

(11) Número de Publicação: **PT 1699455 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4168 (2013.01) **A61K 31/4178**
(2013.01)

C07D 233/88 (2013.01) **C07D 239/22** (2013.01)

C07D 271/06 (2013.01) **C07D 401/04** (2013.01)

C07D 401/10 (2013.01) **C07D 401/12** (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01) **C07D 403/06** (2013.01)

C07D 403/10 (2013.01) **C07D 403/14** (2013.01)

C07D 405/06 (2013.01) **C07D 405/14** (2013.01)

C07D 407/14 (2013.01)

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

(22) Data de pedido: **2004.12.13**

(30) Prioridade(s): **2003.12.15 US 529535 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.09.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.05.08**
162/2013

(73) Titular(es):

MERCK SHARP & DOHME CORP.

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY NJ
07065-0907

US

(72) Inventor(es):

WILLIAM J. GREENLEE

YUSHENG WU

LINGYAN WANG

ANDREW STAMFORD

ZHAONING ZHU

US

US

US

US

US

(74) Mandatário:

LUIS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

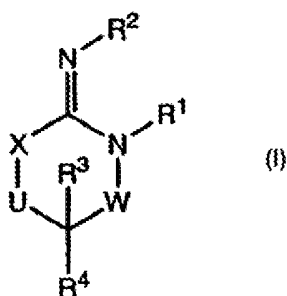
(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE PROTEASE DE ASPARTILO HETEROCÍCLICOS**

(57) Resumo:

SÃO REVELADOS COMPOSTOS DA FÓRMULA (I) OU UM SEU ESTEREOISÓMERO, TAUTÓMERO, OU SAL OU SOLVATO FARMACÊUTICA-MENTE ACEITÁVEL. É TAMBÉM REVELADO O MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PROTEASE DE ASPARTILO E, EM PARTICULAR, OS MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, DOENÇAS COGNITIVAS E NEURODEGENERATIVAS, E OS MÉTODOS DE INIBIÇÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA, PLASMEPSINAS, CATEPSINA D E ENZIMAS DE PROTOZOÁRIOS. SÃO TAMBÉM REVELADOS MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS COGNITIVAS E NEURODEGENERATIVAS USANDO OS COMPOSTOS DA FÓRMULA (I) EM COMBINAÇÃO COM UM INIBIDOR DE COLINESTERASE OU UM ANTAGONISTA MUSCARÍNICO.

RESUMO**"INIBIDORES DE PROTEASE DE ASPARTILO HETEROCÍCLICOS"**

São revelados compostos da fórmula (I) ou um seu estereoisômero, tautômero, ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável. É também revelado o método de inibição de protease de aspartilo e, em particular, os métodos de tratamento de doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas, e os métodos de inibição do vírus da imunodeficiência humana, plasmepsinas, catepsina D e enzimas de protozoários. São também revelados métodos de tratamento de doenças cognitivas e neurodegenerativas usando os compostos da fórmula (I) em combinação com um inibidor de colinesterase ou um antagonista muscarínico.



DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DE PROTEASE DE ASPARTILO HETEROCÍCLICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta revelação diz respeito a inibidores de protease de aspartilo (ou aspartil-protease) heterocíclicos, a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos, à sua utilização no tratamento de doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e neurodegenerativas, e à sua utilização como inibidores do vírus da imunodeficiência humana, plasmepsinas, catepsina D e enzimas de protozoários.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Oito proteases aspárticas humanas da família A1 (tipo pepsina) são conhecidas até à data: pepsina A e C, renina, BACE, BACE 2, napsina A, catepsina D em condições patológicas.

O papel do sistema renina-angiotensina (RAS ou SRA) na regulação da pressão sanguínea (ou pressão arterial) e eletrólitos no soro foi bem estabelecido (S. Oparil *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **291** (1974) 381-401/446-57). A angiotensina II octapéptida, um vasoconstritor potente e estimulante para a libertação de aldosterona adrenal, foi processada a partir do precursor decapeptídeo

angiotensina I, que por sua vez foi processada a partir do angiotensinogénio pela enzima renina. A angiotensina-II também foi encontrada a desempenhar papéis no crescimento de células do músculo liso vascular, inflamação, geração de espécies reativas de oxigénio e trombose, influencia a aterogénese e dano vascular. Clinicamente, o benefício de interrupção da geração de angiotensina II por meio do antagonismo da conversão de angiotensina I foi bem conhecido, e existem numerosos fármacos inibidores da ECA no mercado. O bloqueio da conversão precoce do angiotensinogénio a angiotensina I, isto é a inibição da enzima renina, deverá ter efeitos semelhantes, mas não idênticos. Uma vez que a renina é uma protease de aspartilo cujo único substrato natural é o angiotensinogénio, acredita-se que deverá haver menos efeitos adversos frequentes para controlar a pressão arterial elevada e sintomas relacionados regulada pela angiotensina-II através da sua inibição.

Uma outra protease, catepsina-D, está envolvida na biogénese lisossómica e tornar a proteína alvo e pode também estar envolvida no processamento de antigénios e apresentação de fragmentos de péptidos. Ela tem sido associada a numerosas doenças, incluindo a doença de Alzheimer, doença do tecido conjuntivo, distrofia muscular e cancro da mama.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que é por fim fatal. A

progressão da doença está associada com a perda progressiva da função cognitiva relacionada com a memória, raciocínio, orientação e julgamento. Mudanças comportamentais, incluindo confusão, depressão e agressividade, também se manifestam à medida que a doença progride. As disfunções cognitivas e comportamentais são tidas como resultando da função neuronal alterada e da perda neuronal no hipocampo e no córtex cerebral. Os tratamentos da DA atualmente disponíveis são paliativos e, ainda que eles melhorem as perturbações cognitivas e comportamentais, eles não impedem a progressão da doença. Portanto, há uma necessidade médica não atendida de tratamentos da DA que parem a progressão da doença.

As características patológicas da DA são a deposição de placas de β -amiloide ($A\beta$) extracelulares e entrelaçamentos neurofibrilares intracelulares constituídos por proteína tau anormalmente fosforilada. Os indivíduos com DA exibem depósitos de $A\beta$ característicos, em regiões do cérebro conhecidas por serem importantes para a memória e cognição. Acredita-se que o $A\beta$ é o agente causativo fundamental da perda e disfunção de células neuronais o que está associado com o declínio cognitivo e comportamental. As placas de amiloide consistem predominantemente de peptídeos $A\beta$ constituídos por 40-42 resíduos de aminoácidos, os quais são derivados do processamento da proteína precursora de amiloide (PPA). A PPA é processada por múltiplas atividades de protease distintas. Os peptídeos $A\beta$ resultam da clivagem da PPA por β -secretase na

posição correspondente ao terminal N de A β , e no terminal C por atividade de γ -secretase. A PPA também é clivada pela atividade de α -secretase resultando no fragmento segregado não amiloidogénico conhecido como PPA solúvel.

Uma aspartil-protease conhecida como BACE-1 foi identificada como responsável pela atividade de β -secretase para a clivagem da PPA na posição correspondente ao terminal N de peptídeos A β .

Evidências bioquímicas e genéticas acumuladas suportam um papel central do A β na etiologia da DA. Por exemplo, foi demonstrado A β ser tóxico para células neuronais *in vitro* e quando injetado em cérebros de roedores. Além disso, são conhecidas formas herdadas de DA de início precoce nas quais estão presentes mutações bem definidas de PPA ou presenilinas. Estas mutações aumentam a produção de A β e são considerados causadoras da DA.

Uma vez que os péptidos A β são formados como resultado de atividade de β -secretase, a inibição da BACE-1 deve inibir a formação de peptídeos A β . Assim, a inibição da BACE-1 é uma abordagem terapêutica para o tratamento da DA e outras doenças cognitivas e neurodegenerativas causadas pela deposição da placa de A β .

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Tem sido demonstrado clinicamente que compostos

tais como indinavir, ritonavir e saquinavir, que são inibidores da protease de aspartilo do VIH, resultam na baixa da carga viral. Como tal, será de esperar que os compostos aqui descritos sejam úteis para o tratamento da SIDA. Tradicionalmente, um alvo principal para os investigadores tem sido a protease de VIH-1, uma aspartil-protease relacionada com a renina.

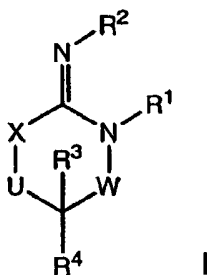
Além disso, o vírus da leucemia da célula T humana de tipo I (HTLV-I) é um retrovírus humano que tem sido clinicamente associado com leucemia da célula T do adulto e outras doenças crónicas. Como outros retrovírus, o HTLV-I requer uma aspartil-protease para processar proteínas precursoras virais, que produzem viriões maduros. Isso torna a protease um alvo atraente para o desenho de inibidores. Moore, et al., Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I, Infection 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, 2003, 1073. CODEN; 69EUCH conference, NA 2004: 137641 CAPLUS.

As plasmepsinas são enzimas proteases de aspartilo essenciais do parasita da malária. Os compostos para a inibição de plasmepsinas proteases de aspartilo, particularmente I, II, IV e HAP, estão em desenvolvimento para o tratamento da malária. Freire et al., WO 2002074719. Em Byoung-Kuk et al., "Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean" in *Journal of Parasitology*, **42(2)** (junho 2004) 261-

-6. Código da publicação: 9435800. Além disso, os compostos utilizados para alvejar plasmepsinas proteases de aspartilo (por exemplo I, II, IV e HAP), têm sido usados para matar parasitas da malária tratando deste modo os pacientes assim afetados. Certos compostos também exibiram atividade inibidora contra a catepsina D.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente descrição diz respeito a compostos que têm a fórmula de estrutura I



ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que

W é uma ligação, $-C(=S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-C(R^6(R^7))-$, $-N(R^5)-$ ou $-C(=N(R^5))-$;

X é $-O-$, $-N(R^5)-$ ou $-C(R^6(R^7))-$, com a condição de que quando X é $-O-$, U não é $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NR^5)-$;

U é uma ligação, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-P(O)(OR^{15})-$, $-C(=NR^5)-$, $-(C(R^6(R^7)))_b-$ ou $-N(R^5)-$; em que b é 1 ou 2, com a condição de que quando W é $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ ou $-N(R^5)-$, U não é $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ ou $-N(R^5)-$; com a condição de que quando X é $-N(R^5)-$ e W é $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,

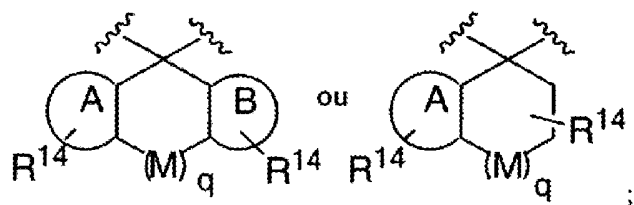
-O- ou $-N(R^5)-$, então U não é uma ligação;

R^1 , R^2 e R^5 são selecionados independentemente a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, OR^{15} , $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$, com a condição de que R^1 e R^5 não são ambos selecionados a partir de $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

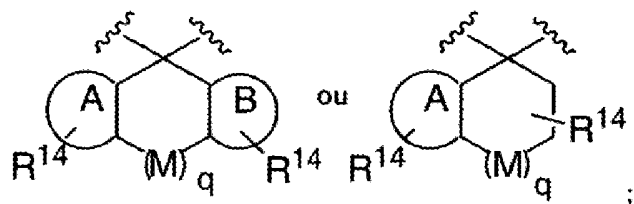
R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são selecionados independentemente a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(A^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(A^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ e $-C(=NOH)R^8$, com a condição de que quando U é -O- ou $-N(R^5)-$, então R^3 , R^4 , R^6 e R^7 não são halogéneo, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ou $-N(R^{11})C(O)OR^9$; com a condição de que quando W é -O- ou $-N(R^5)-$, então R^3 e R^4 não são halo, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ou $-N(R^{11})C(O)OR^9$; e com a condição de que quando X é $-N(R^5)-$, W é $-C(O)-$ e U é uma ligação, R^3 , R^4 , R^6 e R^7 não são halo, $-CN$, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ ou

$-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$; ou R^3 , R^4 , R^6 e R^7 , juntamente com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquilo de 3-7 membros facultativamente substituído por R^{14} ou um éter cicloalquílico de 3-7 membros facultativamente substituído por R^{14} ;

ou R^3 e R^4 ou R^6 e R^7 em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados são combinados para formar grupos multicíclicos tais como



em que M é $-CH_2-$, S, $-N(R^{19})-$ ou O, A e B são independentemente arilo ou heteroarilo e q é 0, 1 ou 2 com a condição de que quando q é 2, um M deve ser um átomo de carbono e quando q é 2, M é facultativamente uma ligação dupla; e com a condição de que quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 formam os referidos grupos multicíclicos



então os grupos R^3 e R^4 ou R^6 e R^7 adjacentes não podem ser combinados para formar os referidos grupos multicíclicos;

R^8 é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ e $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo e heteroarilalquilo;

R^{10} é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo e $-N(R^{15})(R^{16})$;

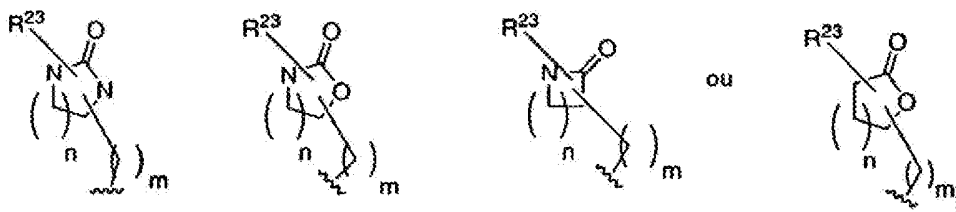
R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ e $-CN$;

R^{14} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N-$

$(R^{16}) (R^{17})$ e $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} e R^{17} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, aril-heterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo e R^{18} -heteroarilalquilo; ou

R^{15} , R^{16} e R^{17} são

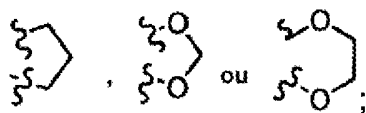


em que R^{23} enumera 0-5 substituintes, m é 0 a 6 e n é 1 a 5;

R^{18} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2C(O)N(\text{alquilo})_2$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(\text{alquilo})$, $-S(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-S(O)NH(\text{arilo})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH(\text{heterocicloalquilo})$, $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$, $-S(O)_2N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$,

-O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-N(\text{arilalquilo})_2$, $-N(\text{arilalquilo})-(\text{heteroarilalquilo})$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$, $-NHC(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})S(O)_2NH(\text{alquilo})$ e $-N(\text{alquil})S(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

ou duas porções R^{18} em carbonos adjacentes podem estar ligadas em conjunto para formarem



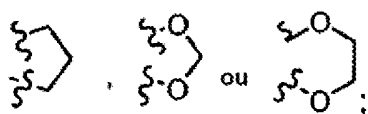
R^{19} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo;

R^{20} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo substituído por halo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo;

e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{21} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$,

$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})-R^{16}$,
 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$,
 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$,
 $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-$
 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$,
 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)-$
 OR^{16} , $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $=NOR^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ e
 $-S(O)_2R^{15}$; e em que cada um dos alquilo, cicloalcenilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 heteroarilalquilo, grupos alcenilo e alcinilo em R^{21} são
 independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a
 5 grupos R^{22} independentemente selecionados a partir do
 grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$,
 $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-alquil-C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$,
 $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$,
 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})-$
 $C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$,
 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})-$
 (R^{17}) , $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$,
 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $=NOR^{15}$, $-NO_2$,
 $-S(O)R^{15}$ e $-S(O)_2R^{15}$;

ou duas porções R^{21} ou duas R^7 em carbonos adjacentes
 podem estar ligadas em conjunto para formarem



e quando R^{21} ou R^{22} são selecionados a partir do grupo

constituído por $-G(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ e $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} e R^{16} em conjunto podem ser uma cadeia C_2 a C_4 em que, facultativamente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por $-C(O)-$ ou $-N(H)-$ e R^{15} e R^{16} , em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, facultativamente substituído por R^{23} ;

R^{23} é 1 a 5 grupos independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{25})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ e $-S(O)_2R^{24}$; e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^{23} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{27} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, hetero-

cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo e R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O}-\text{heterocicloalquilo}$, $-\text{O}-\text{cicloalquilalquilo}$, $-\text{O}-\text{heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$,

-NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo),
 -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo),
 -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquil)-
 (alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) e -N(alquil)S(O)₂N-
 (alquil)(alquilo);

R²⁸ é alquilo, cicloalquilo, arilalquilo ou hetero-
 arilalquilo; e

R²⁹ é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,
 heteroarilo ou heteroarilalquilo;

com a condição de que quando W é -C(O)- e U é uma
 ligação, R¹ não é fenilo facultativamente substituído, e
 que quando U é -C(O)- e W é uma ligação, R⁵ não é fenilo
 facultativamente substituído;

com a condição de que nem R¹ nem R⁵ é -C(O)-alquil-
 -azetidinona ou alquilo dissustituído com (-COOR¹⁵ ou
 -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)) e (-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)-
 R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N-
 (R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) ou -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶);

com a condição de que quando R¹ é metilo, X é -N(R⁵)-,
 R² é H, W é -C(O)- e U é uma ligação, (R³, R⁴) não é (H, H),
 (fenilo, fenilo), (H, fenilo), (benzilo, H), (benzilo,
 fenilo), (i-butilo, H), (i-butilo, fenilo), (OH-fenilo,
 fenilo), (halo-fenilo, fenilo), ou (CH₃O-fenilo, NO₂-
 -fenilo); e quando W é uma ligação e U é -C(O)-, (R³, R⁴)
 não é (H, H), (fenilo, fenilo), (H, fenilo), (benzilo, H),
 (benzilo, fenilo), (i-butilo, H), (i-butilo, fenilo), (OH-
 -fenilo, fenilo), (halo-fenilo, fenilo), ou (CH₃O-fenilo,

NO₂-fenilo);

com a condição de que quando X é -N(R⁵)-, R¹ e R⁵ são cada um H, W é -C(O)- e U é uma ligação, (R³, R⁴) não é (fenilo facultativamente substituído, benzilo facultativamente substituído), (fenilo facultativamente substituído, heteroarilalquilo) ou (heteroarilo, heteroarilalquilo);

com a condição de que quando U é uma ligação, W é -C(O)-, e R³ e R⁴ formam um anel com o carbono ao qual eles estão ligados, R¹ não é 2-CF₃-3-CN-fenilo;

com a condição de que quando X é -N(R⁵)-, U é -O- e W é uma ligação ou -C(R⁶)(R⁷)-, (R³, R⁴) não é (H, -NHC(O)-alquil-heteroarilo) ou (H, alquil-NHC(O)-alquil-heteroarilo); e

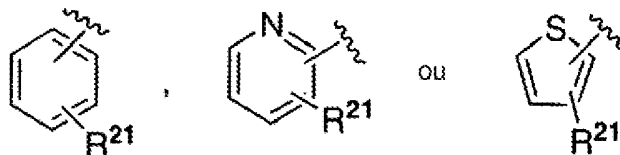
com a condição de que quando X é -N(R⁵)-, R¹ e R⁵ não são -alquilaril-aril-SO₂-N(R¹⁵)(R¹⁶) em que R¹⁵ é H e R¹⁶ é heteroarilo;

com a condição de que quando R¹ é R²¹-arilo ou R²¹-arilalquilo, em que R²¹ é -OCF₃, -S(O)CF₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂CHF₂, -S(O)₂CF₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -SF₅ ou -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶;

em que R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo, R¹⁸-alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilo, R¹⁸-arilo e R¹⁸-heteroarilo; U é uma ligação ou -CH₂; e X é -N(R⁵)-; então R⁵ é H;

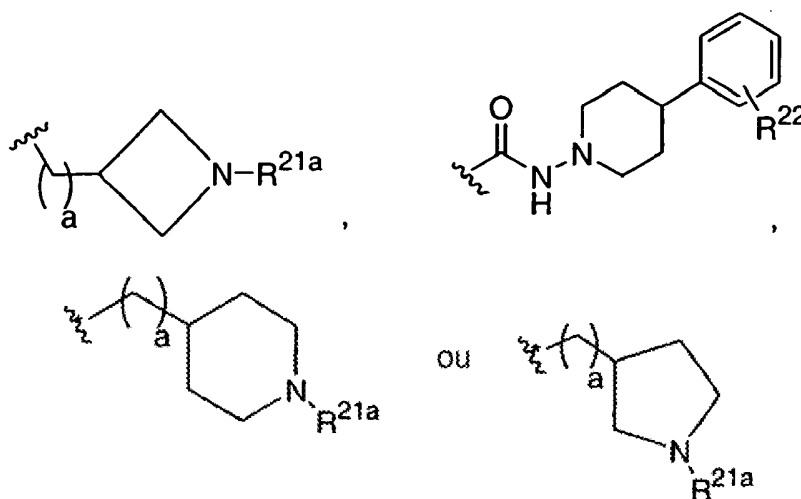
com a condição de que quando U é uma ligação,

R^3 e R^4 são alquilo,



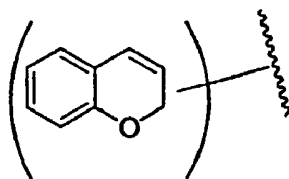
onde R^{21} é halo, -CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo ou haloalcoxi, ou R^3 e R^4 , em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquilo de 3-7 membros,

e R^1 é

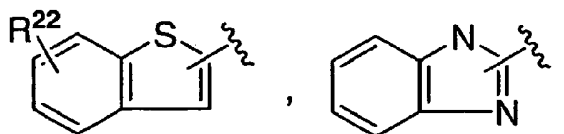
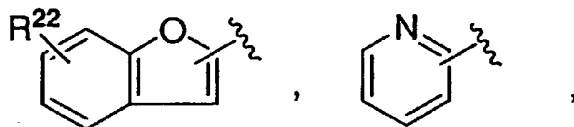
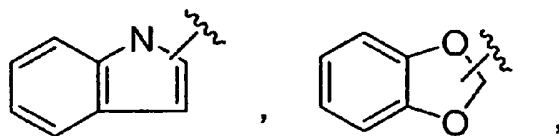


onde a é 0 a 6 e R^{22} é alquilo, alcoxi, halo, -CN, -OH, -NO₂ ou haloalquilo;

então R^{21a} não é H, -C(O)₂ R^{15} , em que R^{15} é selecionado a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo e alquilo substituído com fenilo, alquilo ou alquil- R^{22} , em que R^{22} é selecionado a partir do grupo constituído por fenilo, fenilo substituído com alquilo, e



em que R^{22} é selecionado a partir do grupo constituído por H, metoxi, nitro, oxo, -OH, halo e alquilo,



De acordo com a presente invenção, são proporcionados compostos da Fórmula IB conforme definido nas reivindicações apensas, e seus estereoisómeros, tautómeros e sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

É também aqui revelada uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula I e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

É também aqui revelado um método de inibição de protease de aspartilo compreendendo a administração de pelo menos um composto de fórmula I a um paciente com necessidade de tais tratamentos.

Mais especificamente, é aqui revelado: um método de tratamento de uma doença cardiovascular tal como hipertensão, insuficiência renal, ou uma doença modulada pela inibição de renina; um método de tratamento vírus da imunodeficiência humana; um método de tratamento a doença cognitiva ou neurodegenerativa tal como doença de Alzheimer; um método de inibição de plasmepsinas I e II para o tratamento da malária; um método de inibição de catepsina D para o tratamento de doença de Alzheimer, cancro da mama e cancro do ovário; e um método de inibição de enzimas de protozoários, por exemplo a inibição de *plasmodium falciparum*, para o tratamento de infeções fúngicas. Os referidos métodos de tratamento compreendem administração de pelo menos um composto de fórmula I a um paciente com necessidade de tal tratamento. Em particular, é revelado um método de tratamento da doença de Alzheimer compreendendo a administração de pelo menos um composto de fórmula I a um paciente com necessidade de tal tratamento.

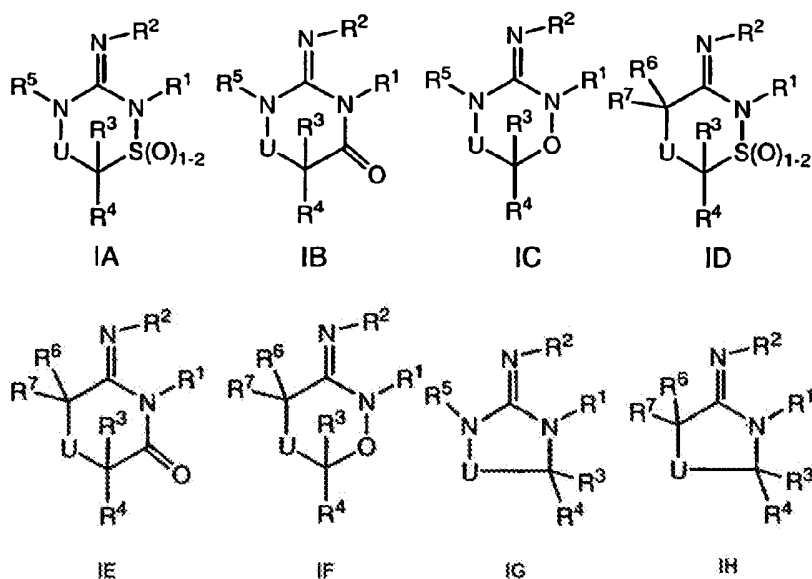
É também aqui revelado um método de tratamento da doença de Alzheimer compreendendo a administração a um paciente com necessidade de tal tratamento de uma combinação de pelo menos um composto de fórmula I e um inibidor de colinesterase ou um antagonista muscarínico.

É também aqui revelado um kit compreendendo em recipientes separados numa única embalagem composições farmacêuticas para utilização em combinação, no qual um

recipiente compreende um composto de fórmula I num agente de suporte farmacologicamente aceitável e um segundo recipiente compreende um inibidor de colinesterase ou um antagonista muscarínico num agente de suporte farmacologicamente aceitável, sendo as quantidades combinadas uma quantidade eficaz para tratar uma doença cognitiva ou doença neurodegenerativa tal como a doença de Alzheimer.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os compostos de fórmula I em que X, W e U são conforme acima definidos incluem as seguintes estruturas independentemente preferidas:



Em compostos de fórmulas IA a IF, U é preferivelmente uma ligação ou -C(R⁶)(R⁷)-. Em compostos de fórmulas IG e IH, U é preferivelmente -C(O)-.

Será entendido que uma vez que a definição de R¹

é a mesma que a definição de R^5 , quando X é $-N(R^5)-$, os compostos de fórmula I em que W é uma ligação e U é uma ligação, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$ ou $-N(R^5)-$ são equivalentes a compostos de fórmula I em que U é uma ligação e W é uma ligação, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$ ou $-N(R^5)-$.

