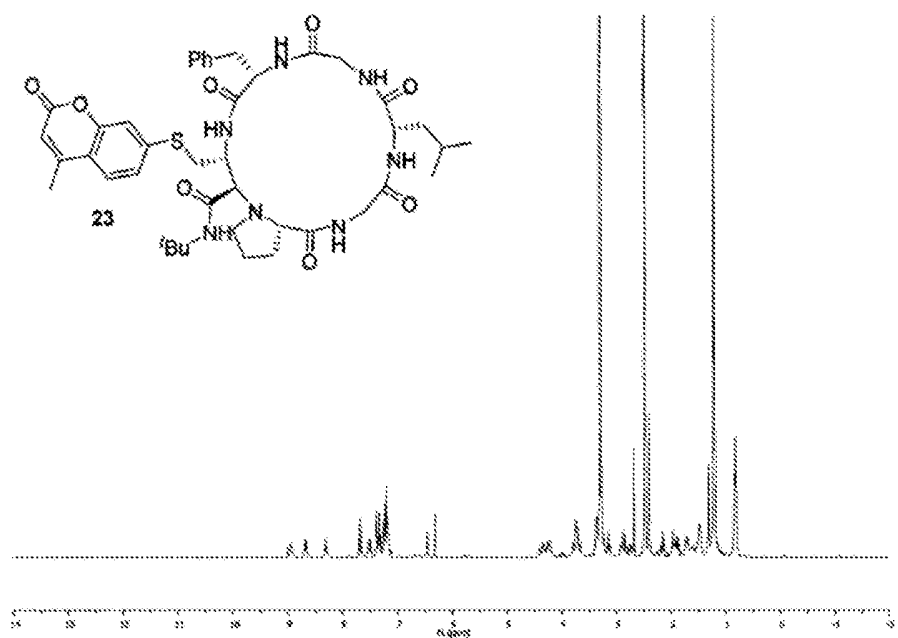


Figura 27. Espectro de ^1H RMN para o produto cíclico **23**.

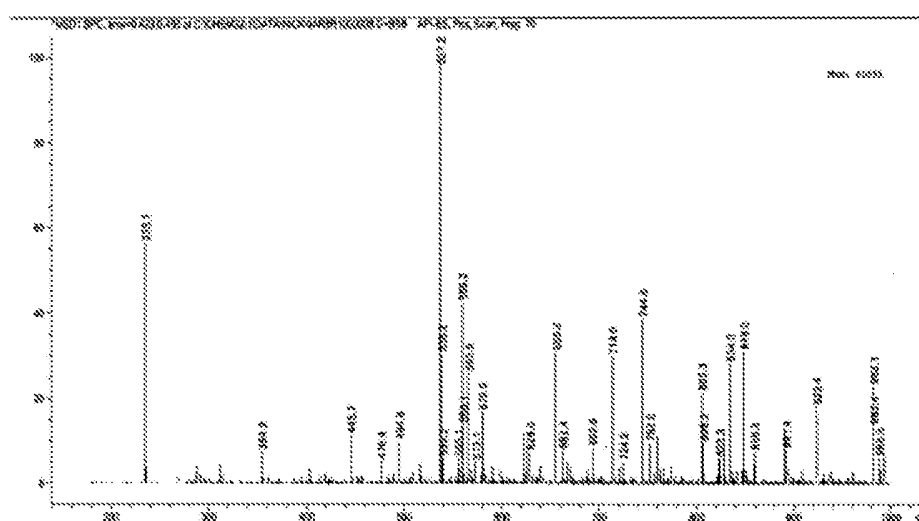
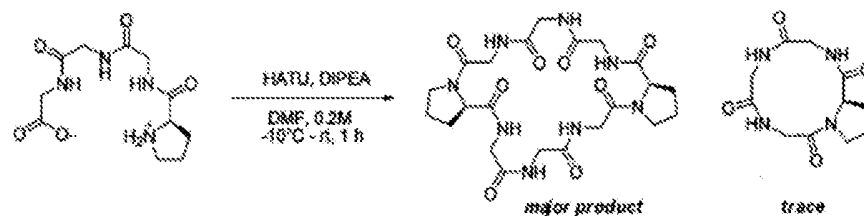


Figura 28. Análise LC-MS(ESI) em bruto da ciclização mediada por HATU de Pro-Gly-Gly-Gl a 0,2 M.