Os compostos mais preferidos são os de fórmula IB em que U é uma ligação ou aqueles de fórmula IB em que U é $-G(R^6)(R^7)-$.

Um outro grupo de compostos de fórmula I preferidos é aquele em que R^2 é H.

R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são preferivelmente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ e $-C(=NOH)R^8$.

R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são preferivelmente selecionados a partir do grupo constituído por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo e cicloalquilalquilo.

Num grupo de compostos preferidos

U é uma ligação ou -C(O)-;

W é uma ligação ou -C(O)-;

X é -N(R⁵)-;

R¹ é H, alquilo, R²¹-alquilo, arilalquilo, R²¹-arilalquilo, cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo ou R²¹-heterocicloalquilalquilo,

R² é H;

R³ é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo ou R²¹-arilalquilo;

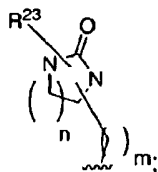
R⁴ é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo ou R²¹-arilalquilo;

R⁵ é H, alquilo, R²¹-alquilo, arilalquilo, R²¹-arilalquilo, cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo ou R²¹-heterocicloalquilalquilo;

R⁶ é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo ou R²¹-arilalquilo;

R⁷ é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo ou R²¹-arilalquilo;

R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ é H, R¹⁸-alquilo, alquilo ou



R²¹ é alquilo, arilo, halo, -OR¹⁵, -NO₂, -C(O)R¹⁵, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) ou -CH(R¹⁵)(R¹⁶);

n é 1;

m é 1;

R^{18} é $-OR^{20}$

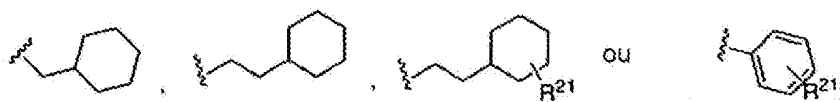
R^{20} é arilo;

e

R^{23} é alquilo.

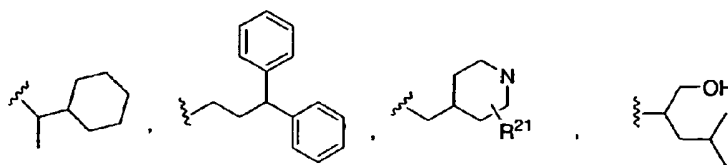
Num grupo de compostos preferidos

R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são

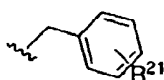


e

R^1 e R^5 é H, CH_3 ,



ou



Num grupo adicional de compostos preferidos;

U é uma ligação ou $-C(O)-$;

W é uma ligação ou $-C(O)-$;

X é $-N(R^5)-$;

R^1 é H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -aril-alquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo,

R^2 é H;

R^3 é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo,

arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

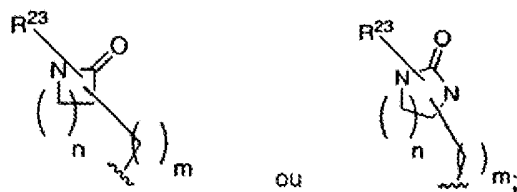
R^4 é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^5 é H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -arilalquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^6 é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^7 é alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo ou R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^{15} , R^{16} e R^{17} é H, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, R^{18} -alquilo, alquilo, arilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, arilalquilo,



n é 1 ou 2;

m é 0 ou 1;

R^{18} é $-OR^{20}$ ou halo;

R^{20} é arilo ou arilo substituído por halo;

R^{21} é alquilo, arilo, heteroarilo, R^{22} -alquilo, R^{22} -arilo, R^{22} -heteroarilo, halo, heterocicloalquilo, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{16})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ ou $-CH(R^{15})(R^{16})$;

R^{22} é $-OR^{15}$ ou halo

e

R^{23} é H ou alquilo.

Conforme acima usado, e ao longo de toda a especificação, os termos seguintes, a menos que indicado de outra maneira, deverão ser entendidos como tendo os seguintes significados:

"Paciente" inclui não só seres humanos mas também animais.

"Mamífero" significa seres humanos e outros animais mamíferos.

"Alquilo" significa um grupo hidrocarboneto

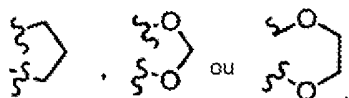
alifático que pode ser linear ou ramificado e compreendendo cerca de 1 até cerca de 20 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquilo preferidos contêm cerca de 1 até cerca de 12 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquilo mais preferidos contêm cerca de 1 até cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquilo inferior tais como metilo, etilo ou propilo, estão ligados a uma cadeia alquilo linear. "Alquilo inferior" significa um grupo tendo cerca de 1 até cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. Exemplos não-limitantes de grupos alquilo adequados incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo e decilo. Grupos R^{32} -alquilo substituído incluem fluorometilo, trifluorometilo e ciclopropilmetilo.

"Alcenilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado e compreendendo cerca de 2 até cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alcenilo preferidos têm cerca de 2 até cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 até cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquilo inferior tais como metilo, etilo ou propilo, são ligados a uma cadeia alcenilo linear. "Alcenilo inferior" significa cerca de 2 até cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. Exemplos não limitantes de grupos alcenilo adequados incluem etenilo,

propenilo, *n*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, octenilo e decenilo.

"Alcinilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado e compreende cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Os grupos alcinilo preferidos possuem cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia, e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquilo inferiores tais como metilo, etilo ou propilo, estão ligados a uma cadeia alcinilo linear. "Alcinilo inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. Exemplos não limitantes de grupos alcinilo adequados incluem etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, *n*-pentinilo e decinilo.

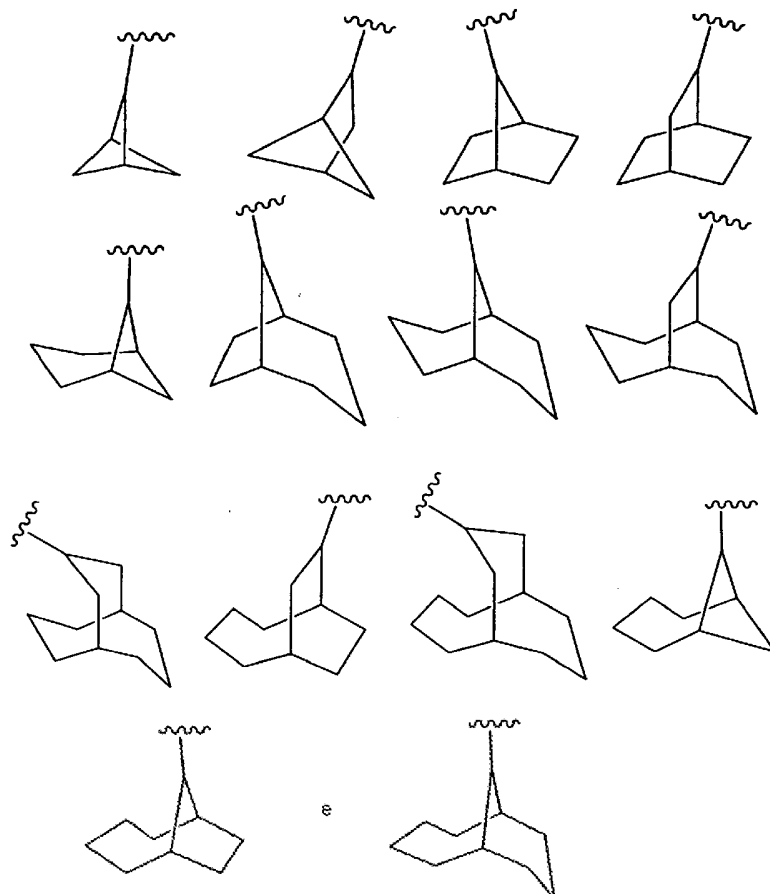
"Arilo" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. O grupo arilo pode ser facultativamente substituído com um ou mais substituintes (por exemplo, R^{18} , R^{21} , R^{22} , etc.), que podem ser iguais ou diferentes, e são conforme aqui definidos, ou dois substituintes em átomos de carbono adjacentes podem ser ligados em conjunto para formar



Exemplos não limitantes de grupos arilo adequados incluem fenilo e naftilo.

Heteroarilo" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos no anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel, em que um a quatro dos átomos do anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, sozinhos ou em combinação. Os heteroarilos preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O "heteroarilo" pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes R^{21} que podem ser iguais ou diferentes, e são conforme aqui definidos. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz do heteroarilo significa que pelo menos um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, respetivamente, está presente como um átomo do anel. Um átomo de azoto de um heteroarilo pode ser facultativamente oxidado ao N-óxido correspondente. Exemplos não limitantes de heteroarilos adequados incluem piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo e semelhantes.

"Cicloalquilo" significa um sistema de anel mono ou multicíclico não aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Os anéis cicloalquilo preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos no anel. O cicloalquilo pode ser facultativamente substituído com um ou mais substituintes R^{21} que podem ser iguais ou diferentes, e são conforme acima definido. Exemplos não limitantes de cicloalquilos monocíclicos adequados incluem ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e semelhantes. Exemplos não limitantes de cicloalquilos multicíclicos adequados incluem 1-decalina, norbornilo, adamantilo e semelhantes. Outros exemplos não limitantes de cicloalquilo incluem os seguintes



"Éter cicloalquílico" significa um anel não aromático de 3 a 7 membros contendo um átomo de oxigénio e de 2 a 7 átomos de carbono. Os átomos de carbono do anel podem ser substituídos, com a condição de que os substituintes adjacentes ao oxigénio do anel não incluem halo ou substituintes unidos ao anel através de um átomo de oxigénio, azoto ou enxofre.

"Cicloalcenilo" significa um mono não aromático ou um sistema de anel multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. O anel cicloalcenilo pode ser facultativamente substituído com um ou mais grupos R^{21} . Os substituintes que podem ser iguais ou diferentes, e são conforme acima definido. Anéis cicloalcenilo preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos no anel. Exemplos não limitantes de cicloalcenilos monocíclicos adequados incluem ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e semelhantes. Um exemplo não limitativo de um cicloalcenilo multicíclico é norbornilenilo adequado.

"Heterociclenilo" significa um sistema em anel monocíclico ou multicíclico não aromático contendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos no anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel, em que um ou mais dos átomos no sistema um anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, sozinho ou em combinação, e que contém pelo menos uma ligação dupla

carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-azoto. Não há nenhuns átomos de oxigénio e/ou enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Os anéis heterociclenilo preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz do heterociclenilo significa que pelo menos um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, respetivamente, está presente como um átomo do anel. O heterociclenilo pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes do sistema de anel, em que "substituintes do sistema de anel" é conforme acima definido. O átomo de azoto ou de enxofre do heterociclenilo pode ser facultativamente oxidado ao correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido. Exemplos não limitantes de grupos aza-heterociclenilo monocíclicos adequados incluem 1,2,3,4-tetra-hidropiridina, 1,2-di-hidropiridilo, 1,4-di-hidropiridilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo e semelhantes. Exemplos não limitantes de grupos oxa-heterociclenilo adequados incluem 3,4-di-hidro-2H-pirano, di-hidrofuranilo, fluorodi-hidrofuranilo e semelhantes. Um exemplo não limitativo de um grupo oxa-heterociclenilo multicíclico adequado é 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Exemplos não limitantes de anéis tia-heterociclenilo monocíclicos adequados incluem di-hidrotiofenilo, di-hidrotiopiranilo e semelhantes.

"Halo" significa grupos flúor, cloro, bromo ou iodo. Os preferidos são flúor, cloro ou bromo, e os mais

preferidos são flúor e cloro.

"Haloalquilo" significa um alquilo conforme acima definido em que um ou mais átomos de hidrogénio no alquilo é substituído por um grupo halo definido acima.

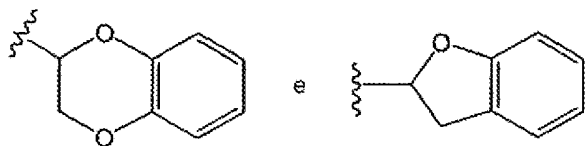
"Heterociclilo" (ou heterocicloalquilo) significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico não aromático saturado compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos no anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel, em que 1-3, preferivelmente 1 ou 2 dos átomos no sistema em anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, sozinhos ou em combinação. Não há nenhuns átomos de oxigénio e/ou de enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Os heterociclilos preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz do heterociclilo significa que pelo menos um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, respetivamente, está presente como um átomo do anel. O heterociclilo pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes R^{21} , os quais podem ser iguais ou diferentes, e são conforme aqui definidos. O átomo de azoto ou de enxofre do heterociclilo pode ser facultativamente oxidado ao correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido. Exemplos não limitantes de anéis heterociclilo monocíclicos adequados incluem piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotio-

fenilo, tetra-hidrotiopiraniilo e semelhantes.

"Arilalquilo" significa um grupo aril-alquilo em que os grupos arilo e alquilo são conforme previamente descritos. Aralquilos preferidos compreendem um grupo alquilo inferior. Exemplos não limitantes de grupos aralquilo adequados incluem benzilo, 2-fenetilo e naftalenilmetilo. A ligação à porção parental é através do grupo alquilo.

"Arilcicloalquilo" significa um grupo derivado de um arilo e cicloalquilo condensados conforme aqui definidos. Arilcicloalquilos preferidos são aqueles em que arilo é fenilo e cicloalquilo consiste de cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O arilcicloalquilo pode ser facultativamente substituído por 1-5 substituintes R^{21} . Exemplos não limitantes de arilcicloalquilos adequados incluem indanilo e 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo e semelhantes. A ligação à porção parental é através de um átomo de carbono não-aromático.

"Aril-heterocicloalquilo" significa um grupo derivado de um arilo e heterocicloalquilo condensados conforme aqui definidos. Arilcicloalquilos preferidos são aqueles em que arilo é fenilo e heterocicloalquilo consiste de cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. O aril-heterocicloalquilo pode ser facultativamente substituído por 1-5 substituintes R^{21} . Exemplos não limitantes de aril-heterocicloalquilos adequados incluem



A ligação à porção parental é através de um átomo de carbono não-aromático.

De modo semelhante, "heteroarilalquilo", "cicloalquilalquilo" e "heterocicloalquilalquilo" significa um grupo heteroaril-, cicloalquil- ou -heterocicloalquil- alquilo em que o heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo e alquilo são conforme previamente descrito. Os grupos preferidos contêm um grupo alquilo inferior. A ligação à porção parental é através do grupo alquilo.

"Acilo" significa um grupo HC(O)- , alquil-C(O)- , alcenil-C(O)- , alcinil-C(O)- ou cicloalquil-C(O)- em que os vários grupos são conforme anteriormente descrito. A ligação à porção parental é por meio do carbonilo. Os acilos preferidos contêm um alquilo inferior. Exemplos não limitantes de grupos acilo adequados incluem formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo e ciclohexanoílo.

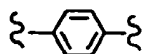
"Alcoxi" significa um grupo alquil-O- no qual o grupo alquilo é conforme anteriormente descrito. Exemplos não limitantes de grupos alcoxi adequados incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi e heptoxi. A ligação à porção parental é através do oxigénio de éter.

"Alcoxialquilo" significa um grupo derivado de um grupo alcoxi e alquilo, conforme aqui definido. A ligação à porção parental é através do grupo alquilo.

"Arilalcenilo" significa um grupo derivado de um arilo e alcenilo conforme aqui definidos. Arilalcenilos preferidos são aqueles em que arilo é fenilo e o alcenilo consiste de cerca de 3 a cerca de 6 átomos. O arilalcenilo pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes R^{27} . A ligação à porção parental é através de um átomo de carbono não-aromático.

"Arilalcinilo" significa um grupo derivado de um arilo e alcenilo conforme aqui definidos. Arilalcinilos preferidos são aqueles em que arilo é fenilo e o alcinilo consiste de cerca de 3 a cerca de 6 átomos. O arilalcinilo pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes R^{27} . A ligação à porção parental é através de um átomo de carbono não-aromático.

O sufixo "eno" em alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc. indica uma porção divalente, por exemplo, $-CH_2CH_2-$ é etileno, e



é *para*-fenileno.

O termo "facultativamente substituído" significa substituição facultativa com os grupos, radicais ou porções especificados, numa posição ou posições disponíveis.

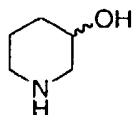
Substituição numa porção cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo inclui a substituição na porção do anel e/ou na porção alquilo do grupo.

Quando uma variável aparece mais do que uma vez num grupo, por exemplo, R^8 em $-N(R^8)_2$, ou uma variável aparece mais do que uma vez na estrutura de fórmula I, por exemplo, R^{15} pode aparecer em ambos os R^1 e R^3 , as variáveis podem ser iguais ou diferentes.

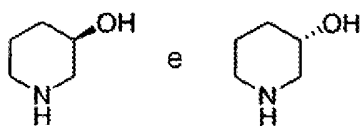
Com referência ao número de porções (por exemplo, substituintes, grupos ou anéis) num composto, a menos que definido de outra maneira, as frases "um ou mais" e "pelo menos um" significam que podem existir na forma de muitas porções conforme quimicamente permitido por via química, e a determinação do número máximo de tais porções está bem dentro do conhecimento dos peritos na técnica. No que diz respeito às composições e métodos que compreendem o uso de "pelo menos um composto de fórmula I" 1 a 3 compostos de fórmula I podem ser administrados ao mesmo tempo, preferivelmente um.

Conforme aqui utilizado, o termo "composição" destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

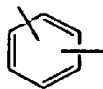
A linha ondulada  como uma ligação indica geralmente uma mistura dos ou apenas um dos possíveis isómeros, por exemplo, contendo a estereoquímica (R)- e (S)-. Por exemplo,



significa contendo ambos

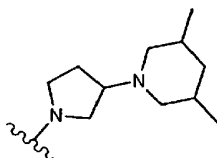


As linhas desenhadas nos sistemas de anéis, tais como, por exemplo:

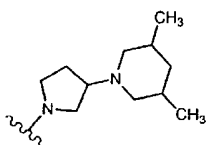


indicam que a linha indicada (ligação) pode ser ligada a qualquer um dos átomos de carbono substituíveis do anel.

Como é bem conhecido na técnica, uma ligação desenhada a partir de um átomo particular em que a porção é delineada na extremidade terminal da ligação indica um grupo metilo ligado através daquela ligação ao átomo, a menos que indicado em contrário. Por exemplo:

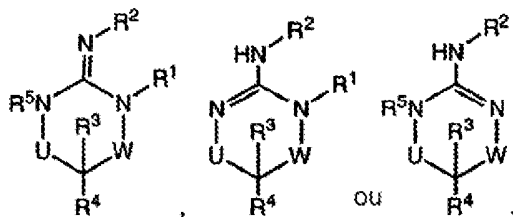


representa

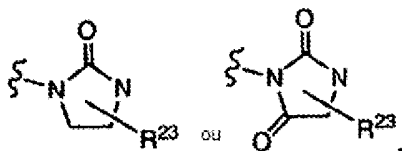


Também deve ser notado que qualquer heteroátomo com valências não satisfeitas no texto, esquemas, exemplos, fórmulas estruturais e quaisquer tabelas presentes é assumido como tendo o átomo ou átomos de hidrogénio para satisfazer as valências.

Os peritos na técnica reconhecerão que certos compostos de fórmula I são tautoméricos, e todas essas formas tautoméricas estão aqui contempladas como parte da presente revelação. Por exemplo, um composto em que X é $-N(R^5)-$ e R^1 e R^5 são cada um H pode ser representado por qualquer uma das seguintes estruturas:



Quando R^{21} e R^{22} , São, por exemplo, $-N(R^{15})C(O)N-(R^{16}(R^{17}))$ e R^{15} e R^{16} formam um anel, a porção formada, é, por exemplo,



Os pró-fármacos e solvatos dos compostos de acordo com a revelação também são aqui contempladas. O termo "pró-fármaco", conforme aqui utilizado, indica um composto que é um precursor de fármaco que, após a administração a um sujeito, sofre uma conversão química por

processos metabólicos ou químicos para originar um composto de fórmula I ou um seu sal e/ou solvato. Uma discussão sobre pró-fármacos é proporcionada em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" in *A.C.S. Symposium Series*, **14** (1987), e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

"Solvato" significa uma associação física de um composto da presente revelação com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve variados graus de ligação iónica e covalente, incluindo ligações de hidrogénio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina do sólido cristalino. "Solvato" abrange não só a fase de solução mas também os solvatos isoláveis. Exemplos não limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos e semelhantes. "Hidrato" é um solvato em que a molécula de solvente é H₂O.

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz" pretende descrever uma quantidade de composto ou de uma composição da presente revelação eficaz na inibição da aspartil-protease e/ou inibição da BACE-1, e assim produzir o efeito terapêutico desejado num paciente adequado.

Os compostos de fórmula I formam sais que também

estão dentro do âmbito e alcance desta revelação. A referência a um composto de fórmula I aqui é entendida como incluindo a referência a seus sais, a menos que indicado de outra forma. O termo "sal" ou "sais", conforme aqui empregue, indica sais ácidos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de fórmula I contém não só uma porção básica, tal como, mas sem constituir limitação, uma piridina ou imidazole, mas também uma porção ácida, tal como, mas sem constituir limitação, um ácido carboxílico, zwitteriões ("sais internos") podem ser formados e estão incluídos nos termos "sal" ou "sais", como aqui usados. Os sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Os sais dos compostos da fórmula I podem ser formados, por exemplo, por reação de um composto de fórmula I com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, num meio tal como um no qual o sal precipita ou em um meio aquoso seguido de liofilização. Os ácidos (e bases) que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmaceuticamente úteis a partir de compostos farmacêuticos básicos (ou ácidos) são discutidos, por exemplo, por S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66(1)** (1977) 1-19; P. Gould, *Internacional J. of Pharmaceutics*, **33** (1986) 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, Nova Iorque, 1996; em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington,

D.C., no seu website); e *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, e Use*, P. Heinrich Stahl, Camille Wermuth G. (Eds.), Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp 330-331.

Os sais de adição de ácido ilustrativos incluem acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclo-pentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, gluco-heptanoatos, glicero-fosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidrocloreto, hidrobrometos, hidroiódetos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, sulfatos de metilo, 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tais como aqueles aqui mencionados) tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos,) undecanoatos e semelhantes.

Exemplos de sais básicos incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos tais como sais de cálcio e de magnésio, sais de alumínio, sais de zinco, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como o benzatinas, dietilamina, diciclo-hexilaminas, hidrabaminas (formadas com N,N-bis(desidroabietil)etileno-

diamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil-aminas, piperazina, fenilciclo-hexilamina, colina, trometamina, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e semelhantes. Grupos contendo azoto básico podem ser quaternizados com agentes como halogenetos de alquilo inferior (e.g. cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo), sulfatos de dialquilo (por exemplo, dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo), halogenetos de cadeia comprida (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo), halogenetos de aralquilo (por exemplo brometos de benzilo e fenetilo), e outros.

Todos esses sais ácidos e sais de base destinam-se a ser sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do âmbito e alcance da revelação e todos os sais de ácido e de base são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para os fins da revelação.

Todos os estereoisómeros (por exemplo, isómeros geométricos, isómeros óticos e semelhantes) dos presentes compostos (incluindo aqueles dos sais, solvatos e pró-fármacos dos compostos bem como os sais e solvatos dos pró-fármacos), tais como aqueles que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo as formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros e formas diastereoméricas, estão contempladas no âmbito e alcance desta revelação. Os estereoisómeros

individuais dos compostos da revelação podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isómeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros selecionados, estereoisómeros. Os centros quirais dos compostos da presente invenção podem ter a configuração S ou R, conforme definido pelas "IUPAC 1974 Recommendations". O uso dos termos "sal", "solvato" "pró-fármaco" e semelhantes, destina-se a ser aplicado igualmente ao sal, solvato e pró-fármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotâmeros, tautómeros, racematos ou pró-fármacos dos presentes compostos.

As formas polimórficas dos compostos de fórmula I, e dos sais, solvatos e pró-fármacos dos compostos de fórmula I, são para ser incluídos na presente revelação.

Os compostos de fórmula I podem ser feitos usando procedimentos conhecidos na técnica. Os métodos preparativos para a preparação de materiais de partida e compostos de fórmula I são mostrados abaixo como esquemas de reação gerais (Método A, Método B, etc.), seguido por procedimentos específicos, mas os peritos na técnica reconhecerão que outros procedimentos podem também ser adequados. Nos Esquemas e nos Exemplos abaixo, são usadas as seguintes abreviaturas:

metil: Me; etil: Et; propil: Pr; butil: Bu; benzil: Bn; butiloxicarbonilo terciário: Boc ou BOC

cromatografia líquida de alta pressão: HPLC

cromatografia líquida-espectroscopia de massa: LCMS

temperatura ambiente: TA ou ta ou RT ou rt
dia: d; horas: h; hora: min
tempo de retenção: R_t
micro-ondas: μW
saturado: sat°; anidro: anidro
1-hidroxibenzotriazole: HOBt
hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI
acetato de etilo: EtOAc
Benziloxicarbonilo: CBZ
[1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)]: Selectfluor
1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno: DBU
tetra-hidrofurano: THF; N,N-dimetilformamida: DMF;
metanol: MeOH; éter dietílico: Et₂O; ácido acético: AcOH;
acetonitrilo: MeCN; ácido trifluoroacético: TFA; diclorometano: DCM; dimetoxietano: DME; difenilfosfinoferroceno (dppf);
n-butil-lítio: n-BuLi; di-isopropilamidato de lítio: LDA
1-hidroxi-7-azabenzotriazole: HOAt
4-N,N-dimetilaminopiridina: DMAP; diisopropiletilamina: DIEA; N-metilmorfolina: NMM
Resina de ácido toluenossulfônico microporosa (resina MP-TsOH)
tris-(2-aminoetil)aminometilo ligado a polistireno (PS-trisamina)
metilisocianato ligado a polistireno (PS-NCO)
Saturado (sat°); anidro (anidro); temperatura ambiente

(rt ou ta); hora (h);

minutos (min), tempo de retenção (R_t); massa molecular (MW); mililitro (mL); grama (g), miligrama (mg); equivalente (eq); dia (d); micro-ondas (μW); microlitro (μL);

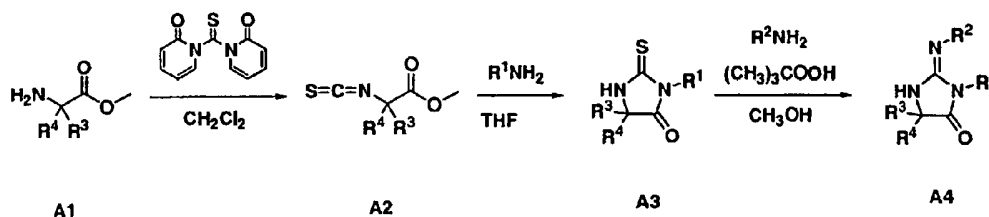
Todos os dados de RMN foram recolhidos em espectrômetros de RMN em 400 MHz a menos que indicado de maneira diferente. A LC-Eletrospray-Espetrometria de massa com uma coluna C-18 e MeCN 5% a 95% em água como fase móvel foi usada para determinar a massa molecular e o tempo de retenção. Os quadros contêm os compostos com dados de tempo de retenção/MM observada e/ou RMN.

Para consistência interna nos esquemas de reação mostrados nos Métodos A a AA, o produto de cada método é mostrado como estrutura A4, B4, C3, etc., em que certas variáveis são conforme definidas para cada método, mas será evidente que, por exemplo, A4 tem a mesma estrutura que C3. Quer dizer, métodos diferentes podem ser usados para preparar compostos semelhantes.

Os compostos da presente revelação podem ser produzidos por processos conhecidos dos peritos na técnica e conforme mostrado nos seguintes esquemas de reação e nas preparações e exemplos descritos abaixo. Dos compostos revelados nos seguintes exemplos de síntese, os compostos números 189-200, 460 e 461 são da presente invenção. Os restantes compostos são compostos de referência. O Quadro I contém os compostos com valores m/e observados a partir

dos dados de espectroscopia de massa e/ou RMN. Estes compostos podem ser obtidos com métodos sintéticos semelhantes aos listados na última coluna usando reagentes apropriados.

Método A



Método A, Passo 1

A uma solução de **A1** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$ e $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 mmol, 1 eq) em 30 mL de CH_2Cl_2 anidro foi adicionado tiocarbonil-dipiridona (1,2 eq). Após agitação durante a noite a solução foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com HCl 1 N, H_2O (2x) e uma solução aquosa saturada de NaCl (2x). A solução orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O material cru foi purificado via cromatografia flash para produzir **A2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$ e $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Método A, Passo 2

Uma solução de 3,5-difluorobenzilamina (0,15 mmol, 1,5 eq) em THF (0,15 mL) foi adicionada a uma solução de **A2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$ e $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (0,1 mmol, 1 eq) em CH_2Cl_2 anidro (1 mL). A mistura de reação foi refluxada durante a noite. A solução de reação foi adicionada a resina MP-TsOH (2-3 eq) e diluída com CH_3CN . A suspensão

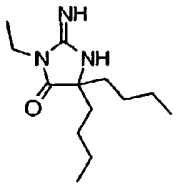
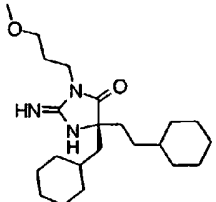
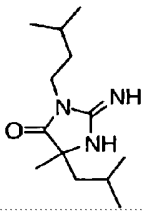
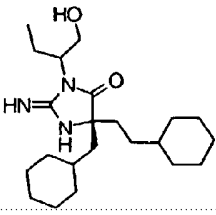
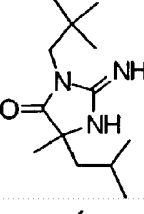
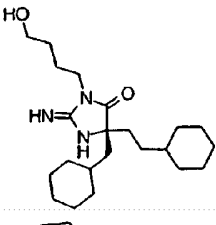
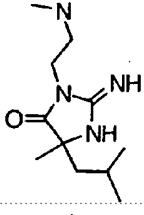
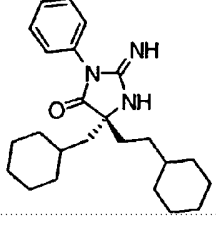
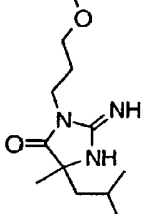
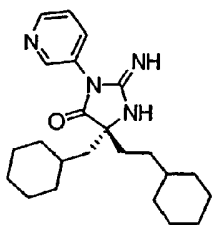
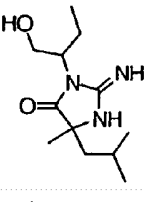
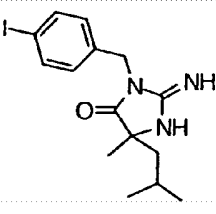
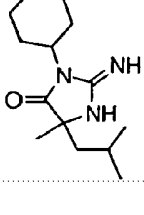
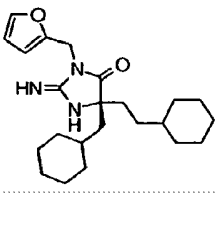
foi agitada durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir **A3** ($R^1=3,5$ -difluorobenzilo, $R^3=CH_3$ e $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$).

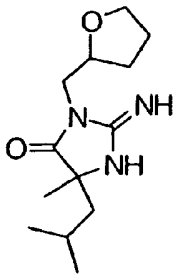
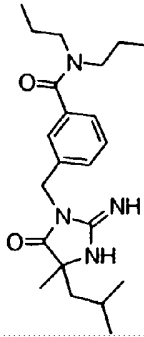
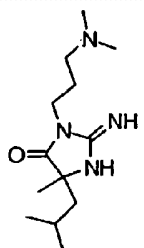
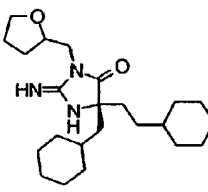
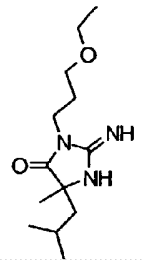
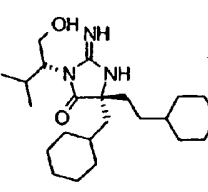
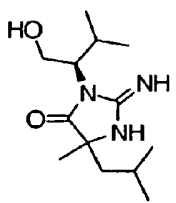
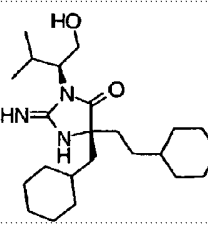
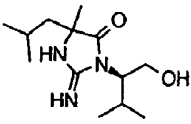
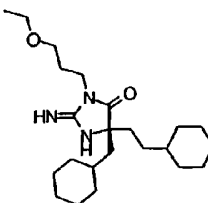
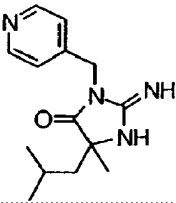
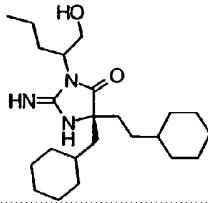
Método A, Passo 3

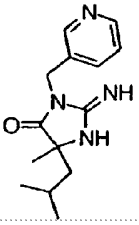
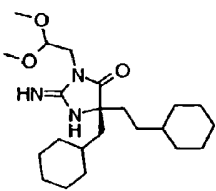
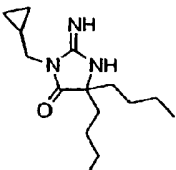
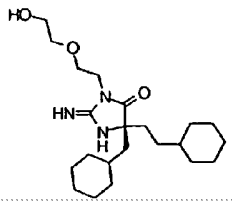
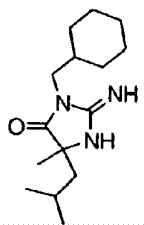
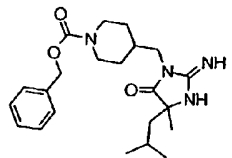
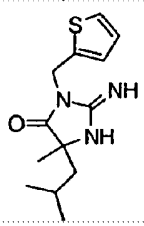
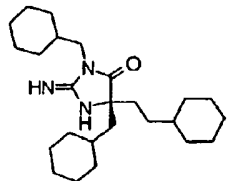
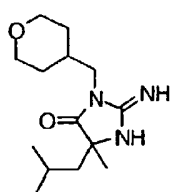
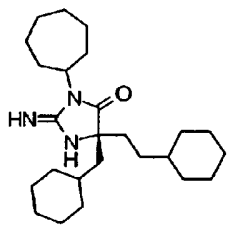
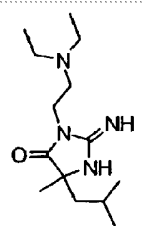
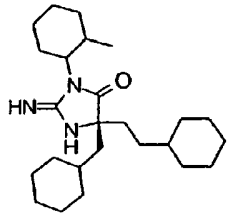
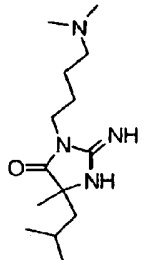
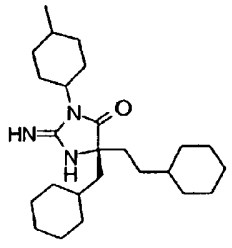
A uma solução de **A3** ($R^1=3,5$ -difluorobenzilo, $R^3=CH_3$ e $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$) (10 mg) em CH_3OH (1 mL) foi adicionado NH_4OH (0,44 mL) e hidroperóxido de *t*-butilo (0,1 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 2 d. A solução foi concentrada, o resíduo resultante foi dissolvido em CH_3OH (1,2 mL) e foi tratado com resina de ácido sulfônico. A suspensão foi agitada durante a noite e a resina foi lavada com CH_3OH (4x10 min) antes de ter sido tratada com NH_3 2 N em CH_3OH durante 1 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o material cru o qual foi purificado por HPLC preparativa/LCMS eluindo com um gradiente de CH_3CN/H_2O para produzir **A4** ($R^1=3,5$ -difluorobenzilo, $R^2=H$, $R^3=CH_3$, e $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$). NMR (CD_3OD): δ 6,9, m, 3H; δ 4,8-4,9, m; δ 1,75, d, 2H; δ 1,5, m, 1H; δ 1,42, s, 3H; δ 0,85, d, 3H; δ 0,65, d, 3H. ES-LCMS (m/e) 296,1.

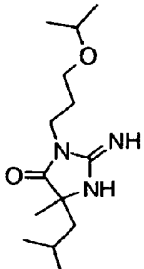
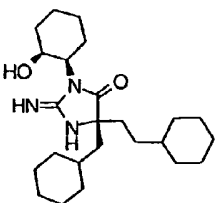
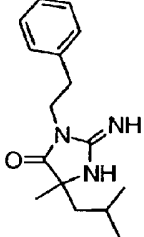
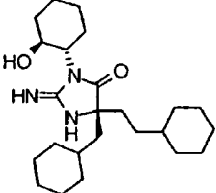
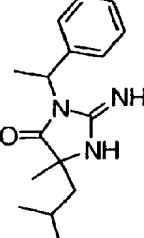
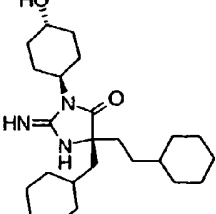
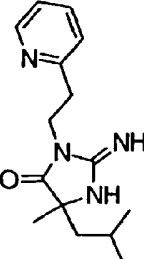
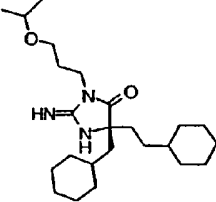
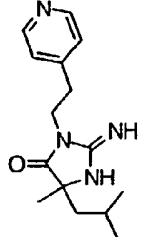
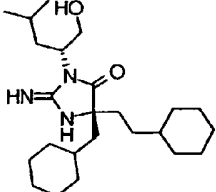
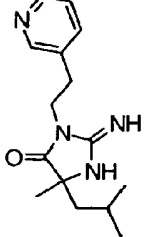
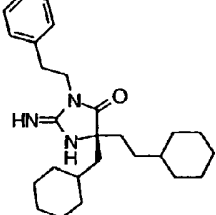
Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:

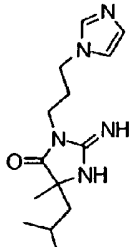
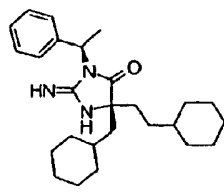
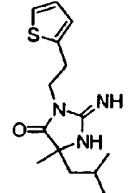
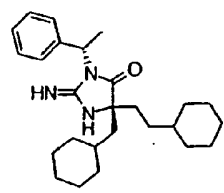
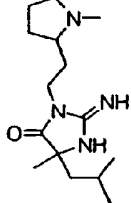
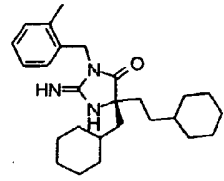
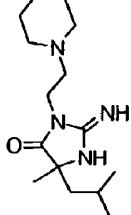
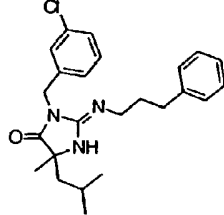
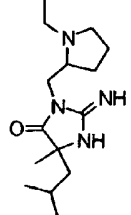
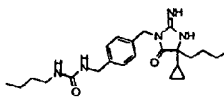
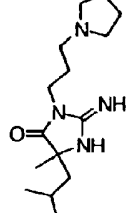
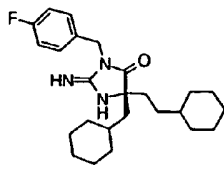
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1		223	224	94		363	364
2		223	224	95		363	364
3		225	226	96		369	370
4		225	226	97		374	375
5		227	228	98		375	376
6		237	238	99		375	376

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
7		239	240	100		377	378
8		239	240	101		377	378
9		239	240	102		377	378
10		240	241	103		381	382
11		241	242	104		382	383
12		241	242	105		385	386
13		251	252	106		385	386

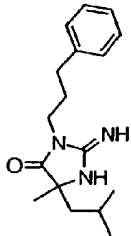
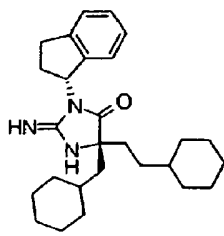
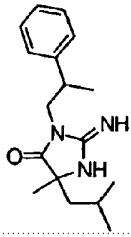
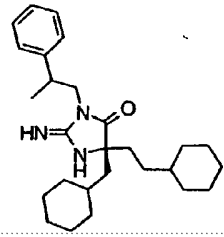
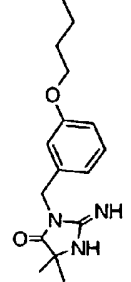
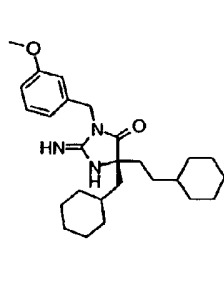
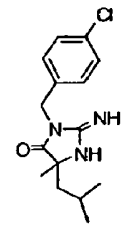
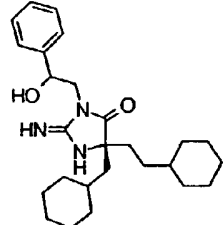
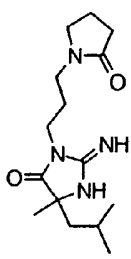
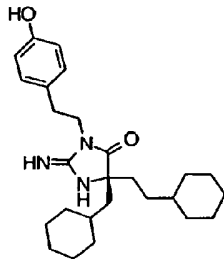
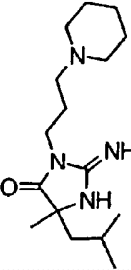
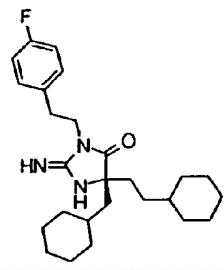
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
14		253	254	107		386	387
15		254	255	108		389	390
16		255	256	109		391	392
17		255	256	110		391	392
18		255	256	111		391	392
19		260	261	112		391	392

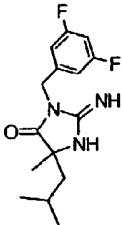
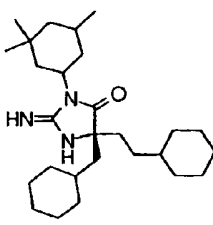
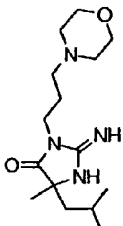
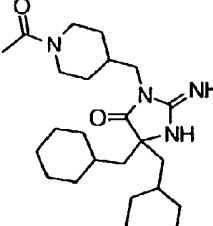
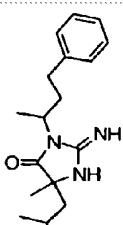
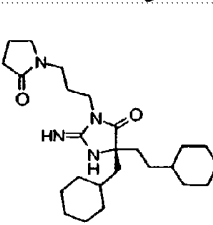
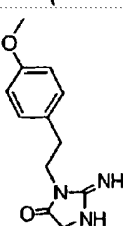
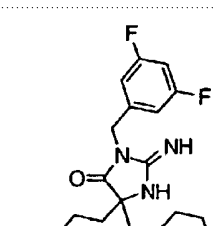
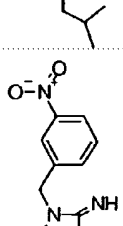
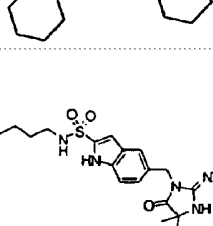
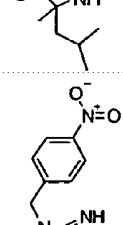
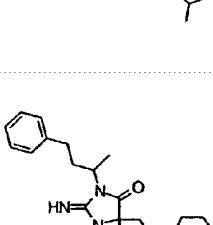
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
20		260	261	113		393	394
21		265	266	114		393	394
22		265	266	115		400	401
23		265	266	116		401	402
24		267	268	117		401	402
25		268	269	118		401	402
26		268	269	119		401	402

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
27		269	270	120		403	404
28		273	274	121		403	404
29		273	274	122		403	404
30		274	275	123		405	406
31		274	275	124		405	406
32		274	275	125		409	410

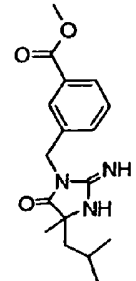
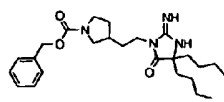
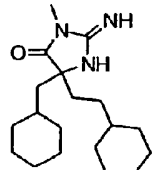
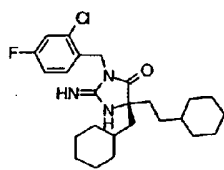
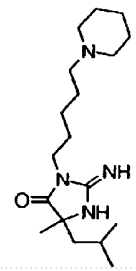
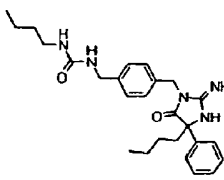
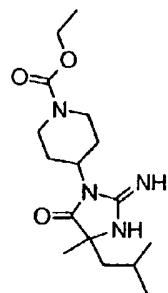
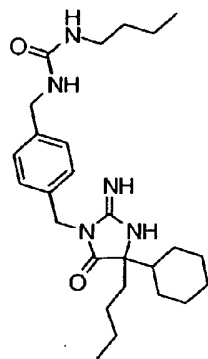
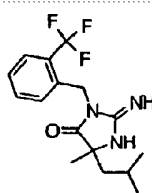
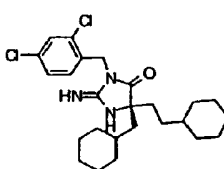
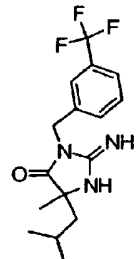
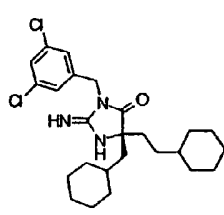
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
33		277	278	126		409	410
34		279	280	127		409	410
35		280	281	128		409	410
36		280	281	129		411	412
37		280	281	130		413	414
38		280	281	131		413	414

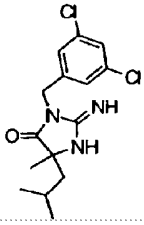
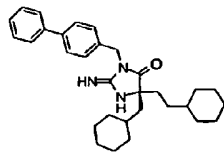
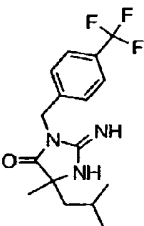
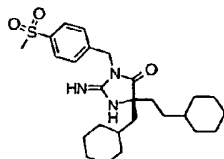
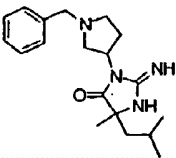
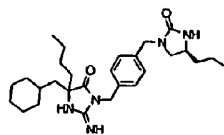
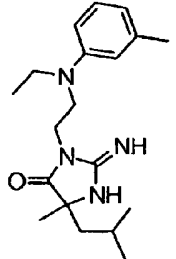
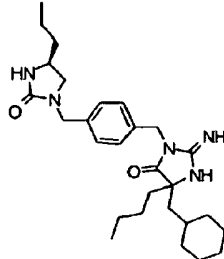
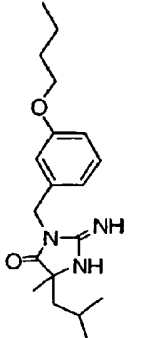
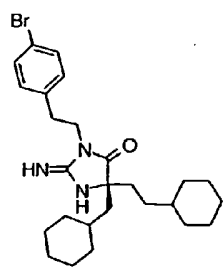
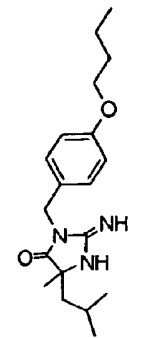
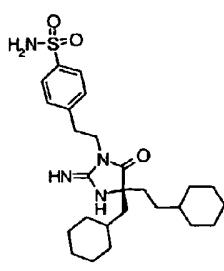
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
39		281	282	132		414	415
40		282	283	133		415	416
41		282	283	134		415	416
42		282	283	135		415	416
43		283	284	136		417	418
44		285	286	137		419	420

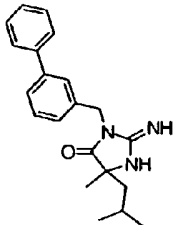
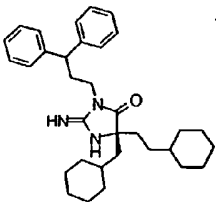
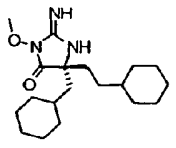
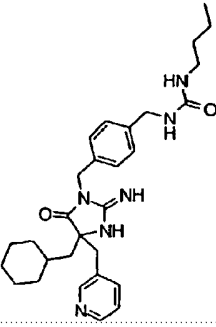
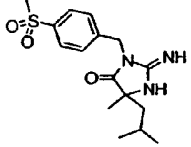
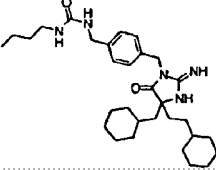
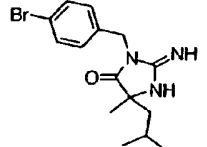
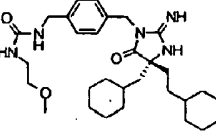
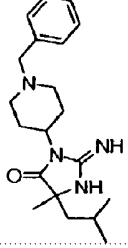
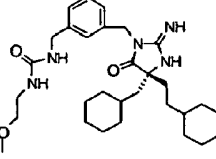
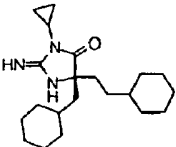
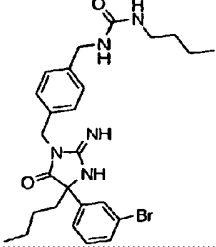
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
45		287	288	138		421	422
46		287	288	139		423	424
47		289	290	140		425	426
48		293	294	141		425	426
49		294	295	142		425	426
50		294	295	143		427	428

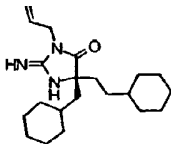
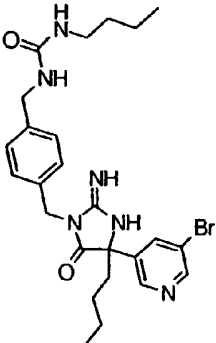
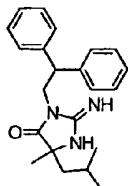
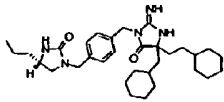
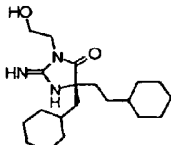
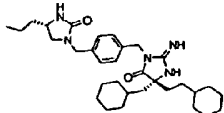
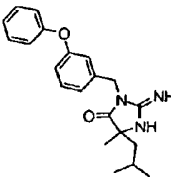
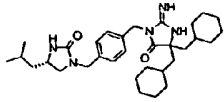
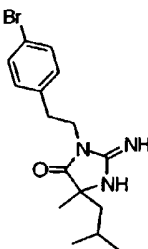
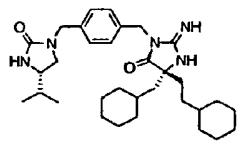
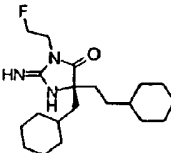
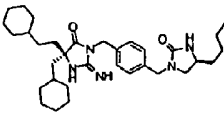
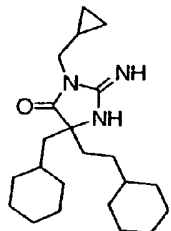
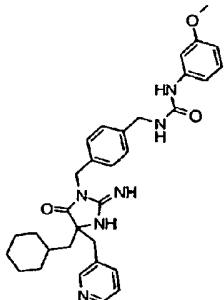
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
51		295	296	144		429	430
52		296	297	145		430	431
53		301	302	146		430	431
54		303	304	147		431	432
55		304	305	148		433	434
56		304	305	149		437	438

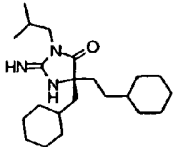
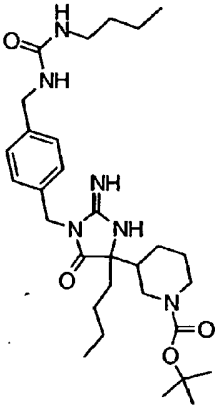
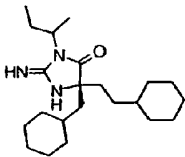
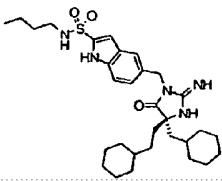
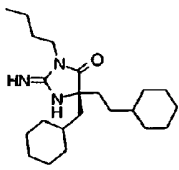
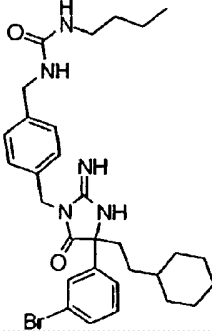
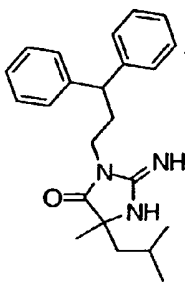
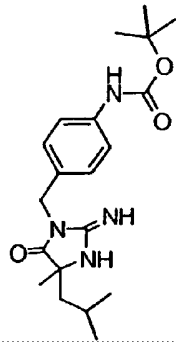
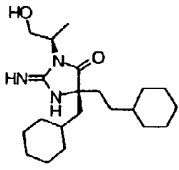
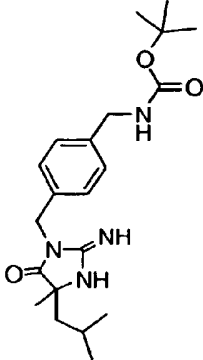
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
57		305	306	150		439	440
58		307	308	151		440	441
59		307	308	152		440	441
60		308	309	153		441	442
61		310	311	154		441	442

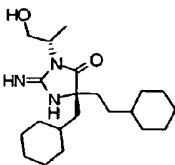
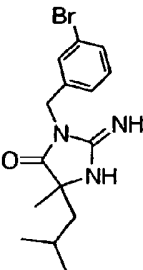
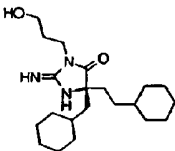
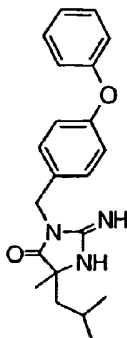
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
62		317	318	155		442	443
63		319	320	156		447	448
64		322	323	157		449	450
65		324	325	158		455	456
66		327	328	159		463	464
67		327	328	160		463	464

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
68		327	328	161		471	472
69		327	328	162		473	474
70		328	329	163		481	482
71		330	331	164		481	482
72		331	332	165		487	488
73		331	332	166		488	489

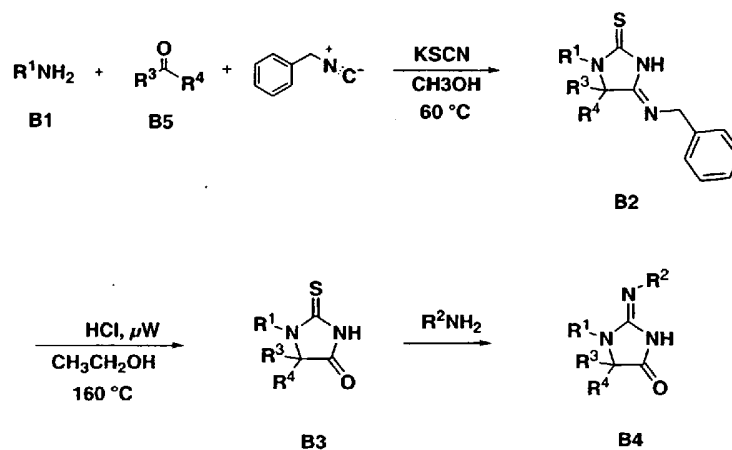
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
74		335	336	167		499	500
75		335	336	168		504	505
76		337	338	169		523	524
77		337	338	170		525	526
78		342	343	171		525	526
79		345	346	172		527	528

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
80		345	346	173		528	529
81		349	350	174		535	536
82		349	350	175		535	536
83		351	352	176		535	536
84		351	352	177		535	536
85		351	352	178		550	551
86		359	360	179		554	555

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
87		361	362	180		556	557
88		361	362	181		569	570
89		361	362	182		581	582
90		363	364	183		374	NA
91		363	364	184		388	NA

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
92		363	364	185		337	NMR
93		363	364	186		351	NMR

Método B



Foi usado um procedimento de literatura modificado (Ugi, *I. Angew. Chem.*, **74** (1962) 9-22).