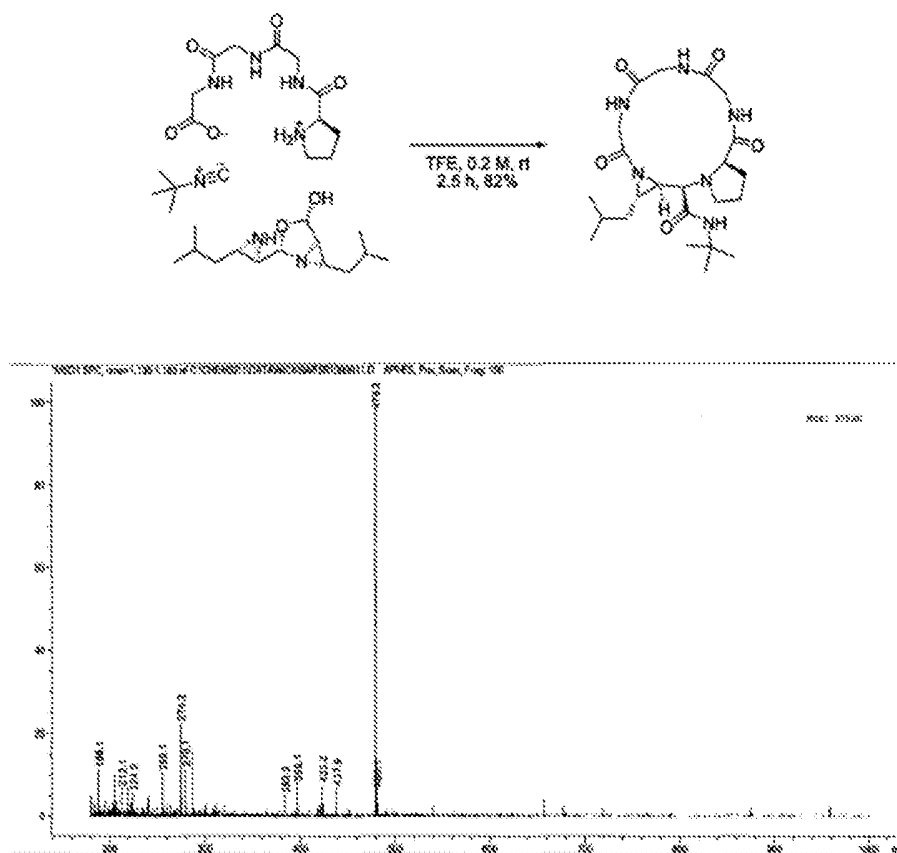


Figura 29. Análise LC-MS(ESI) em bruto da ciclização mediada por isocianeto/aminoaldeído de Pro-Gly-Gly-Gl a 0,2 M.

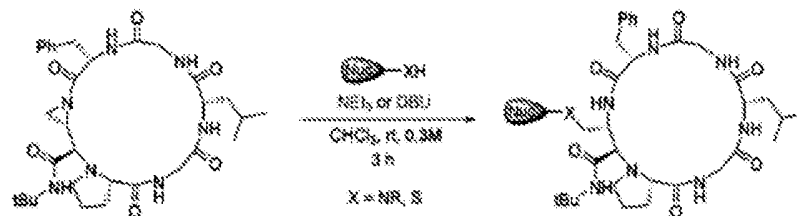


Figura 30. Abertura do anel nucleofílico de péptidos cíclicos que contêm aziridina.

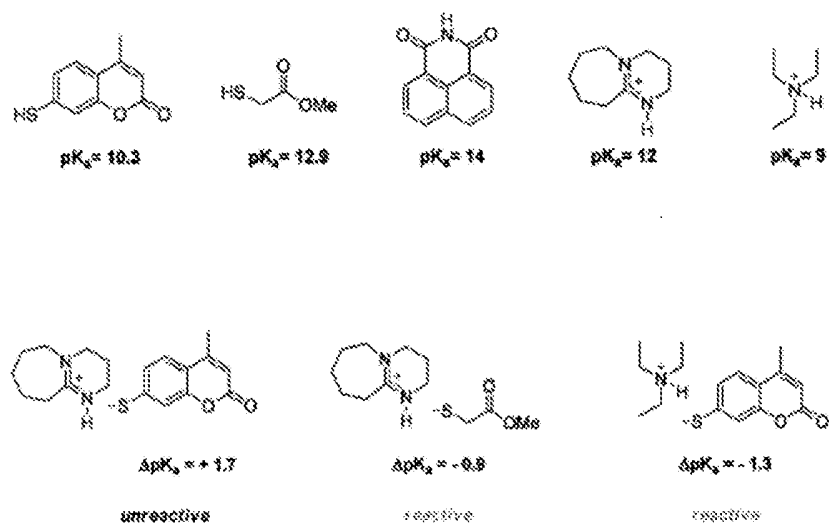


Figura 31. pK_a 's de tiós e iões amónio e ΔpK_a de pares iónicos.

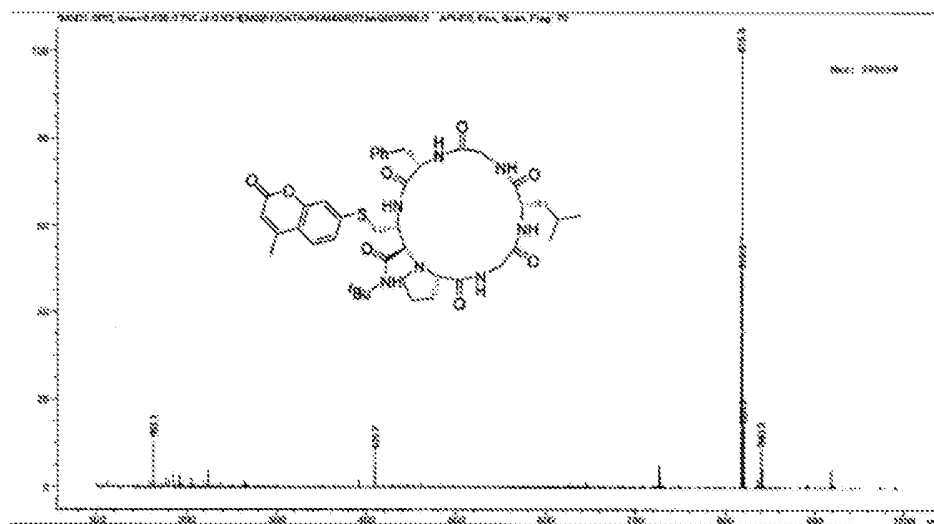


Figura 32. Mistura reacional em bruto do produto tiol aberto.