Método B, Passo 1

A uma solução de **B1** (sal de HCl, R¹=3-cloro-fenetilo) (1,1 g, 5,73 mmol) em CH₃OH anidro (15 mL) foi

adicionado tiocianato de potássio (0,56 g, 5,73 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C durante 1 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi adicionado a **B5** ($R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{}^i\text{Bu}$) (0,72 mL, 5,73 mmol) e isocianeto de benzilo (0,77 mL, 6,3 mmol). A mistura foi agitada durante a noite antes da solução ter sido concentrada e o resíduo foi purificado via cromatografia flash eluindo com acetato de etilo em hexano para produzir 0,28 g de **B2** ($R^3=\text{CH}_3$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $R^1=3\text{-clorofenetilo}$).

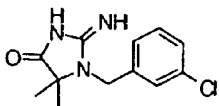
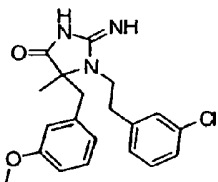
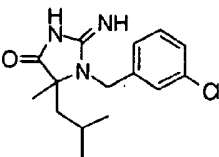
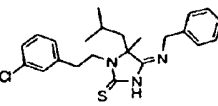
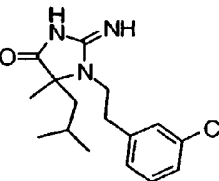
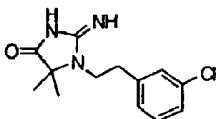
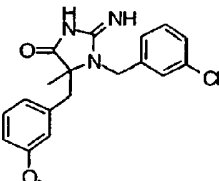
Método B, Passo 2

Uma solução de HCl concentrado a 40% em $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ foi adicionado a **B2** ($R^3=\text{CH}_3$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $R^1=3\text{-clorofenetilo}$) e a solução foi aquecida num micro-ondas a 160 °C durante 30 min. A solução foi concentrada e purificada via HPLC preparativa de inversão de fases eluindo com um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (com ácido fórmico a 0,1%) para produzir **B3** ($R^3=\text{CH}_3$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $R^1=3\text{-clorofenetilo}$).

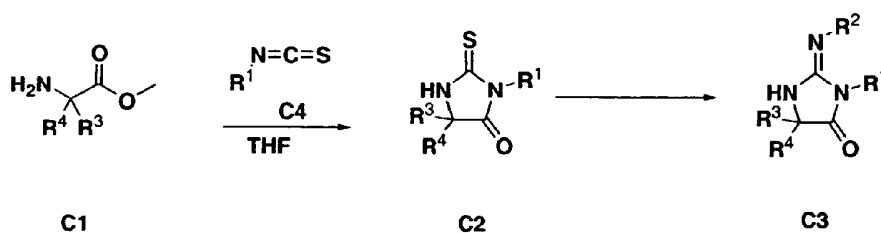
Método B, Passo 3

O Composto **B4** ($R^2=\text{H}$, $R^3=\text{CH}_3$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $R^1=3\text{-clorofenetilo}$) foi preparado a partir de **B3** ($R^3=\text{CH}_3$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $R^1=3\text{-clorofenetilo}$) seguindo um procedimento semelhante ao Método A, Passo 3. NMR (CD_3OD): δ 8,1, br, 1H; δ 7,35, s, 1H; δ 7,25, m, 3H; δ 3,6, m, 1H; δ 3,4, m, 1H; δ 3,0, m, 1H; δ 2,8, m, 1H; δ 1,75, m, 1H; δ 1,6, m, 1H; δ 1,35, m, 1H; δ 1,2 s, 3H; δ 0,8, m, 6H. ES-LCMS (m/e): 308,1.

Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
545		251	252	549		371	372
546		293	294	550		413	
547		307	308	551		265	
548		357	358				

Método C



Método C, Passo 1

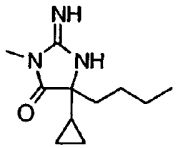
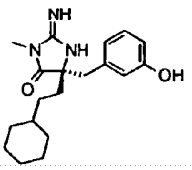
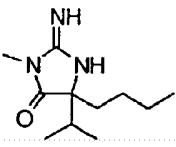
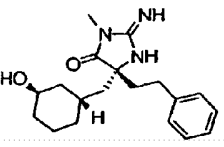
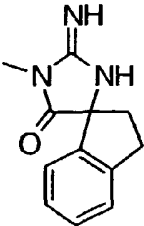
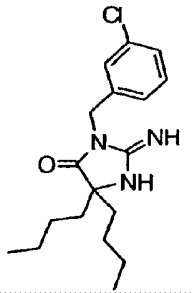
Uma solução de **C1** ($R^3=R^4=CH_2CH_2CH_2CH_3$) (50 mg, 0,25 mmol) e **C4** ($R^1=3\text{-clorofenilo}$) (38 μL , 0,26 mmol) foi refluxada durante a noite. Resina de trisamina (2 eq) e resina de polistireno isocianato (2 eq) foi adicionada e a

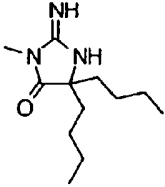
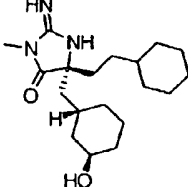
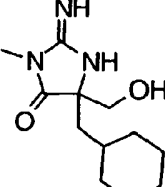
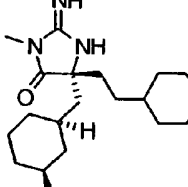
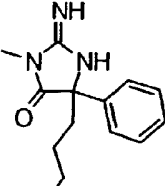
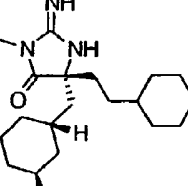
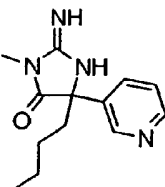
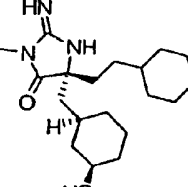
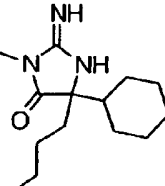
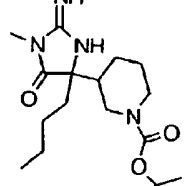
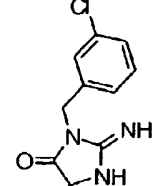
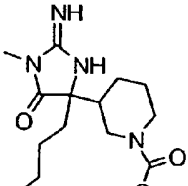
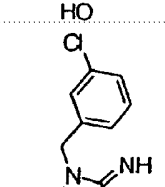
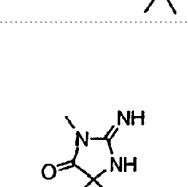
mistura foi agitada. Após 3 h, a suspensão foi filtrada e a resina foi lavada com CH_2Cl_2 (3x) e CH_3OH (3x). O filtrado foi concentrado para produzir **C2** ($\text{R}^1=3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (60 mg, 68%).

Método C, Passo 2

O Composto **C3** ($\text{R}^1=3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) foi preparado a partir de **C2** ($\text{R}^1=3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) seguindo um procedimento semelhante ao Método A, Passo 3. NMR (CDCl_3): δ 7,4, m, 2H; δ 7,2, m, 2H; δ 5,0, s, 2H; δ 1,7, m, 4H; δ 1,1, m, 8H; δ 0,7, m, 6H. ES-LCMS (m/e): 336,1.

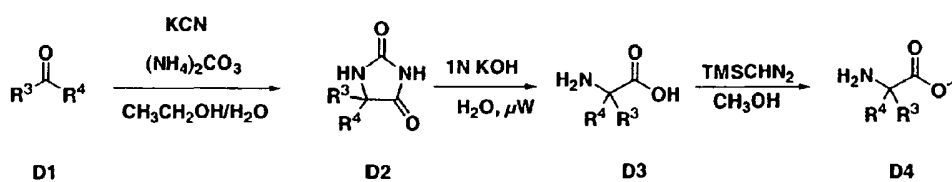
Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
641		209	210	655		329	330
642		211	212	656		329	330
643		215	216	657		335	336

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
644		225	226	658		335	336
645		239	240	659		335	336
646		245	246	660		335	336
647		246	247	661		335	336
648		251	252	662		352	353
649		267	268	663		352	353
650		309	310	664		377	378

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
651		317	318	665		385	386
652		319	320	666		391	392
653		323	324	667		420	421
654		324	325	668		420	421

Método D



Método D, Passo 1

A mistura de **D1** ($\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (20 g), cianeto de potássio (40 g) e carbonato de amónio (15 g) em etanol (100 mL) e H_2O (200 mL) foi aquecida num balão vedado a 130 °C durante a noite para produzir 25 g de **D2** ($\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) após filtração seguido por lavagem com água.

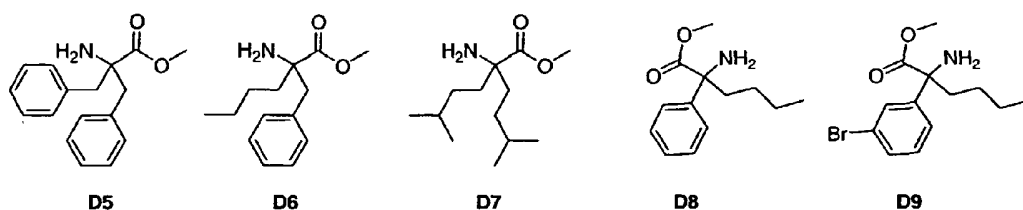
Método D, Passo 2

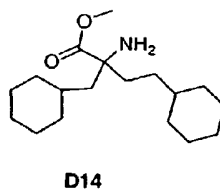
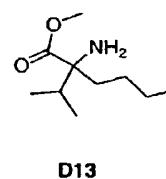
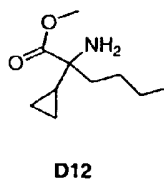
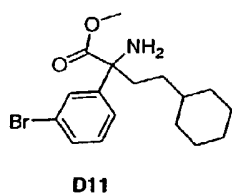
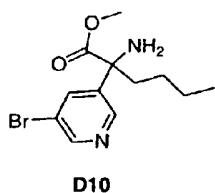
Uma solução de KOH 2 N (3 eq) foi adicionada a **D2** ($R^3=R^4=CH_2C_6H_5$) (1 eq) e irradiada via micro-ondas a 185 °C durante 3 h seguido pela adição de HCl concentrado à solução até ser obtido um pH=2-3. O sólido foi filtrado e lavado com água para produzir **D3** ($R^3=R^4=CH_2C_6H_5$).

Método D, Passo 3

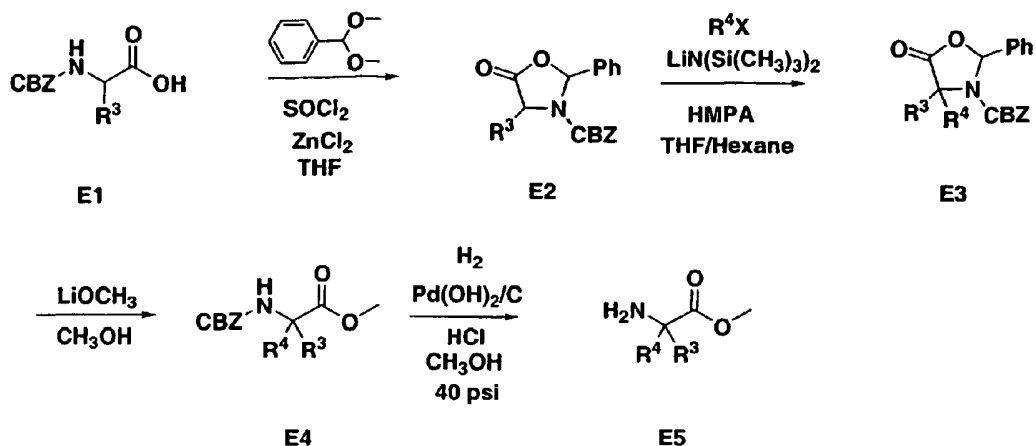
Uma solução de trimetilsilildiazometano em hexano (2 N) (2 eq) foi adicionada gota a gota a uma solução de **D3** ($R^3=R^4=CH_2C_6H_5$) (1 eq) em CH_3OH anidro (30 mL). Após 1 h, um adicional de 2 eq de trimetilsilildiazometano em hexano (2 N) foram adicionados e a reação foi agitada durante 20 minutos antes de ter sido concentrada. O resíduo foi dissolvido numa solução 0,2 N de HCl (25 mL) e lavada com éter (3x). Uma solução saturada de Na_2CO_3 foi adicionada à fase aquosa até o pH da solução ser básico. A solução foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para se produzir **D4** ($R^3=R^4=CH_2C_6H_5$).

Os seguintes aminoésteres foram preparados usando um método semelhante.





Método E



Método E, Passo 1:

Cloreto de tionilo (0,47, 6,38 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de **E1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (2g, 6,38 mmol) e acetal dimetílico do benzaldeído (0,96 mL, 6,38 mmol) em THF anidro a 0 °C sob N_2 . Após 5 min, ZnCl_2 (0,87 g, 6,38 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 0 °C. Após 3 h, uma quantidade adicional de ZnCl_2 (0,18 g, 1,28 mmol) e cloreto de tionilo (0,1 mL, 1,28 mmol) foi adicionada e agitou-se durante 1 h a 0 °C. A mistura de reação foi vertida numa suspensão agitada de gelo/ H_2O . A mistura foi agitada ocasionalmente

até o gelo estar fundido. A solução aquosa foi extraída com éter (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (3x), solução aquosa sat^a de NaHCO₃ (1x) e H₂O (2x). A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material cru foi purificado via cromatografia flash eluindo com acetato de etilo em hexano para produzir o composto **E2** (R³=CH₂CH₂C₆H₅).

Método E, Passo 2

Uma solução de hexametildissilazoteto de lítio em hexano (1,0 M, 1,65 mL, 1,64 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de **E2** (R³=CH₂CH₂C₆H₅) (600 mg, 1,49 mmol) e HMPA (0,85 mL) em THF (6,5 mL) arrefecido a -78 °C sob N₂. Após 15 min, iodeto de isobutilo (0,52 mL, 4,48 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 3 h. A reação foi aquecida até -65 °C, agitada durante 2 h e aquecida à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi vertida numa mistura de NaHCO₃ sat^o (aq)/éter/gelo. A camada aquosa foi extraída com éter (3x). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água salgada (2x). A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material cru foi purificado via cromatografia flash eluindo com acetato de etilo em hexano para produzir o composto **E3** (R³=CH₂CH₂C₆H₅, R⁴=CH₂CH(CH₃)₂).

Método E, Passo 3

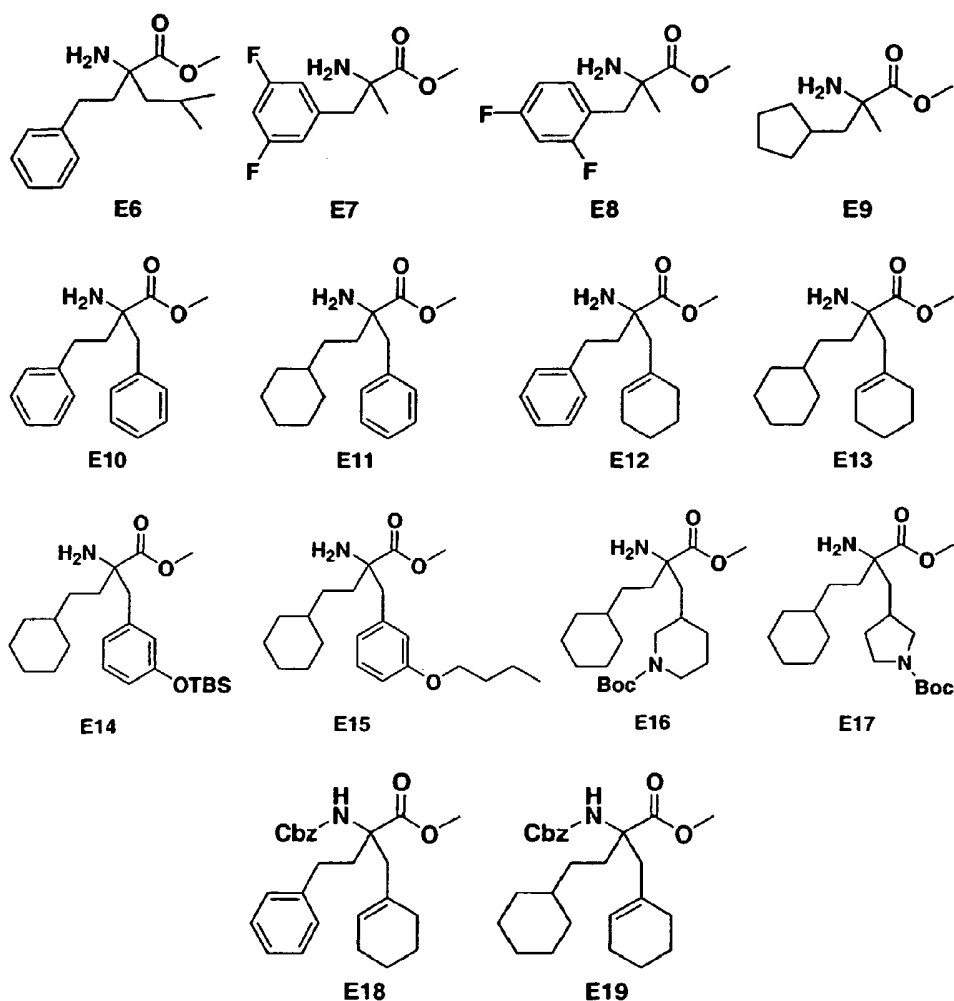
Uma solução de metóxido de lítio (1 N em CH₃OH)

(0,36 mL, 0,36 mmol) foi adicionada ao composto **E3** ($R^3=CH_2CH_2C_6H_5$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 50 min. Um adicional de 0,55 eq de metóxido de lítio foi adicionado. Após 2,5 h, uma solução aquosa sat^a de $NaHSO_3$ (0,75 mL) e acetato de etilo (3 mL) foi adicionada à mistura de reação e agitada durante 15 min. A suspensão foi filtrada. O sólido branco resultante foi lavado com uma solução aquosa sat^a de $NaHSO_3$ (1x) e acetato de etilo (1x). A fase aquosa do filtrado foi separada e extraída com acetato de etilo (2x). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com uma solução aquosa sat^a de $NaHSO_3$ (8x). A solução orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir **E4** ($R^3=CH_2CH_2C_6H_5$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$) (109 mg, 87%).

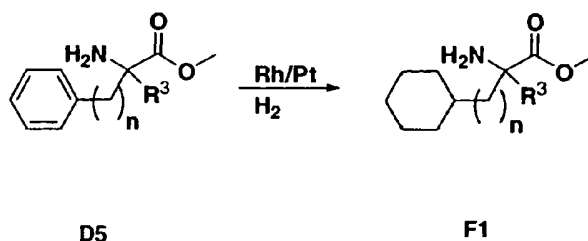
Método E, Passo 4

A uma solução de **E4** ($R^3=CH_2CH_2C_6H_5$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$) (109 mg, 0,28 mmol) em CH_3OH (4 mL) foi adicionado HCl 1 N (0,28 mL, 0,28 mmol) e hidróxido de platina 20% em carbono (22 mg). A mistura de reação foi hidrogenada sob 40 psi. Após 2,5 h, a reação foi filtrada e o catalisador foi lavado com CH_3OH (3x). O filtrado foi concentrado para produzir **E5** ($R^3=CH_2CH_2C_6H_5$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$) (78 mg, 96%).

Os seguintes aminoésteres foram preparados usando um método semelhante.



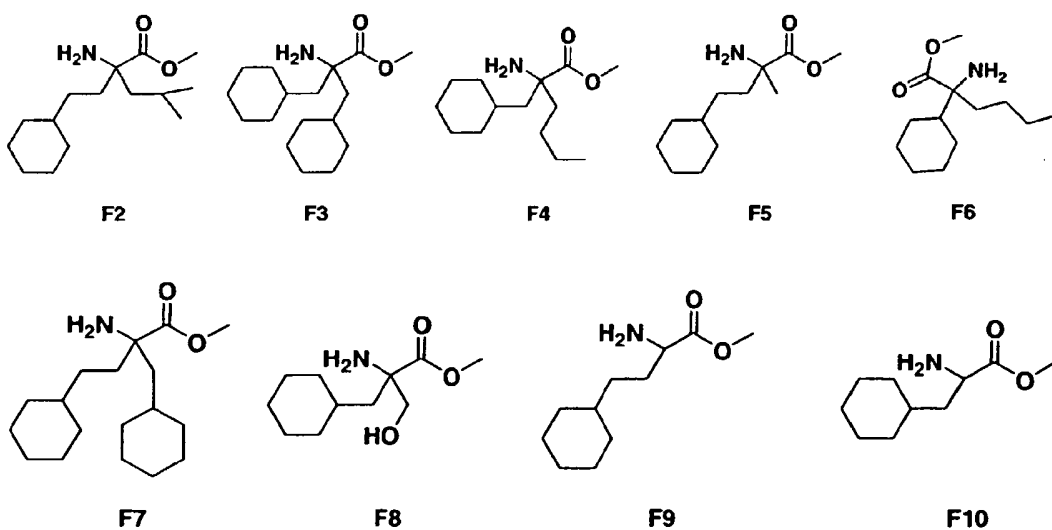
Método F



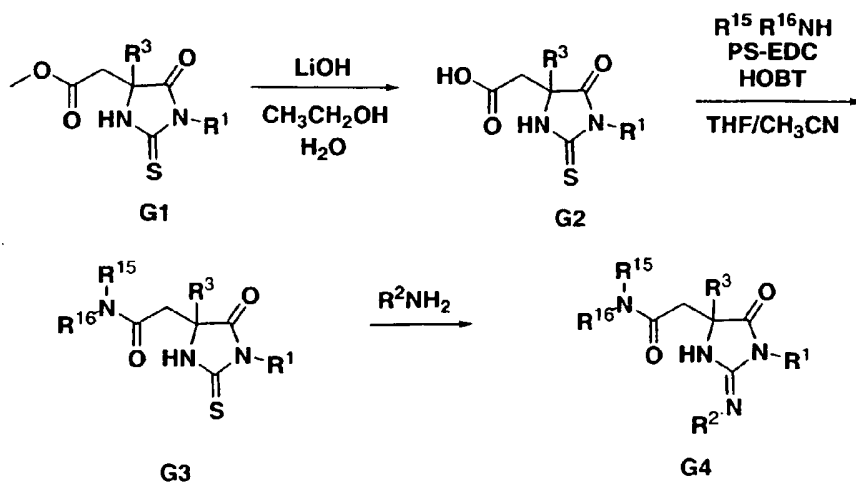
500 mL duma solução em metanol de 20 g de **D5** (R^3 =benzilo, $n=1$) com 1,5 eq de HCl foram hidrogenados com 1 g de Rh/C (5% *m/m*) e 2 g de Pt/C (5% *m/m*) a 60 psi durante 2 dias. O sólido foi filtrado e lavado com metanol em excesso. A solução combinada foi evaporada para dar

20 g de **F1** (R^3 =ciclo-hexilmetilo, $n=1$) na forma dum sal de HCl.

Os seguintes aminoésteres foram exemplos preparados usando um método semelhante.



Método G



Método G, Passo 1

A uma solução de **G1** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$ e $R^3=CH_3$) (400 mg, 1,23 mmol, gerada seguindo um procedimento semelhante ao Método C, Passo 1) em etanol (5 mL) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (100 mg, 2,45 mmol) em H_2O (0,5 mL). Após 2,5 h, uma outra porção de mono-hidrato de hidróxido de lítio (100 mg, 2,45 mmol) foi adicionada. Após 5,5 h, a mistura de reação foi diluída com H_2O (15 mL) e extraída com éter (2x). Uma solução de HCl 30% foi adicionado à fase aquosa até pH=1 a 2. A solução foi saturada com NaCl e extraída com acetato de etilo (3x). A solução orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir **G2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$ e $R^3=CH_3$) (357 mg, 93%).

Método G, Passo 2

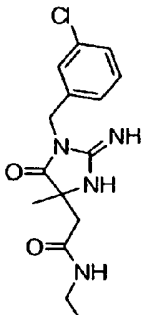
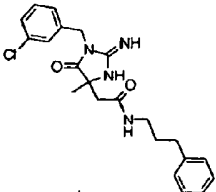
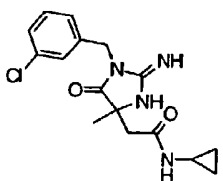
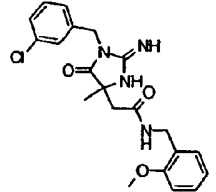
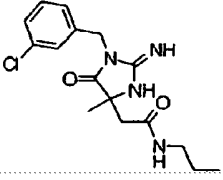
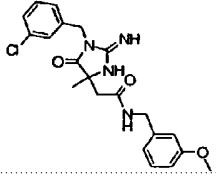
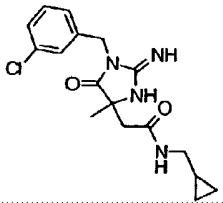
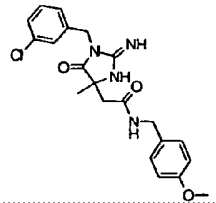
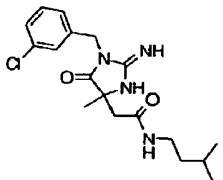
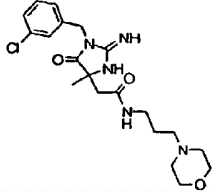
Uma solução de benzilamina (1,2 eq) foi adicionada a **G2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$ e $R^3=CH_3$) (1 eq), HOBT (1,5 eq) e resina de polistireno EDC (94 mg, 1,53 mmol/g, 3 eq) em THF: CH_3CN 1:1 (1 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Resina de trisamina (85 mg, 3,38 mmol/g, 6 eq) e resina de isocianato (100 mg, 1,47 mmol/g, 3 eq) foi adicionada. Após 6 h, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir **G3** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$, $R^{15}=CH_2C_6H_5$ e $R^{16}=H$).

Método G, Passo 3

O Composto **G4** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^2=H$, $R^3=CH_3$, $R^{15}=CH_2C_6H_5$ e $R^{16}=H$) foi preparado a partir de **G3** ($R^1=CH_2(3-$

ClC_6H_4), $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^{15}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e $\text{R}^{16}=\text{H}$) seguindo um procedimento semelhante ao Método A, Passo 3.

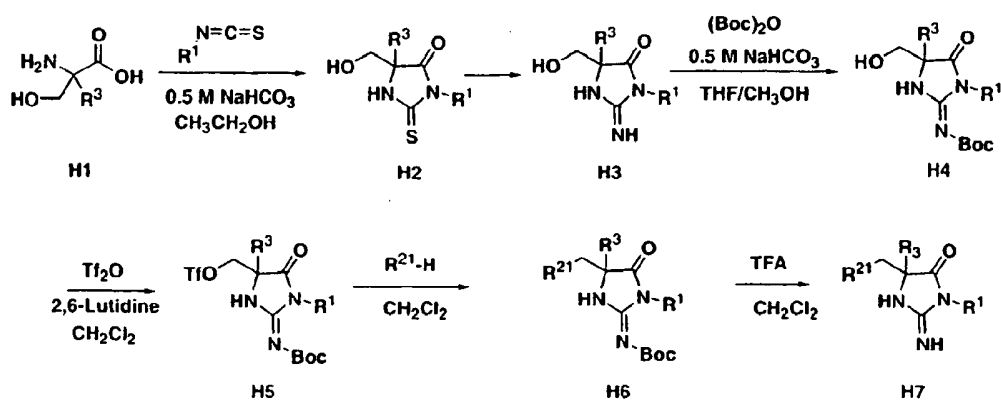
Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
669		322	323	682		412	413
670		334	335	683		414	415
671		336	337	684		414	415
672		348	349	685		414	415
673		364	365	686		421	422

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
674		364	365	687		428	429
675		376	377	688		434	435
676		384	385	689		442	443
677		390	391	690		449	450
678		393	394	691		461	462
679		398	399	692		511	512

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
680		398	399	693		511	512
681		406	407				

Método H



Método H, Passo 1

A uma solução de **H1** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$) (5 g, 39 mmol) numa mistura 1:1 de NaHCO_3 0,5 M: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ foi adicionado $\text{R}^1\text{-NCS}$ ($\text{R}^1=3\text{-clorobenzilo}$) (11,5 mL, 78 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante a noite. A reação foi arrefecida e diluída com água. A fase aquosa foi extraída

com acetato de etilo (5x). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água (2x) e secos sobre Na_2SO_4 . A solução foi filtrada e o solvente foi removido para dar um pequeno volume de solução. Hexano foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada para produzir 6,8 g dum sólido **H2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (61%).

Método H, Passo 2

O Composto **H3** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) foi sintetizado a partir de **H2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) seguindo um procedimento semelhante ao Método A, Passo 3.

Método H, Passo 3

A uma solução de **H3** cru ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (14 mmol) numa mistura 1:3 de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{THF}$ foi adicionado NaHCO_3 0,5 M em H_2O (28 mL, 14 mmol) e dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,69 g, 16,9 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h e em seguida guardada a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante a noite. A reação foi diluída com água salgada e extraída com acetato de etilo (4x). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água salgada (1x). A solução orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O material cru foi purificado via cromatografia flash eluindo com acetato de etilo em hexano para produzir 1,5 g de **H4** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3=\text{CH}_3$).

Método H, Passo 4

Uma solução de anidrido triflico (128 μL ,

0,76 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de **H4** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3=\text{CH}_3$) (200 mg, 0,55 mmol) e 2,6-lutidina (176 μL , 2,18 mmol) a -30°C . A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h. Água (10 mL) foi adicionada a -20°C e o banho de gelo foi removido. A reação foi agitada até alcançar 0°C . A camada orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir 310 mg de **H5** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3=\text{CH}_3$).

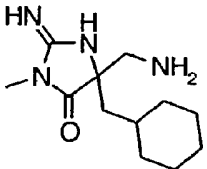
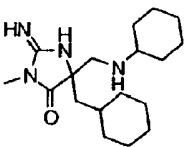
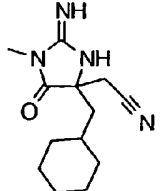
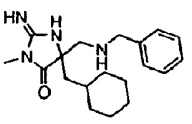
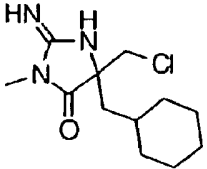
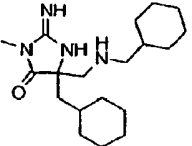
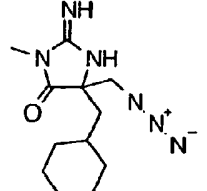
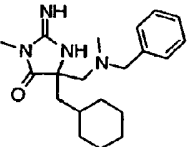
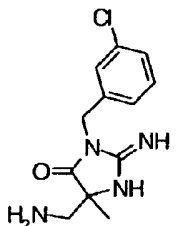
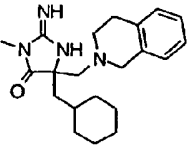
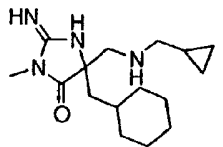
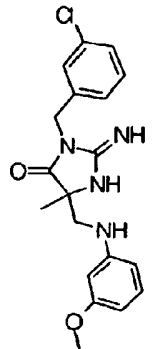
Método H, Passo 5

Uma solução de **H5** cru ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3=\text{CH}_3$) (0,11 mmol) e amônia 7 N em metanol ($\text{R}^{21}\text{-H}=\text{NH}_2\text{-H}$) (10 eq) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada. O material cru foi purificado usando HPLC preparativa de inversão de fases eluindo com um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ com ácido fórmico 0,1% para produzir **H6** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^{21}=\text{NH}_2$).

Método H, Passo 6

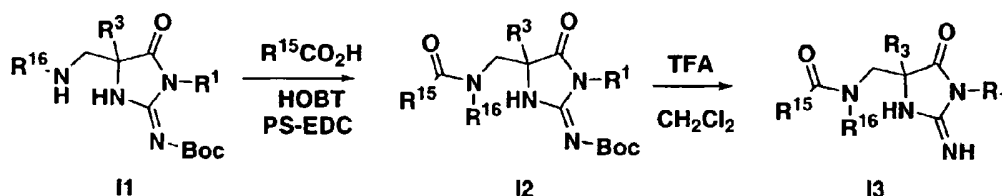
Uma solução de ácido trifluoroacético 50% em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionada a **H6** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^{21}=\text{NH}_2$). Após 40 min, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC preparativa/LCMS eluindo com um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para produzir **H7** ($\text{R}^1=\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^{21}=\text{NH}_2$). NMR (CDCl_3), δ 7,45, m, 3H; δ 7,35, m, 1H; δ 4,9, m, 2H; δ 3,5, m, 2H; δ 1,65, s, 3H. ES-LCMS (m/e) 267,07.

Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
694		238	239	702		320	321
695		248	249	703		328	329
696		257	258	704		334	335
697		264	265	705		342	343
698		266	267	706		354	355
699		292	293	707		372	373

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
700		308	309	708		418	419
701		314	315	709		483	484

Método I



Método I, Passo 1

Resina de dietilaminometil-polistireno (5 eq) foi adicionada a uma solução do sal formato de **11** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ e $\text{R}^{16} = \text{H}$) em CH_2Cl_2 e a suspensão foi agitada. Após 15 min, a mistura foi filtrada e a resina foi lavada com CH_2Cl_2 (4x). O filtrado foi concentrado para produzir a base livre **11** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ e $\text{R}^{16} = \text{H}$).

Uma solução de **R¹⁵COOH** ($\text{R}^{15} = \text{fenetilo}$) (1,3 eq) foi adicionada à mistura de resina EDC (41 mg, 1,53 mmol/g,

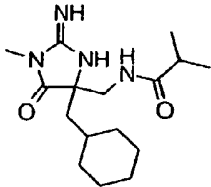
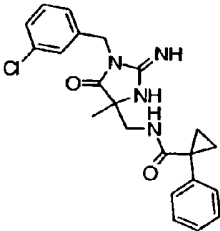
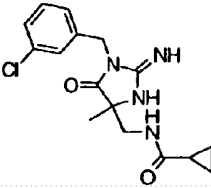
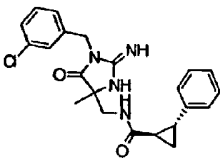
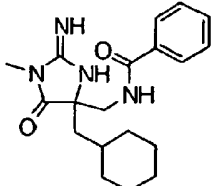
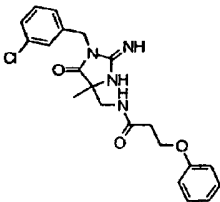
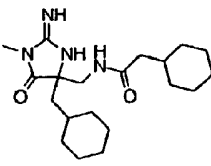
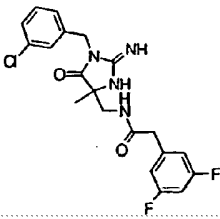
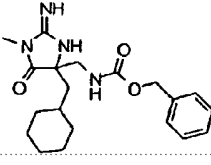
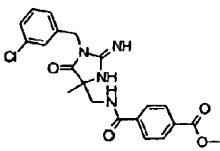
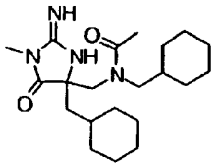
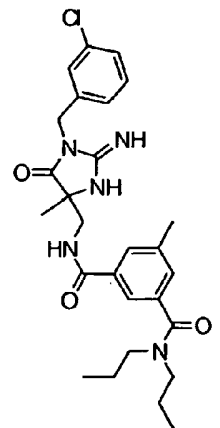
3eq), HOBT (1,5 eq), e a base livre de **I1** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$ e $R^{16}=H$) (0,021 mmol) em $CH_3CN:THF$ 1:1. A suspensão foi agitada durante a noite. Resina de polistireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de polistireno-trisamina (40 mg, 6 eq) e uma mistura 1:1 de $CH_3CN:THF$ (0,5 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 6 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir **I2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$, $R^{16}=H$ e $R^{15}=CH_2CH_2C_6H_5$).

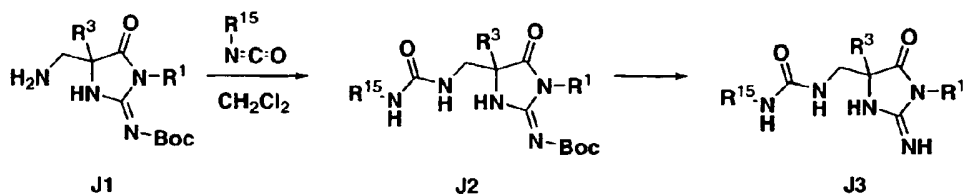
Método I, Passo 2

13 ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$, $R^{16}=H$ e $R^{15}=CH_2CH_2C_6H_5$) foi preparado a partir de **I2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$, $R^{16}=H$ e $R^{15}=CH_2CH_2C_6H_5$) usando método semelhante ao método H Passo 6.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
710		280	281	718		398	399
711		308	309	719		406	407

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
712		308	309	720		410	11
713		334	335	721		410	11
714		342	343	722		414	15
715		362	363	723		420	21
716		372	373	724		428	29
717		376	377	725		511	12

Método J**Método J, Passo 1**

Resina de dietilaminometil-polistireno (5 eq) foi adicionada a uma solução de **J1** (Sal de TFA, $\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3 = \text{CH}_3$) em CH_2Cl_2 e a suspensão foi agitada. Após 15 min, a mistura foi filtrada e a resina foi lavada com CH_2Cl_2 (4x). O filtrado foi concentrado para produzir a base livre. Uma solução de R^{15}NCO ($\text{R}^{15} = \text{butilo}$) (2 eq) em CH_2Cl_2 foi adicionada à base livre de **J1** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ e $\text{R}^3 = \text{CH}_3$) (0,021 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ 1:1. A suspensão foi agitada durante a noite. Resina de polistireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de polistireno-trisamina (40 mg, 6 eq) e uma mistura 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ (0,5 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 6 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir **J2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, e $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

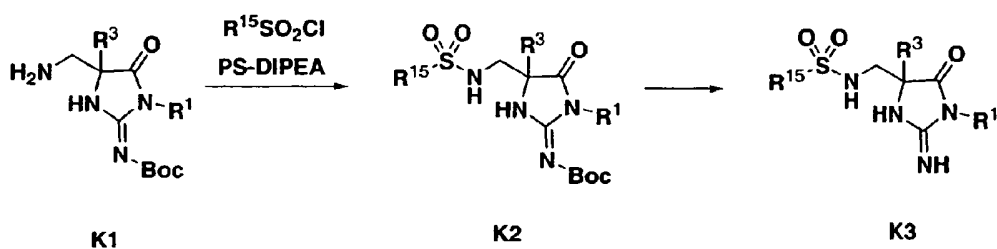
Método J, Passo 2

O Composto **J3** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, e $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) foi preparado a partir de **J2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, e $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) seguindo o procedimento descrito no Método H, Passo 2.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
726		323	324	731		377	378
727		337	338	732		413	414
728			352	733		417	418
729			358	734		421	422
730		365	366	735		425	426

Método K



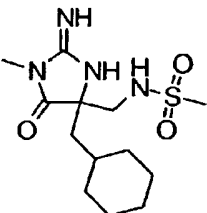
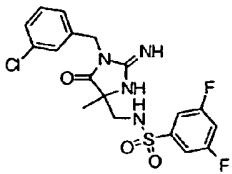
Método K, Passo 1

Uma solução de $R^{15}SO_2Cl$ (R^{15} =Propilo) (1,5 eq) foi adicionada a uma suspensão de resina de polistireno-diisopropiletilamina (18 mg, 3,45 mmol/g, 3 eq) e a base livre de **K1** preparada usando o Método **H** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$ e $R^3=CH_3$) (0,021 mmol) em $CH_3CN:THF$ 1:1. A suspensão foi agitada durante a noite. Resina de polistireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de polistireno-trisamina (40 mg, 6 eq) e uma mistura 1:1 de $CH_3CN:THF$ (0,5 mL) foram adicionadas. A mistura foi agitada durante 6 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir **K2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$ e $R^{15}=CH_2CH_2CH_3$).

Método K, Passo 2

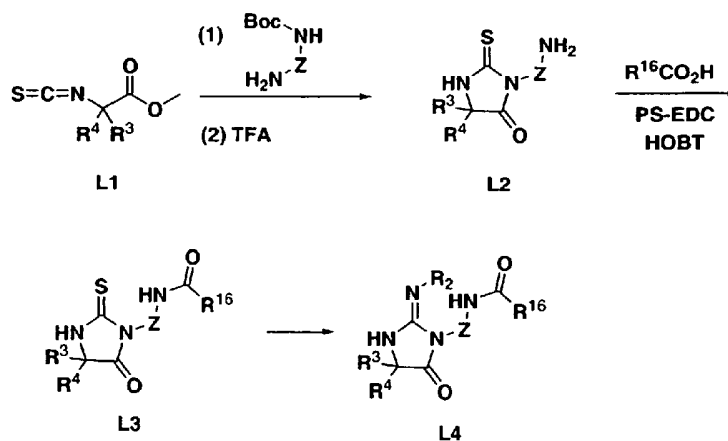
O Composto **K3** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$ e $R^{15}=CH_2CH_2CH_3$) foi preparado a partir de **K2** ($R^1=CH_2(3-ClC_6H_4)$, $R^3=CH_3$ e $R^{15}=CH_2CH_2CH_3$) seguindo o procedimento descrito no Método H, Passo 6.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
736		316	317	740		442	443

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
737		344	345	741		454	455
738		372	373	742		492	493
739		378	379				

Método I



(No esquema, $-\text{Z}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ - é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por alquil- R^{22} , em que R^{21} e R^{22} são $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ e R^{15} é H, e em que Z é

facultativamente substituído alquilenos-arileno, alquilenos-arileno-alquilenos, alquilenos-heteroarileno, alquilenos-heteroarileno-alquilenos, alquilenos-cicloalquilenos, alquilenos-cicloalquilenos-alquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos-alquilenos, arileno, heteroarileno, cicloalquilenos ou heterocicloalquilenos).

Método L, Passo 1

Uma solução de **L1** ($R^3=CH_3$ e $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$) (1 eq) e $Z=-para-metileno-benzilo$) (1,05 eq) em CH_2Cl_2 foi agitada à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada e purificada via cromatografia flash. O material foi tratado com ácido trifluoroacético 50% em CH_2Cl_2 durante 30 min. A solução foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em HCl 1 N (10 mL) e lavado com éter (2x). Uma solução saturada de Na_2CO_3 em H_2O foi adicionada à fase aquosa até a solução se tornar básica. A solução foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). Os extratos de CH_2Cl_2 foram combinados, secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados para produzirem **L2** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)-C_6H_4(CH_2)-$).

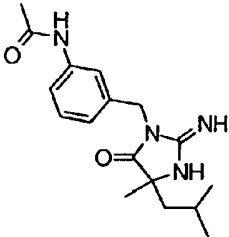
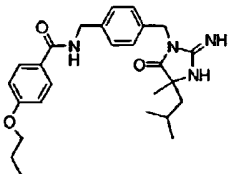
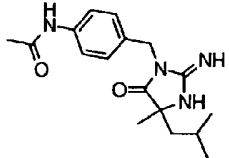
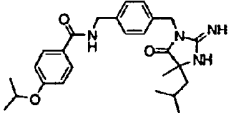
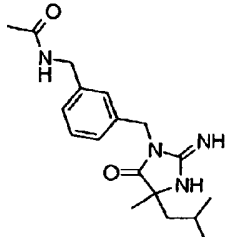
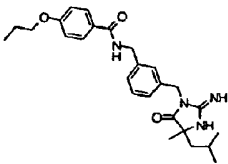
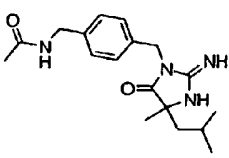
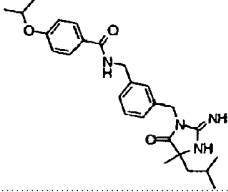
Método L, Passo 2

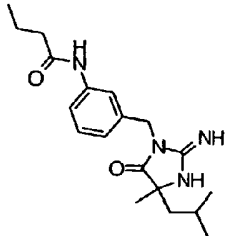
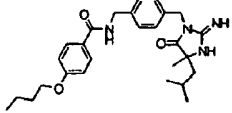
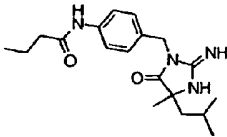
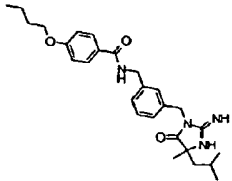
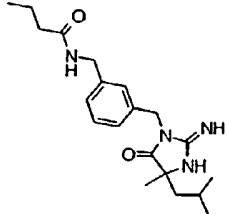
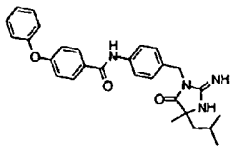
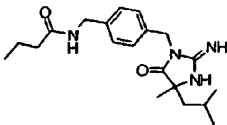
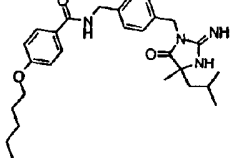
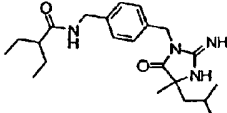
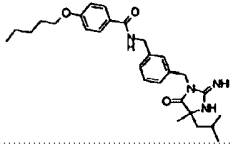
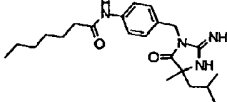
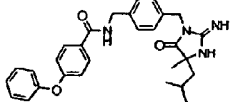
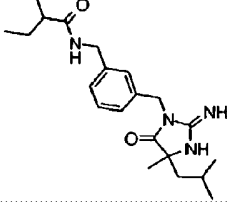
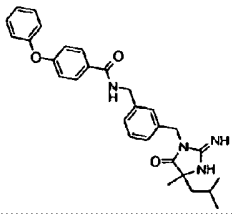
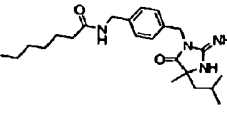
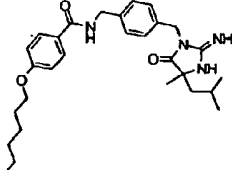
O Composto **L3** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{16}=CH_2CH_2CH_2CH_3$) foi preparado a partir de **L2** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) seguindo o procedimento descrito no Método I, Passo 1.

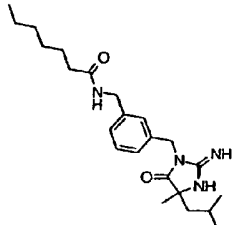
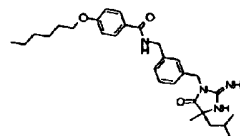
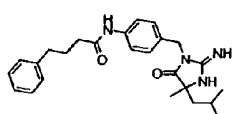
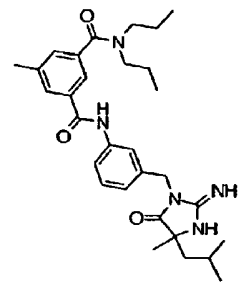
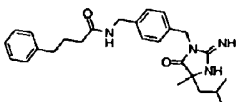
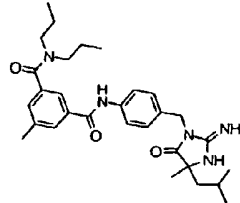
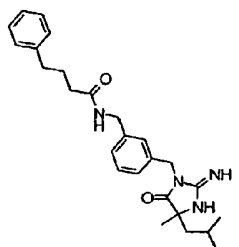
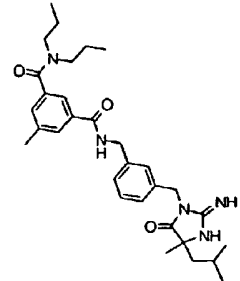
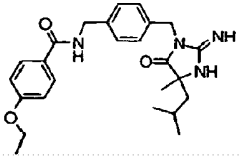
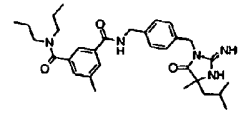
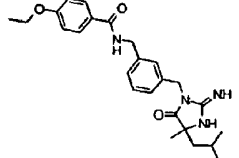
Método L, Passo 3

O Composto **L4** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^1=CH_2CH_2CH_2CH_3$) foi preparado a partir de ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{16}=CH_2CH_2CH_2-CH_3$) seguindo o procedimento descrito no Método A, Passo 3.

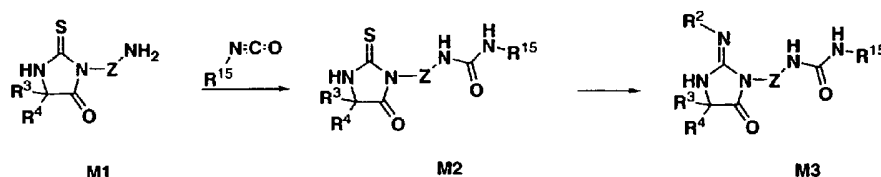
Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
743		316	317	761		450	451
744		316	317	762		450	451
745		330	331	763		450	451
746		330	331	764		450	451

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
747		344	345	765		464	465
748		344	345	766		464	465
749		358	359	767		470	471
750		358	359	768		478	479
751		386	387	769		478	479
752		386	387	770		484	485
753		386	387	771		484	485
754		400	401	772		492	493

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
755		400	401	773		492	493
756		420	421	774		519	520
757		434	435	775		519	520
758		434	435	776		533	534
759		436	437	777		533	534
760		436	437				

Método M



(No esquema, $-\text{Z}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{15}$ - é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por $\text{alquil}-\text{R}^{22}$, em que R^{21} e R^{22} são $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{15}$ e R^{16} é H, e em que Z é facultativamente substituído alquilenos-arilenos, alquilenos-arilenos-alquilenos, alquilenos-heteroarilenos, alquilenos-heteroarilenos-alquilenos, alquilenos-cicloalquilenos, alquilenos-cicloalquilenos-alquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos-alquilenos, arilenos, heteroarilenos, cicloalquilenos ou heterocicloalquilenos).

Método M, Passo 1

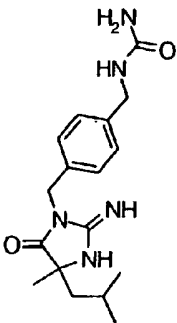
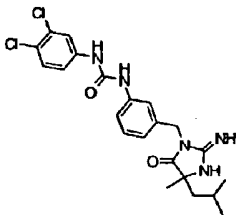
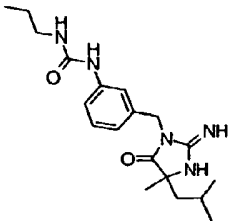
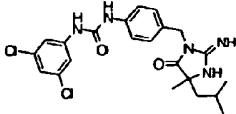
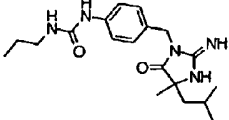
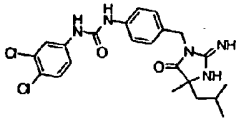
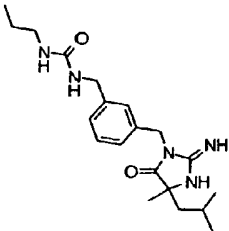
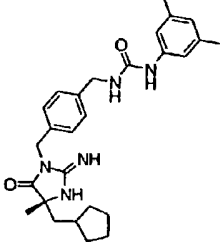
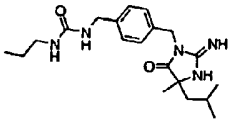
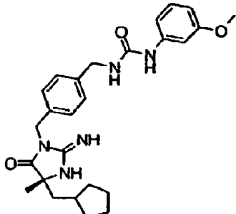
O Composto **M2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z}=\text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{15}=3,4\text{-difluorofenilo}$) foi preparado a partir de **M1** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z}=\text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) seguindo o procedimento descrito no Método J, Passo 1.

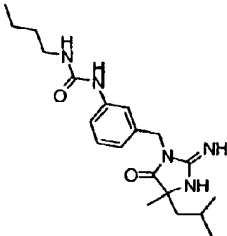
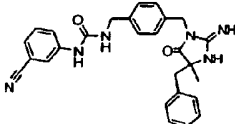
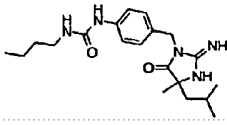
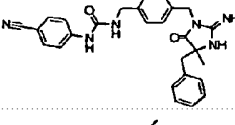
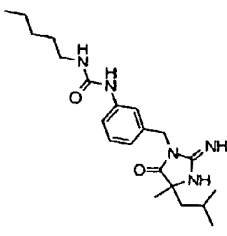
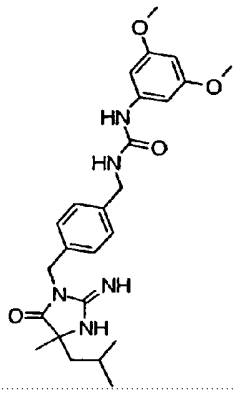
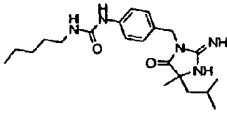
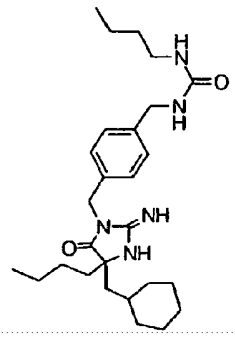
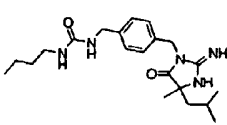
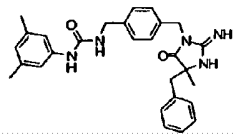
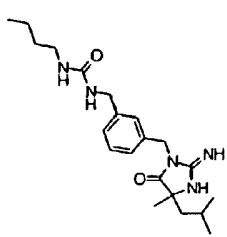
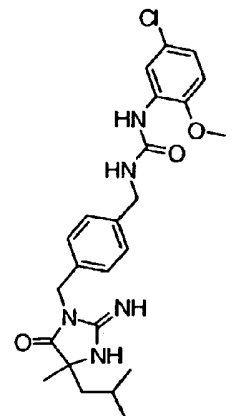
Método M, Passo 2

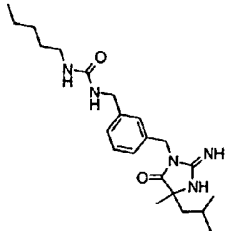
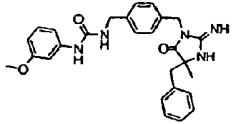
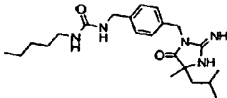
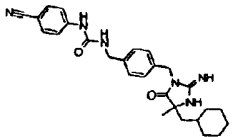
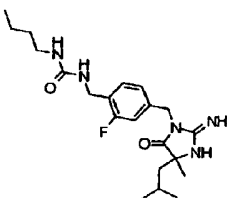
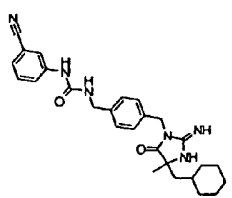
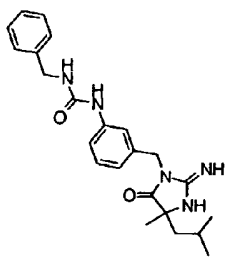
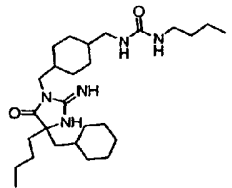
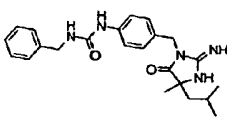
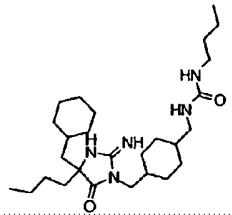
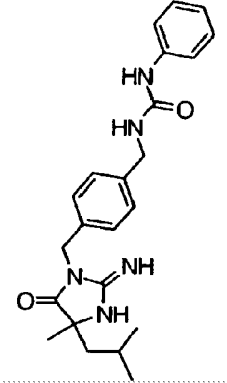
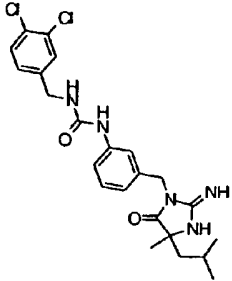
O Composto **M3** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z}=\text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{15}=3,4\text{-difluorofenilo}$) foi preparado a partir de **M2** ($\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z}=\text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{15}=3,4\text{-difluorofenilo}$) seguindo o procedimento descrito no Método A, Passo 3. NMR (CD_3OD) δ 7,45, m, 1H; δ 7,26, m, 4H; 7,24, m, 1H; δ 6,96, m, 1H; δ 4,8, m; δ 4,3, s, 2H; δ 1,69, m, 2H; δ 1,44, m, 1H; δ 1,37, s, 3H; δ 0,8, m, 3H; δ

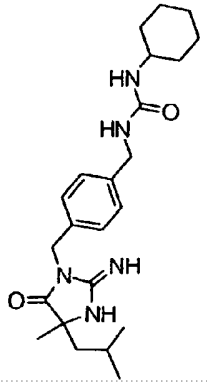
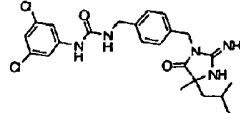
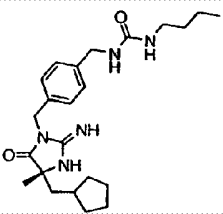
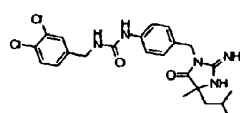
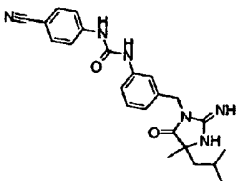
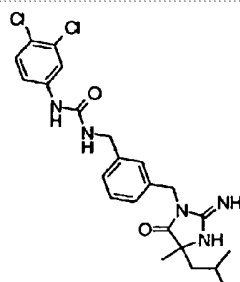
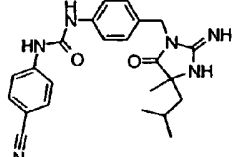
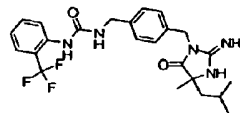
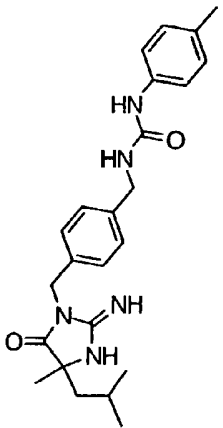
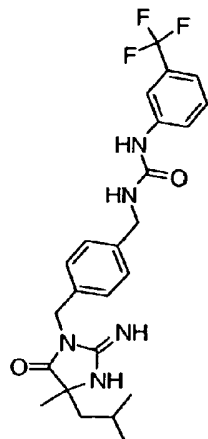
0,63, m, 3H. ES-LCMS (m/e) 430,27.

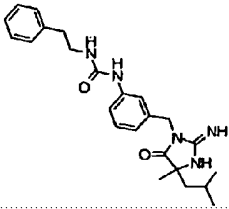
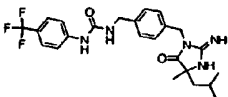
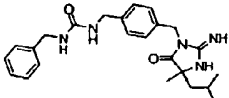
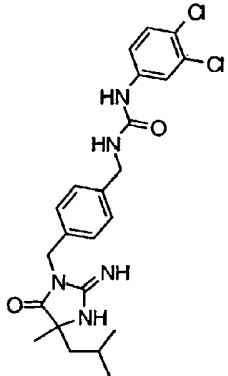
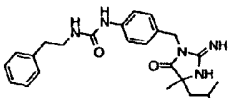
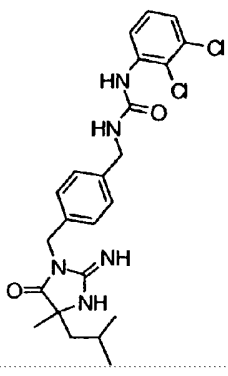
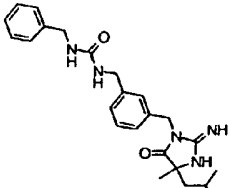
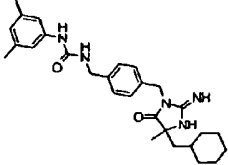
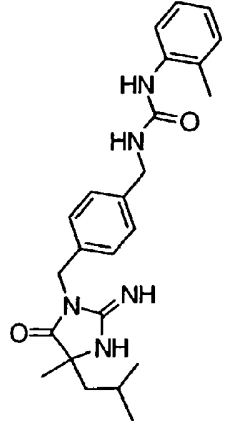
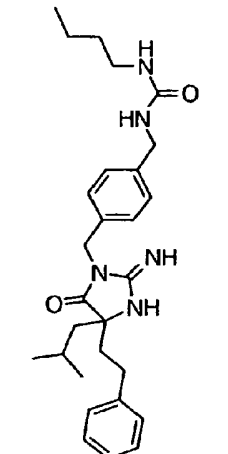
Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

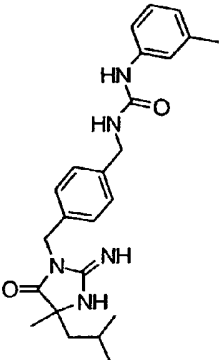
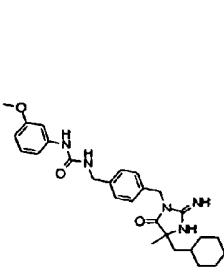
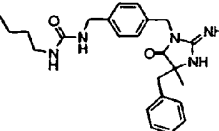
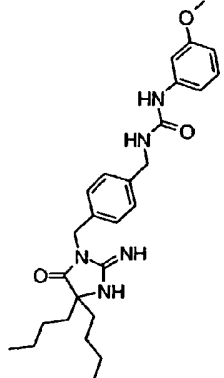
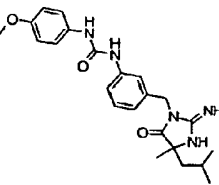
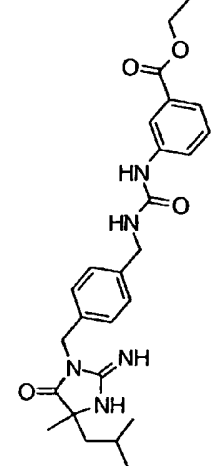
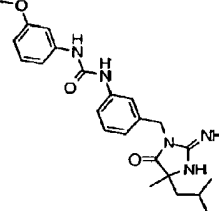
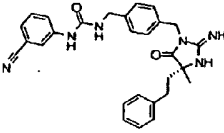
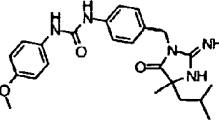
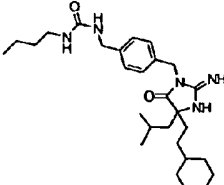
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
778		331	332	870		461	462
779		359	360	871		461	462
780		359	360	872		461	462
781		373	374	873		461	462
782		373	374	874		463	464

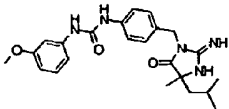
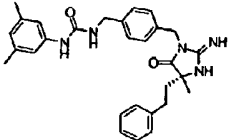
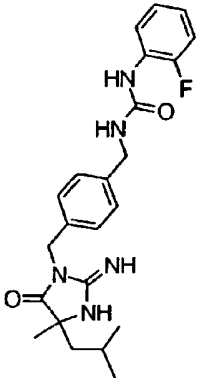
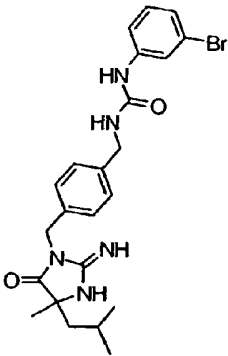
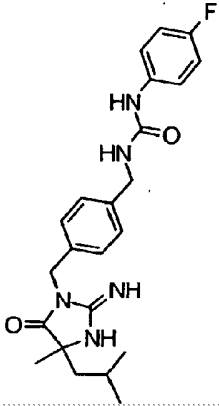
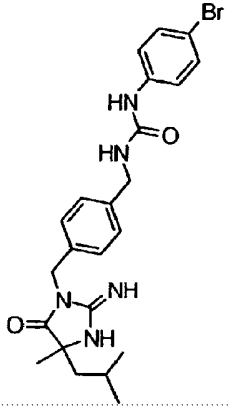
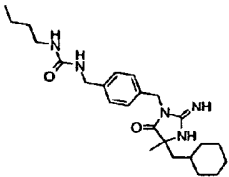
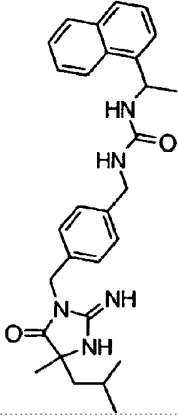
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
783		373	374	875		466	467
784		373	374	876		466	467
785		387	388	877		467	468
786		387	388	878		469	470
787		387	388	879		469	470
788		387	388	880		471	472

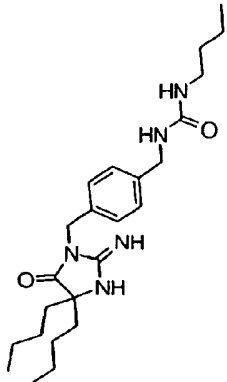
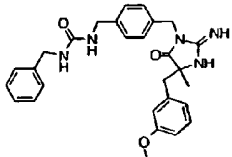
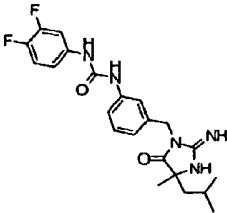
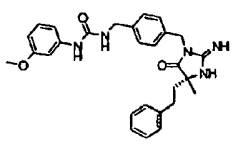
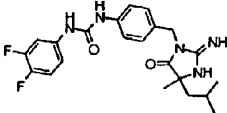
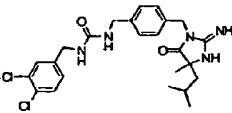
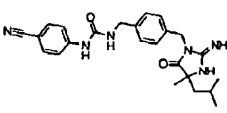
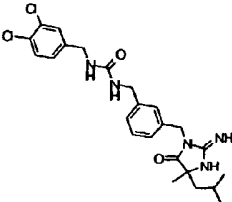
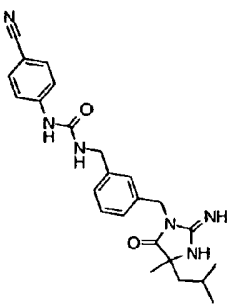
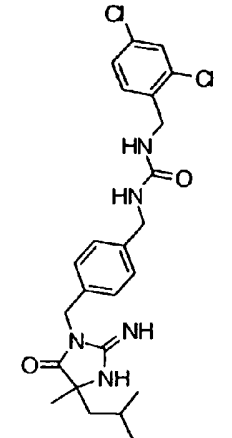
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
789		401	402	881		471	472
790		401	402	882		472	473
791		405	406	883		472	473
792		407	408	884		475	476
793		407	408	885		475	476
794		407	408	886		475	476

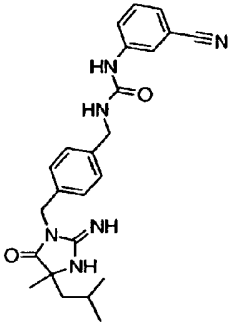
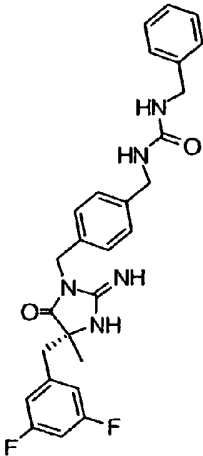
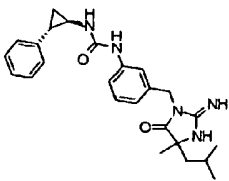
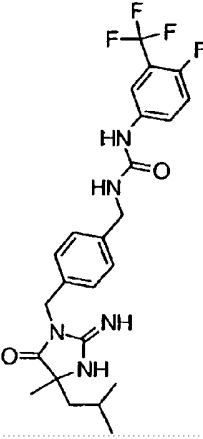
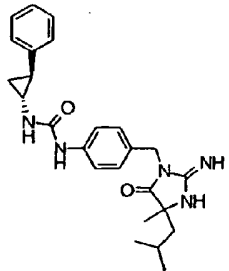
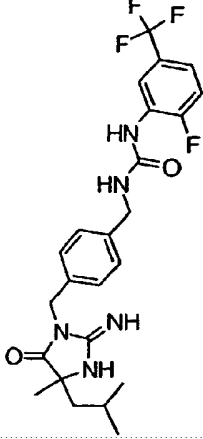
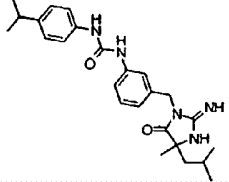
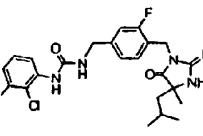
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
795		413	414	887		475	476
796		413	414	888		475	476
797		418	419	889		475	476
798		418	419	890		475	476
799		421	422	891		475	476

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
800		421	422	892		475	476
801		421	422	893		475	476
802		421	422	894		475	476
803		421	422	895		475	476
804		421	422	896		477	478

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
805		421	422	897		477	478
806		421	422	898		479	480
807		423	424	899		479	480
808		423	424	900		480	481
809		423	424	901		483	484

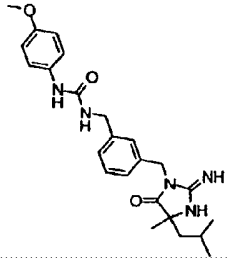
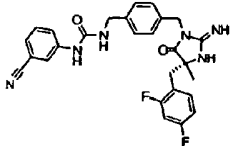
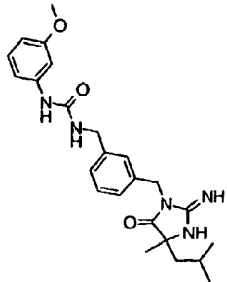
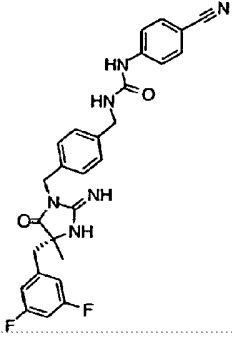
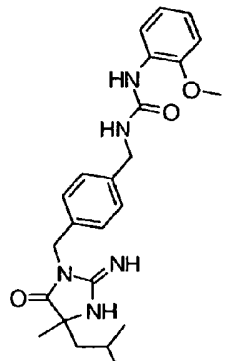
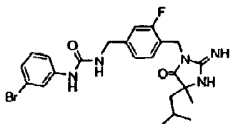
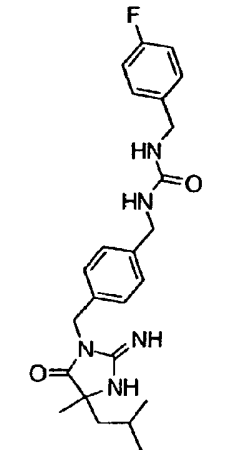
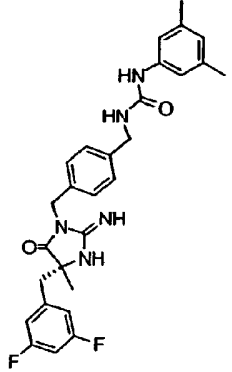
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
810		423	424	902		483	484
811		425	426	903		485	486
812		425	426	904		485	486
813		427	428	905		485	486

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
814		429	430	906		485	486
815		429	430	907		485	486
816		429	430	908		489	490
817		432	433	909		489	490
818		432	433	910		489	490

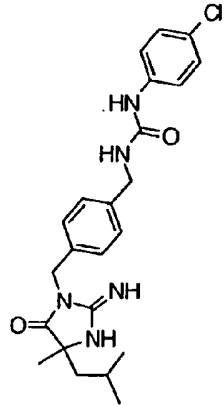
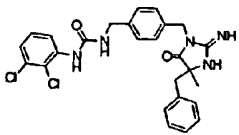
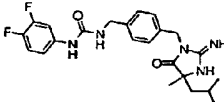
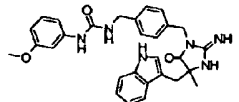
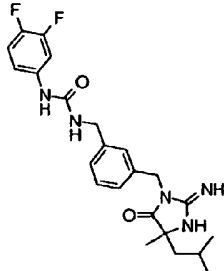
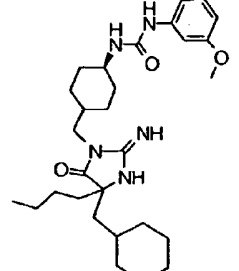
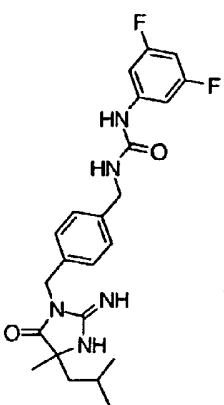
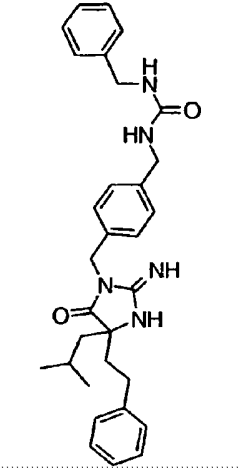
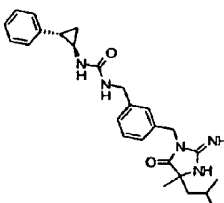
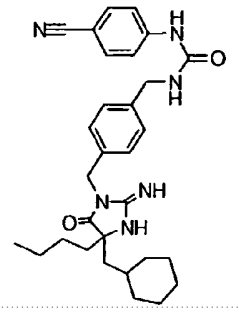
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
819		432	433	911		491	492
820		433	434	912		493	494
821		433	434	913		493	494
822		435	436	914		493	494

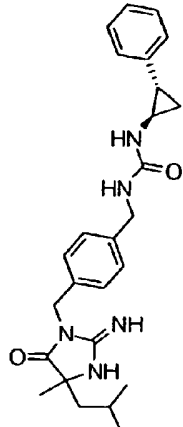
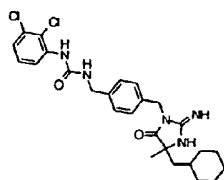
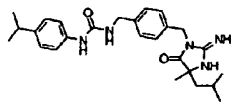
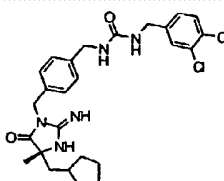
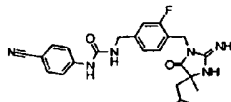
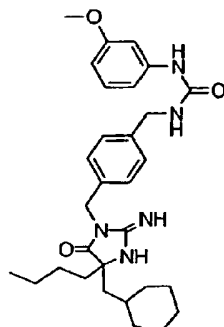
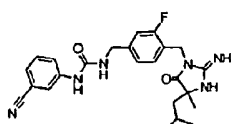
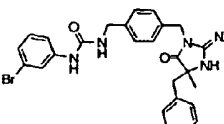
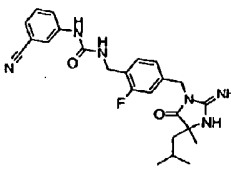
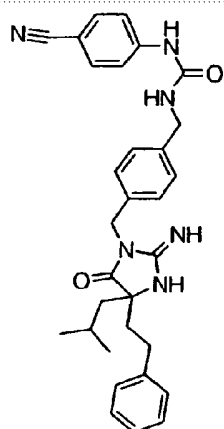
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
823		435	436	915		493	494
824		435	436	916		496	497
825		435	436	917		496	497
826		435	436	918		497	498
827		435	436	919		497	498

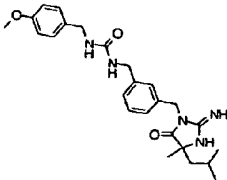
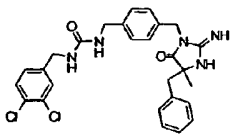
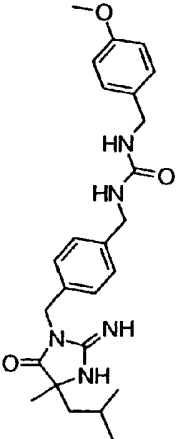
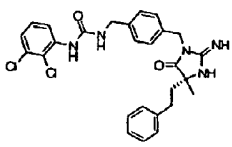
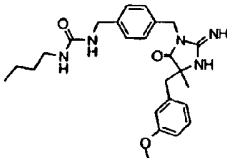
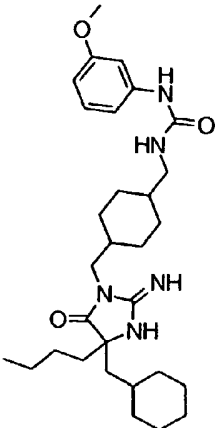
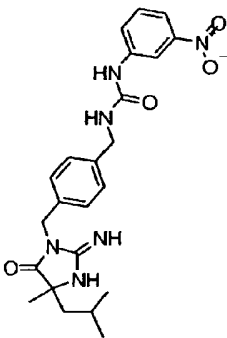
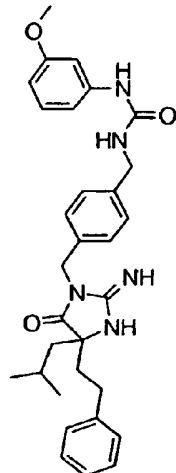
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
828		435	436	920		499	500
829		437	438	921		501	502
830		437	438	922		501	502
831		437	438	923		502	503
832		437	438	924		502	503

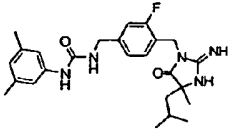
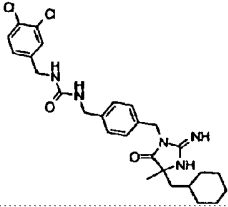
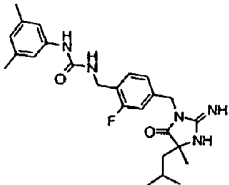
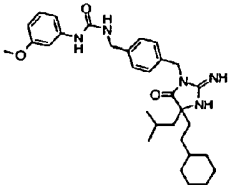
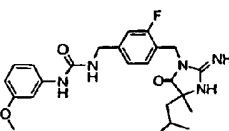
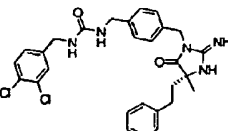
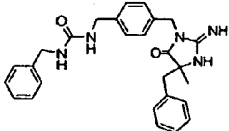
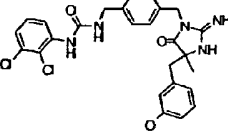
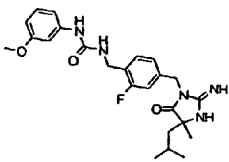
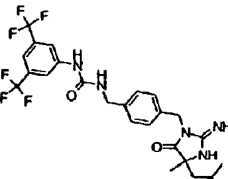
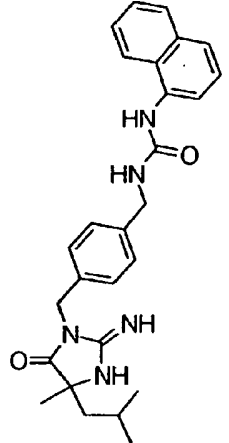
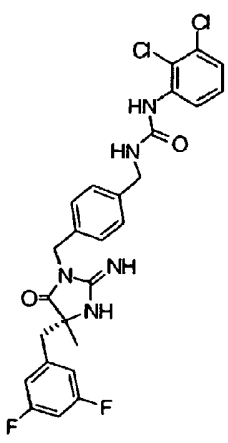
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
833		437	438	925		502	503
834		437	438	926		502	503
835		437	438	927		503	504
836		439	440	928		505	506

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
837		439	440	929		507	508
838		439	440	930		507	508
839		441	442	931		507	508
840		441	442	932		509	510
841		441	442	933		509	510

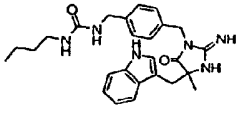
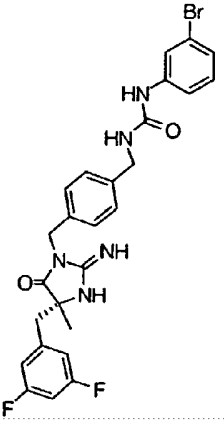
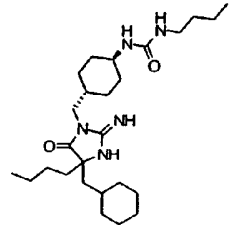
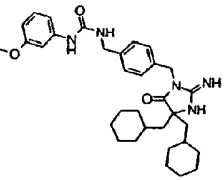
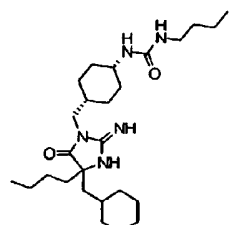
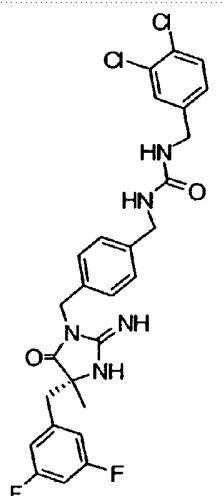
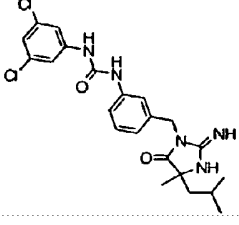
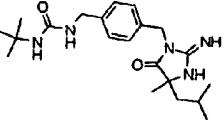
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
842		441	442	934		509	510
843		443	444	935		510	511
844		443	444	936		511	512
845		443	444	937		511	512
846		447	448	938		514	515

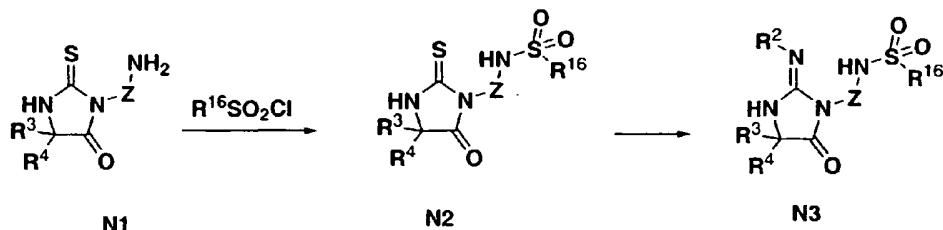
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
847		447	448	939		515	516
848		449	450	940		515	516
849		450	451	941		519	520
850		450	451	942		519	520
851		450	451	943		522	523

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
852		451	452	944		523	524
853		451	452	945		523	524
854		451	452	946		525	526
855		452	453	947		527	528

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
856		453	454	948		529	530
857		453	454	949		533	534
858		455	456	950		537	538
859		455	456	951		539	540
860		455	456	952		543	544
861		457	458	953		545	546

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
862		457	458	954		545	546
863		457	458	955		547	548
864		458	459	956		549	550
865		458	459	957		553	554

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
866		460	461	958		555	556
867		461	462	959		559	560
868		461	462	960		559	560
869		461	462	961		387	

Método N

(No esquema, $-Z-NH-S(O)_2R^{16}$ - é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por $alkyl-R^{22}$, em que R^{21} e R^{22} são $-N(R^{16})-C(O)-NHR^{15}$ e R^{16} é H, e em que Z é facultativamente substituído alquilenno-arilenno, alquilenno-arilenno-alquilenno, alquilenno-heteroarilenno, alquilenno-heteroarilenno-alquilenno, alquilenno-cicloalquilenno, alquilenno-cicloalquilenno-alquilenno, alquilenno-heterocicloalquilenno, alquilenno-heterocicloalquilenno-alquilenno, arilenno, heteroarilenno, cicloalquilenno ou heterocicloalquilenno).

Método N, Passo 1

O Composto **N2** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{16}=CH_2CH(CH_3)_2$) foi preparado a partir de **N1** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) seguindo o procedimento descrito no Método K, Passo 1.

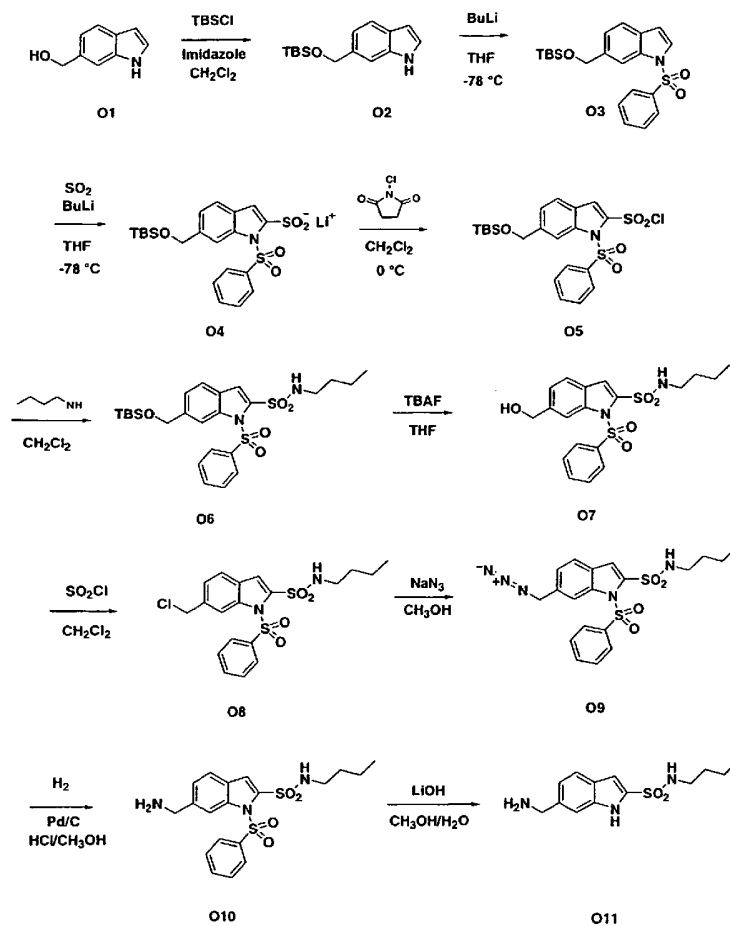
Método N, Passo 2

O Composto **N3** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{16}=CH_2CH(CH_3)_2$) foi preparado a partir de **N2** ($R^3=CH_3$, $R^4=CH_2CH(CH_3)_2$, $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{16}=CH_2CH(CH_3)_2$) seguindo o procedimento descrito no Método A, Passo 3.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
962		380	381	967		484	485
963		380	381	968		484	485
964		394	395	969		498	499
965		394	395	970		498	499
966		451	452				

Método O



Método O, Passo 1

Uma solução de indole-6-metanol (400 mg, 2,72 mmol), cloreto de *terc*-butildimetilsililo (816 mg, 5,41 mmol) e imidazole (740 mg, 10,9 mmol) em CH_2Cl_2 foi agitada à temperatura ambiente durante a noite antes do solvente ser evaporado e o resíduo cromatografado usando acetato de etilo/hexano para dar o produto **O2**.

Método O, Passo 2

A uma solução de **O2** (200 mg, 0,77 mmol) em THF

(10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado butil-lítio (1,2 eq). A solução foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min e em seguida aquecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi arrefecida até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e cloreto de *p*-toluenossulfonilo foi adicionado. A solução foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de K_2CO_3 , extraída com acetato de etilo e CH_2Cl_2 . O material cru foi purificado via cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano para produzir 360 mg de **O3**.

Método O, Passo 3

Uma solução de butil-lítio (1,2 eq) foi adicionada a uma solução de **O3** (340 mg, 0,829 mmol) em THF (20 mL). A mistura de reação foi agitada durante 15 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida dióxido de enxofre foi borbulhado através da solução durante 15 min. Hexano (100 mL) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi evaporada para produzir **O4** o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Método O, Passo 4

A uma solução de **O4** (0,829 mmol) em CH_2Cl_2 arrefecida até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado N-clorossuccinimida (220 mg, 1,66 mmol). Após 2 h de agitação, a solução foi filtrada através dum tampão de Celite. O filtrado foi concentrado para produzir **O5**.

Método O, Passo 5

A uma solução de **05** em piridina anidra (3 mL) foi adicionado butilamina (100 µL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 d. A mistura de reação foi repartida entre HCl 1 N e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada e lavada com HCl 1 N (3x). A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material cru foi purificado via cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano para produzir **06**.

Método O, Passo 6

A uma solução de **06** (70 mg) em THF foi adicionado TBAF. A reação foi agitada à temperatura ambiente antes da mistura de reação ser cromatografada usando acetato de etilo/hexano para produzir 50 mg de **07** (95%).

Método O, Passo 7

A uma solução de **07** (50 mg) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado cloreto de tionilo (1 mL), a reação foi agitada durante 5 min e em seguida evaporada para produzir **08**.

Método O, Passo 8

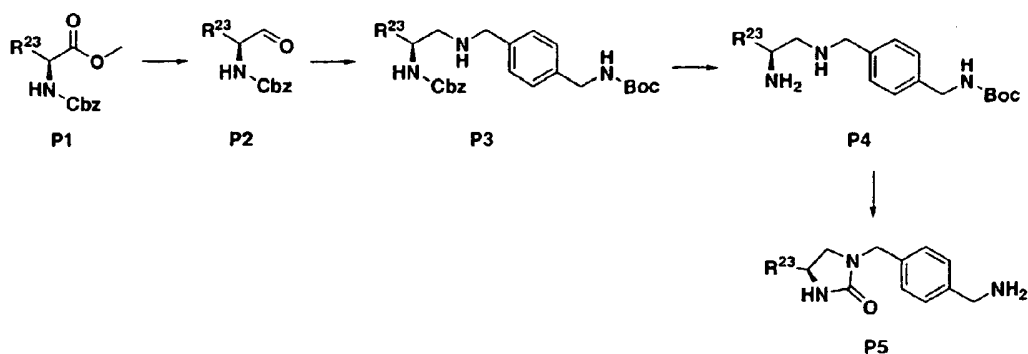
A uma solução de **08** em CH₃OH (5 mL) foi adicionado azoteto de sódio (50 mg). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e o solvente evaporado. O resíduo foi cromatografado usando acetato de etilo/hexano para produzir **09** após purificação.

Método O, Passo 9

A uma suspensão de **09** (70 mg) em CH₃OH foi adicionado 1 eq HCl (aq) e paládio sobre carbono. A mistura de reação foi hidrogenada sob 1 atm durante 20 min para produzir 90 mg de produto cru **010**.

Método O, Passo 10

Uma solução de hidróxido de lítio (30 mg) em H₂O foi adicionada a uma solução de **010** (40 mg) em CH₃OH (3 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e uma porção adicional de LiOH (40 mg) foi adicionada e a solução foi agitada durante mais 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado usando acetato de etilo/hexano para produzir **011**.

Método P**Método P, Passo 1**

300 mL de solução em THF de 100 g de P1 (R²³=n-Pr) foram adicionados a uma suspensão de 38 g de LAH em 2 L de THF anidro a 0 °C. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 h antes de 30 mL de H₂O,

90 mL de NaOH 15% serem adicionados a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora antes de Na₂SO₄ (anidro) ser adicionado, a mistura foi filtrada e a solução evaporada para dar um produto que foi seco sob vácuo durante a noite. Este produto foi dissolvido em 600 mL de DCM e a solução foi adicionado a uma solução de cloreto de oxalilo (37,3 mL) e DMSO (60,8 mL) em 1,4 L de DCM a -78 °C ao longo de 40 min antes de di-iso-propiletilamina (299 mL) ter sido adicionada a -78 °C. A reação foi deixada atingir -10 °C. A reação foi extinta com 1 L de H₂O a -10 °C e a mistura foi extraída com DCM. Após remoção do solvente, **P2** (R²³=Pr, 106 g) foi obtido. O material cru foi usado para o passo seguinte sem purificação.

Método P, Passo 2

A 1,5 L de solução em DCM de **P2** (R²³=Pr, 106 g) foi adicionada *p*-Boc-aminometilbenzilamina (1,1 eq) e triacetoxi-hidretoborato de sódio (1,1 eq) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com H₂O e o conteúdo extraído com DCM. Após remoção de solventes, o resíduo foi cromatografado usando uma coluna de gel de sílica eluída com MeOH 3% em DCM para dar 42,5 g de **P3** (R²³=Pr).

Método P, Passo 3

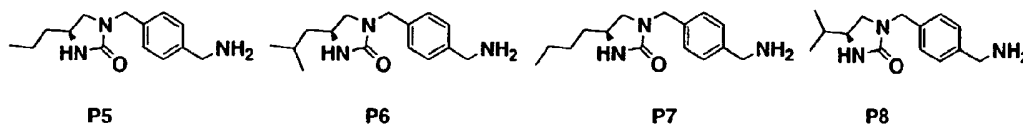
10 mL de solução em MeOH de **P3** (R²³=Pr, 110 mg) foram hidrogenados usando Pd/C (5%, 11 mg) a 1 atm de

hidrogénio para dar o produto **P4** ($R^{23}=\text{Pr}$) após remoção de solvente e catalisador.

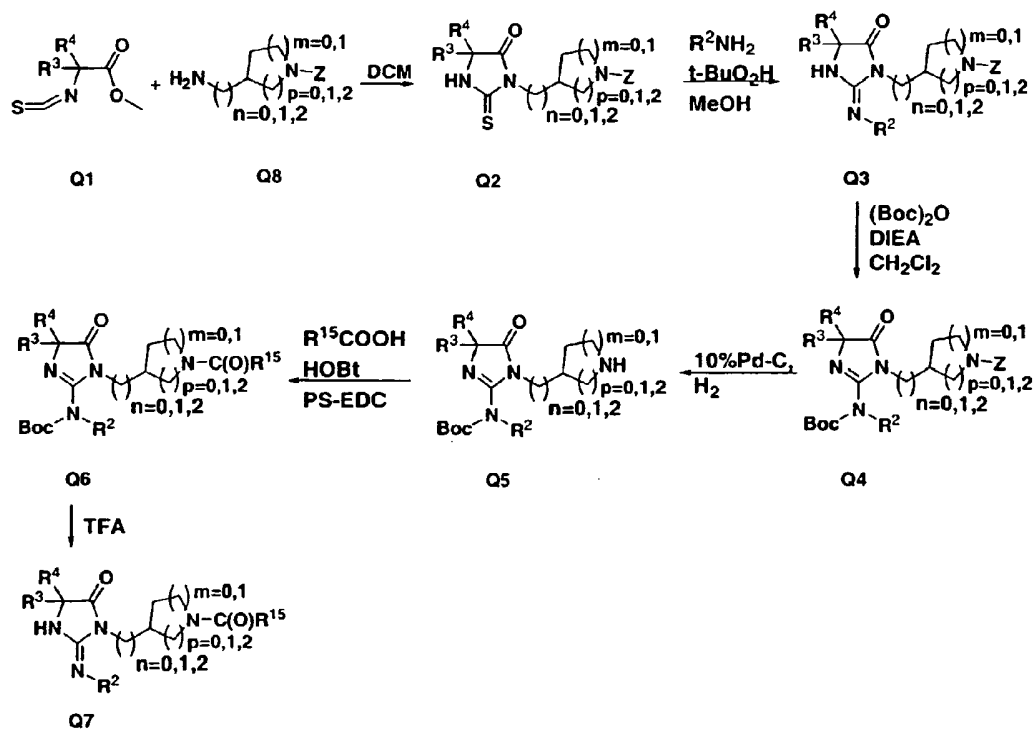
Método P, Passo 4

A 10 mL de solução em DCM de **P4** ($R^{23}=\text{Pr}$) a 0 °C foi adicionado trifosgénio (1,2 eq) e trietilamina (2,4 eq) e a solução foi agitada a 0 °C durante 2 h antes da reação ser extraída com DCM/ H_2O . Após remoção do solvente, o resíduo foi cromatografado usando uma coluna de gel de sílica eluída com EtOAc/hexano para dar um sólido branco, o qual foi tratado com HCl 2 N em dioxano durante 2 h. Após remoção do solvente, foi obtido o composto **P5** ($R^{23}=\text{Pr}$) na forma dum sólido branco (80 mg).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:



Método Q



Método Q, Passo 1

À temperatura ambiente, **Q1** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$) (1,00 g) e **Q8** ($n=1$, $p=2$, $m=1$) (1,24 g) em diclorometano (30 mL) foram agitados durante 42 h. Esta mistura foi concentrada em vácuo para dar um óleo âmbar o qual foi purificado numa coluna de gel de sílica (200 mL) eluída com acetato de etilo/hexano para dar **Q2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$), um óleo incolor (1,59 g).

Método Q, Passo 2

O Composto **Q3** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) foi preparado a partir de **Q2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) usando um método semelhante ao método A Passo 3.

Método Q, Passo 3

O Composto **Q3** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) (1,37 g) em diclorometano anidro (25 mL) foi tratado com dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,68 g, 1,1 eq) e diisopropiletilamina (0,66 mL, 1,1 eq). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h antes de ter sido diluída com diclorometano e lavada com ácido clorídrico 1 N. A solução seca de diclorometano foi concentrada em vácuo para dar um filme incolor (1,32 g) o qual foi purificado numa coluna de gel de sílica (125 mL) eluída com hexano:acetato de etilo para dar o composto **Q4** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$) na forma duma espuma branca (0,74 g).

Método Q, Passo 4

O Composto **Q4** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) (0,540 g) em EtOH absoluto (20 mL) foi hidrogenado com Pd 10%/C (0,400 g) a 1 atm durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para dar **Q5** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) na forma dum óleo incolor (0,35 g).

Método Q, Passo 5

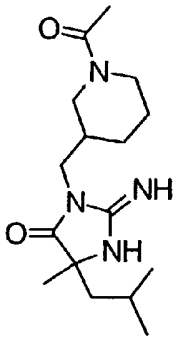
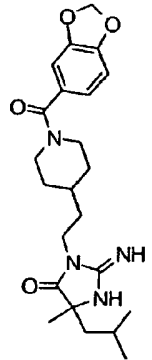
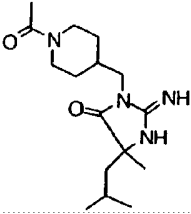
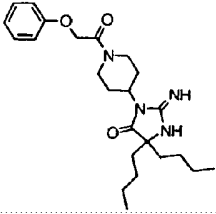
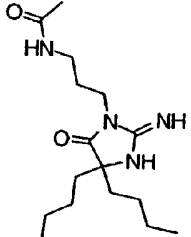
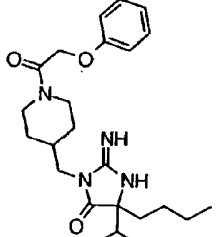
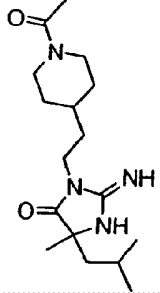
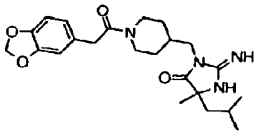
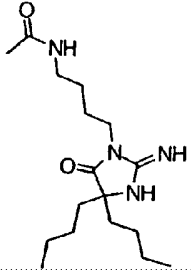
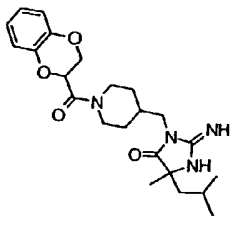
O Composto **Q5** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) (0,012 g) e HOBt (0,005 g) dissolvidos em acetonitrilo (0,8 mL) e tetra-hidrofurano (0,25 mL) foi tratado com resina de EDC (0,080 g, 3 eq, 1,53 mmol/g) numa cavidade de placa de microtitulação seguido pela adição de uma solução

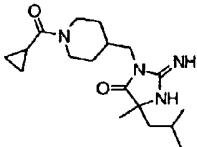
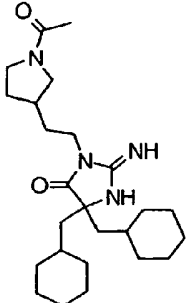
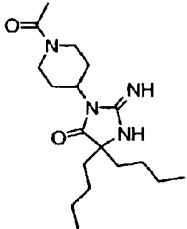
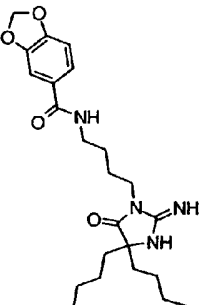
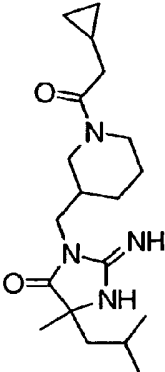
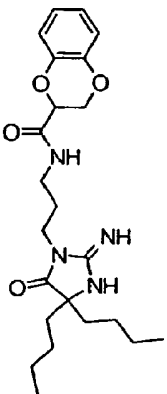
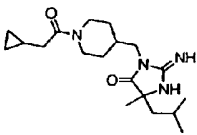
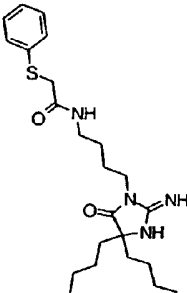
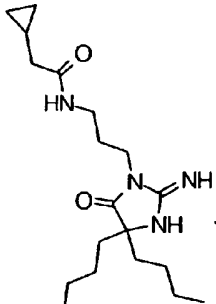
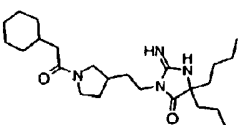
1 M de dicloroetano (40 μ L, 1,25 eq). Depois da cavidade ter sido tapada e agitada durante 18 h, a mistura foi filtrada e a resina lavada com acetonitrilo (0,5 mL). A solução combinada foi tratada com resina de trisamina (0,050 g, 6 eq, 4,23 mmol/g) e resina de isocianato (0,067 g, 3 eq, 1,53 mmol/g) durante 18 h antes da solução ser filtrada e o solvente removido em vácuo para dar **Q6** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu, R¹⁵=Me).

Método Q, Passo 6

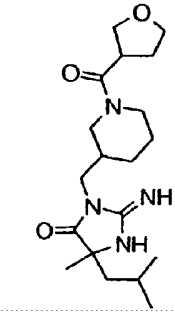
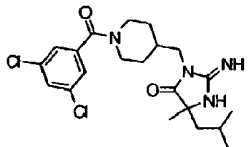
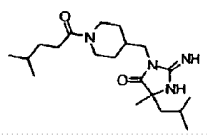
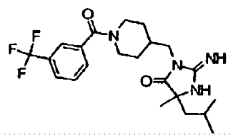
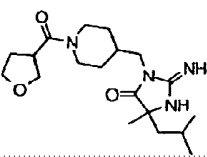
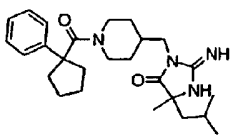
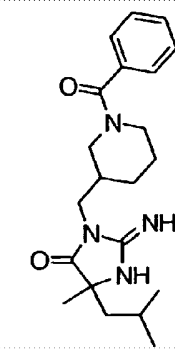
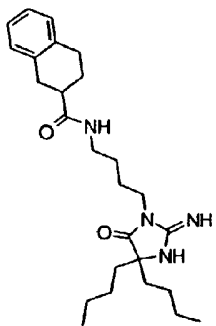
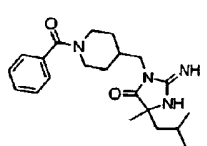
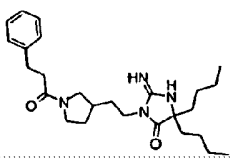
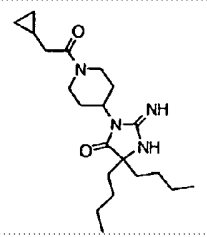
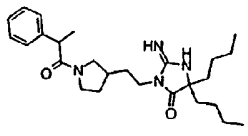
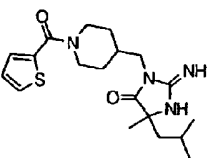
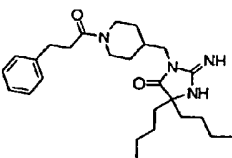
Uma solução em diclorometano (1,0 mL) de **Q6** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu, R¹⁶=Me) foi misturada com ácido trifluoroacético (1,0 mL) e a solução foi agitada durante 2 h antes de ter sido concentrada. Éter dietílico (0,5 mL) foi adicionado e em seguida concentrado em vácuo para dar um resíduo, o qual foi purificado numa unidade LC Prep/MS para dar **Q7** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu, R¹⁵=Me). NMR (CDCl₃): δ 8,38, br, 2H; δ 4,56, m, 1H; δ 3,79, m, 1H; δ 3,57, m, 2H; δ 2,99, m, 1H; δ 2,48, m, 1H; δ 2,04, s, 3H; δ 1,95, m, 1H; δ 1,5-1,8, m, 5H; δ 1,5, s, 3H; δ 1,25, m, 2H; δ 0,95, m, 3H; δ 0,85, m, 3H. ES-LCMS (m/e) 309,17.

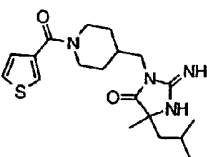
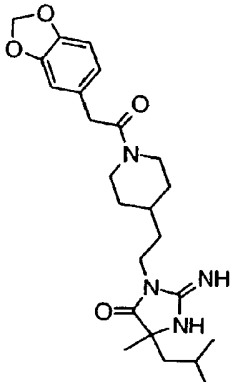
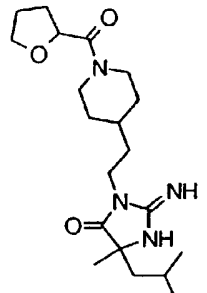
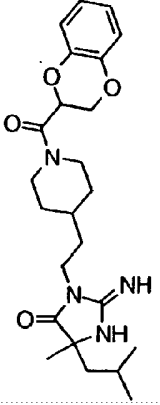
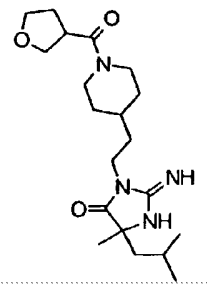
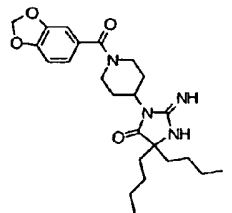
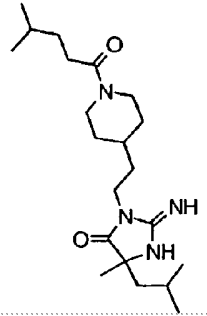
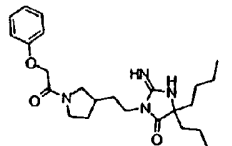
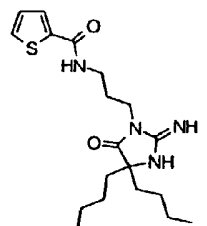
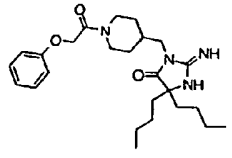
Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes:

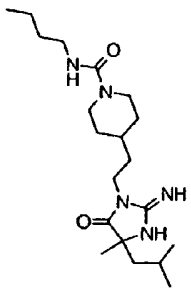
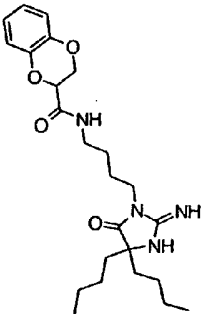
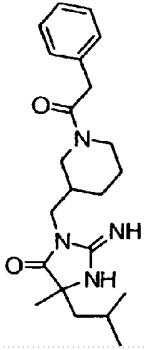
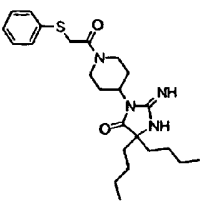
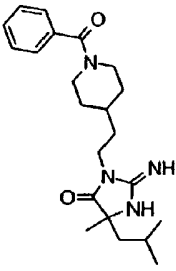
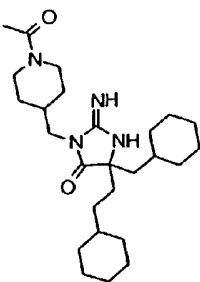
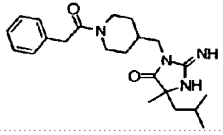
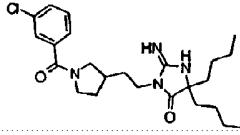
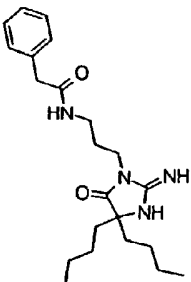
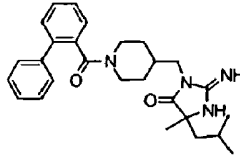
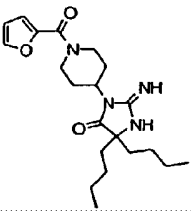
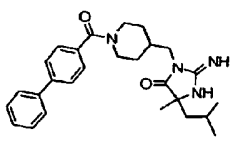
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
971		308	309	1074		428	429
972,		308	309	1075		428	429
973		310	311	1076		428	429
974		322	323	1077		428	429
975		324	325	1078		428	429

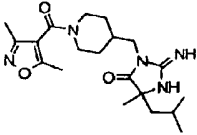
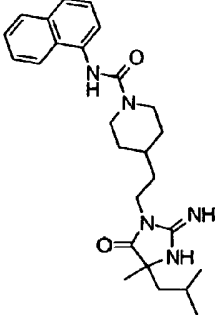
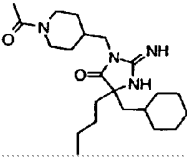
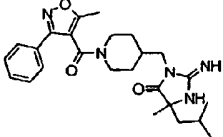
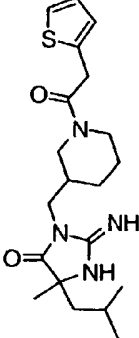
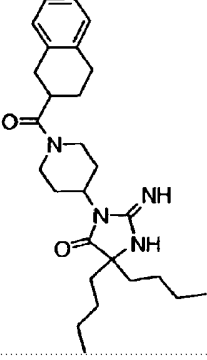
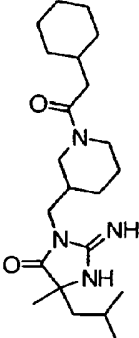
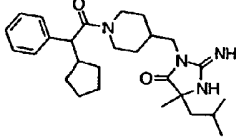
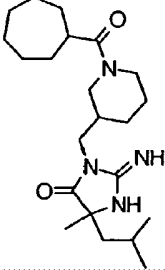
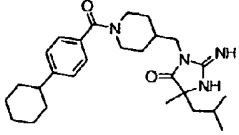
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
976		334	335	1079		430	431
977		336	337	1080		430	431
978		348	349	1081		430	431
979		348	349	1082		432	433
980		0	351	1083		432	433

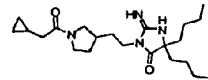
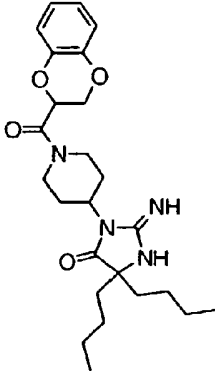
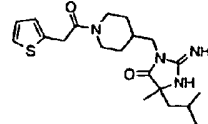
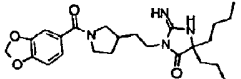
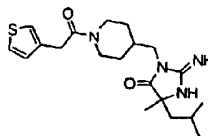
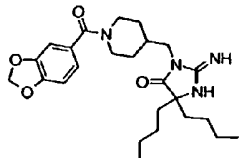
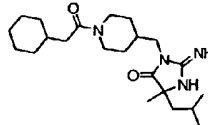
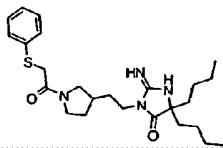
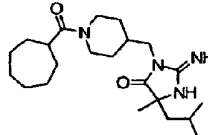
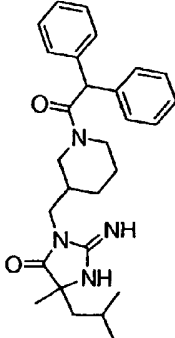
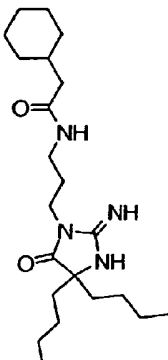
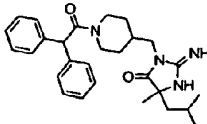
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
981		350	351	1084		432	433
982		350	351	1085		432	433
983		360	361	1086		432	433
984		360	361	1087		432	433
985		362	363	1088		438	439
986		362	363	1089		438	439

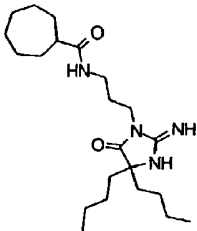
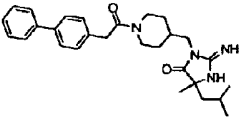
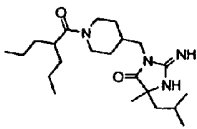
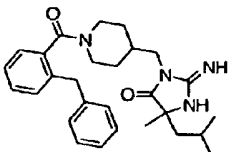
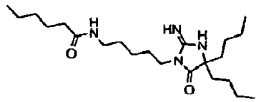
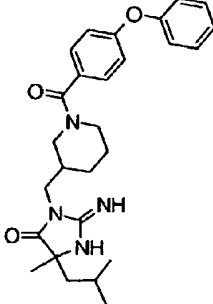
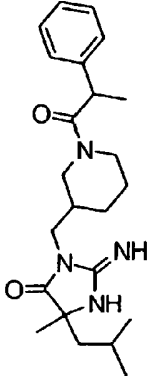
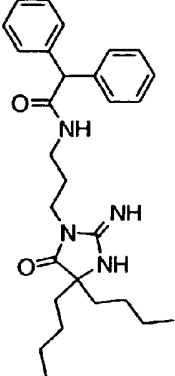
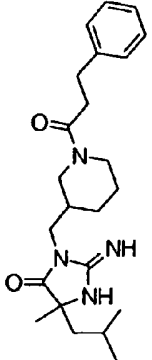
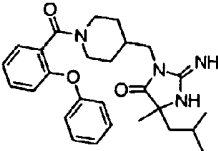
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
987		364	365	1090		438	439
988		364	365	1091		438	439
989		364	365	1092		438	439
990		370	371	1093		440	441
991		370	371	1094		440	441
992		376	377	1095		440	441
993		376	377	1096		440	441

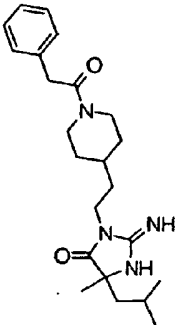
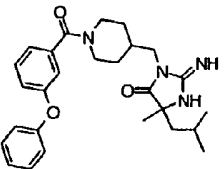
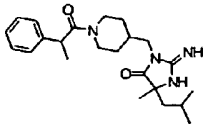
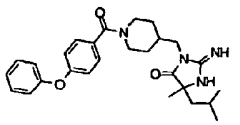
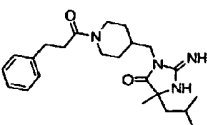
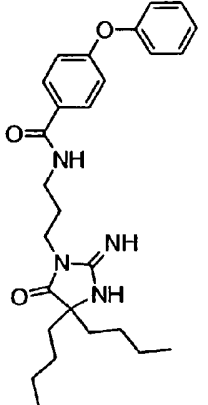
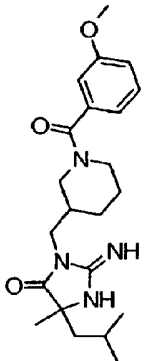
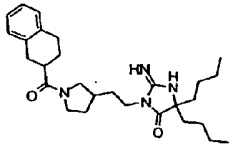
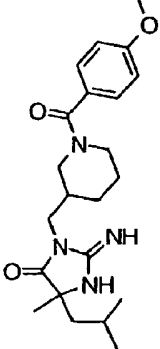
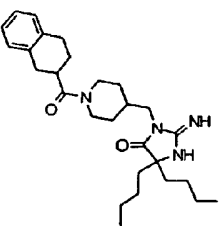
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
994		376	377	1097		442	443
995		378	379	1098		442	443
996		378	379	1099		442	443
997		378	379	1100		442	443
998		378	379	1101		442	443

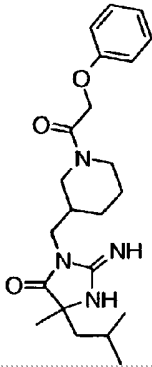
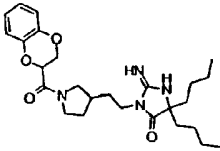
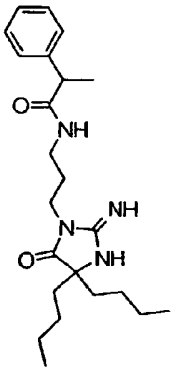
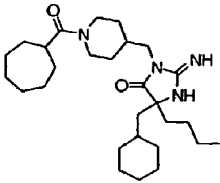
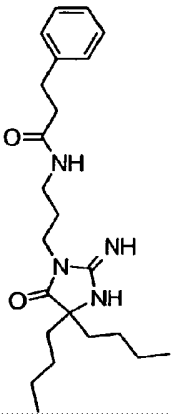
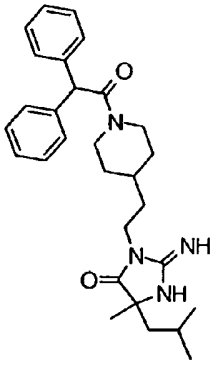
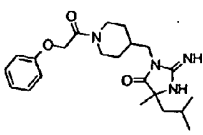
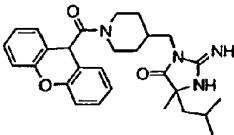
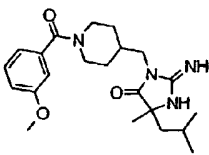
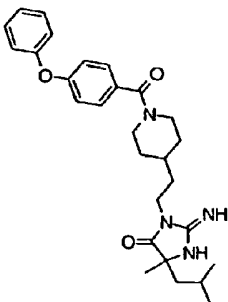
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
999		379	380	1102		444	445
1000		384	385	1103		444	445
1001		384	385	1104		444	445
1002		384	385	1105		446	447
1003		386	387	1106		446	447
1004		388	389	1107		446	447

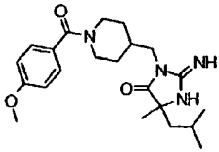
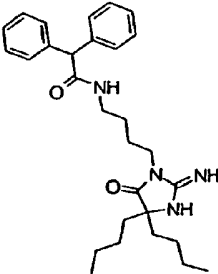
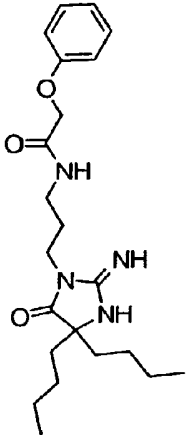
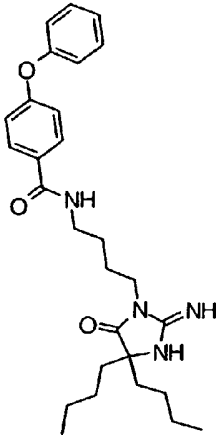
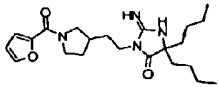
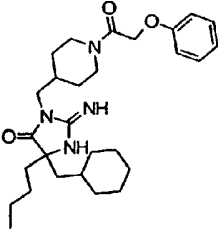
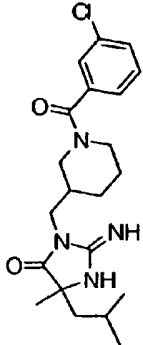
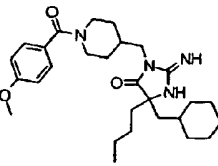
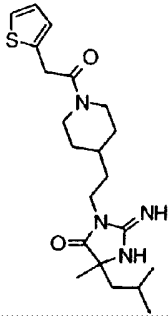
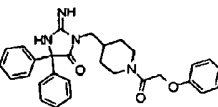
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1005		389	390	1108		449	450
1006		390	391	1109		451	452
1007		390	391	1110		452	453
1008		390	391	1111		452	453
1009		390	391	1112		452	453

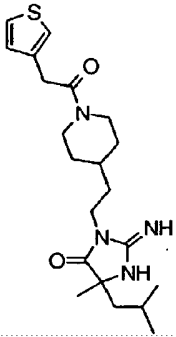
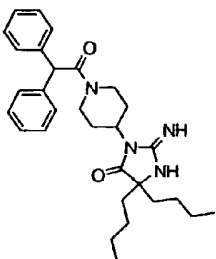
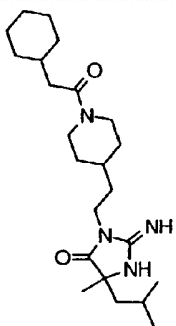
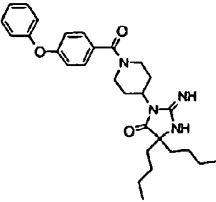
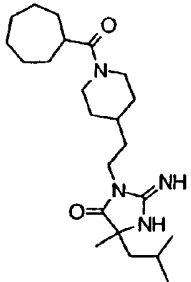
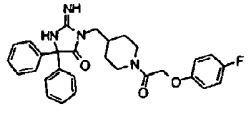
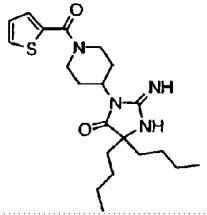
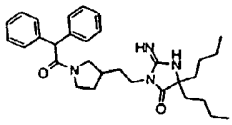
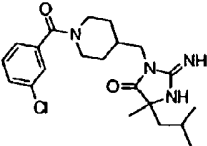
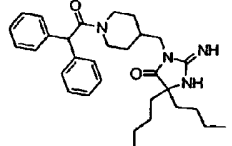
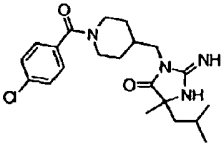
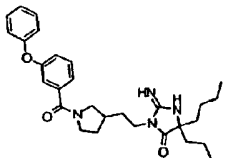
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1010		390	391	1113		456	457
1011		390	391	1114		456	457
1012		390	391	1115		456	457
1013		390	391	1116		458	459
1014		390	391	1117		460	461
1015		392	393	1118		460	461

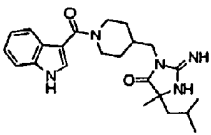
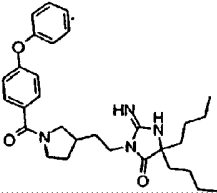
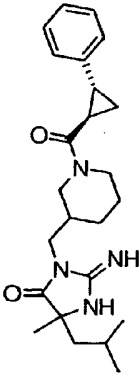
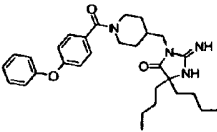
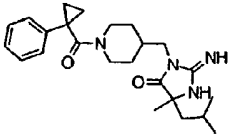
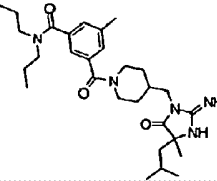
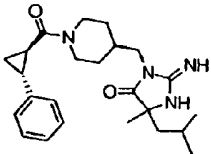
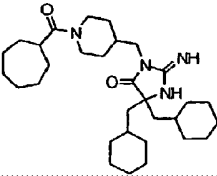
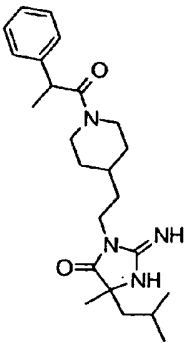
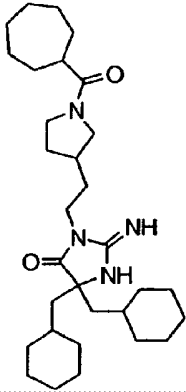
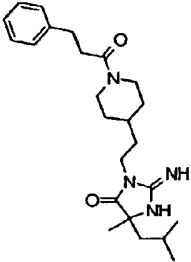
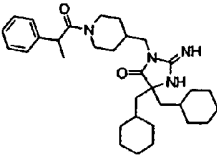
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1016		392	393	1119		460	461
1017		392	393	1120		460	461
1018		394	395	1121		462	463
1019		398	399	1122		462	463
1020		398	399	1123		462	463

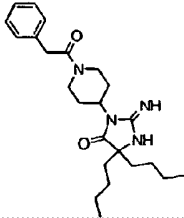
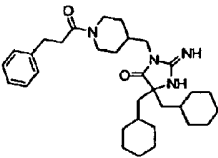
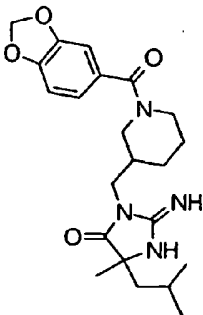
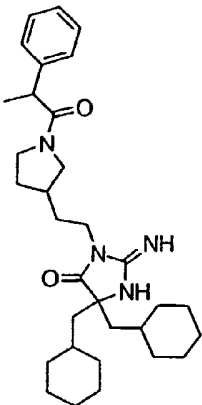
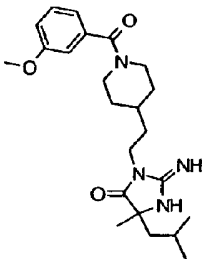
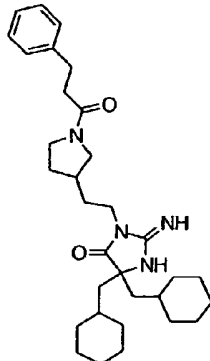
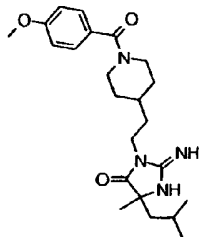
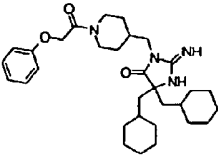
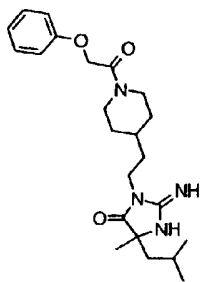
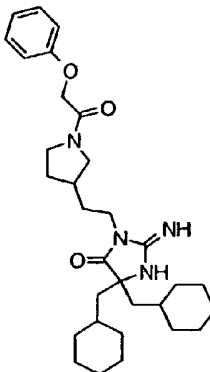
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1021		398	399	1124		462	463
1022		398	399	1125		462	463
1023		398	399	1126		464	465
1024		400	401	1127		466	467
1025		400	401	1128		466	467

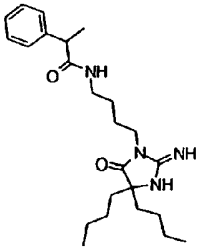
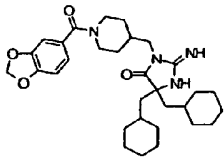
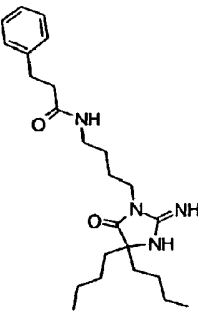
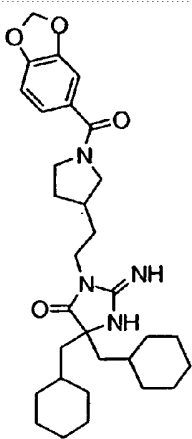
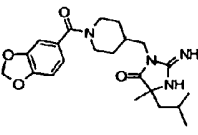
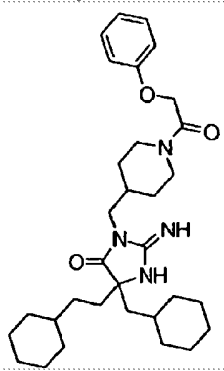
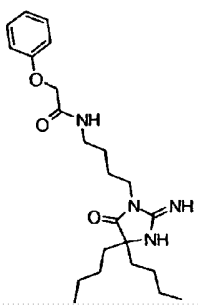
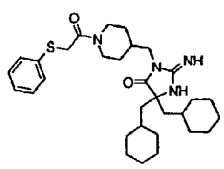
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1026		400	401	1129		470	471
1027		400	401	1130		472	473
1028		400	401	1131		474	475
1029		400	401	1132		474	475
1030		400	401	1133		476	477

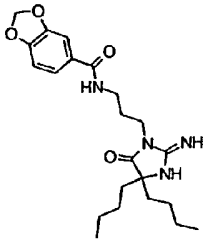
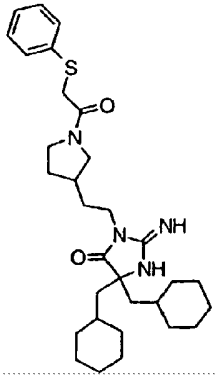
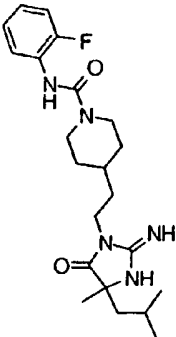
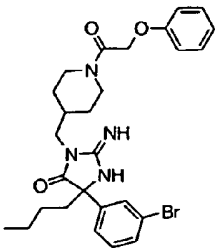
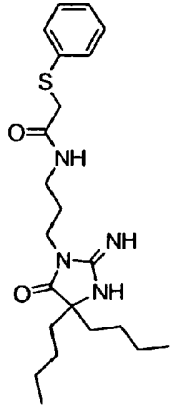
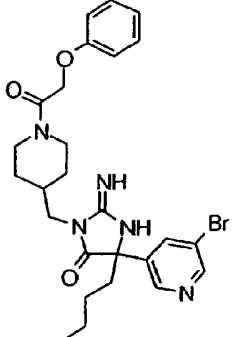
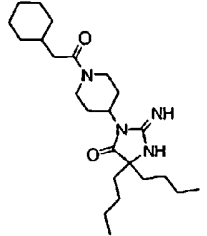
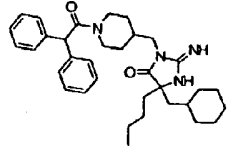
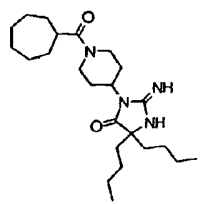
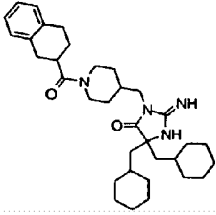
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1031		400	401	1134		476	477
1032		402	403	1135		478	479
1033		402	403	1136		482	483
1034		404	405	1137		482	483
1035		404	405	1138		482	483

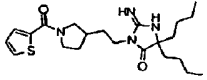
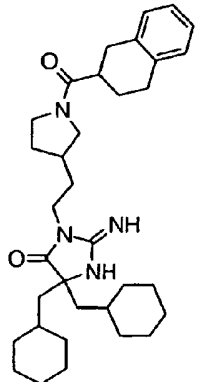
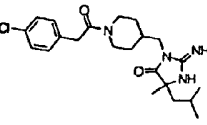
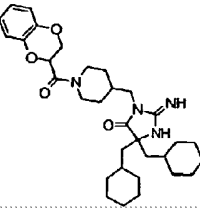
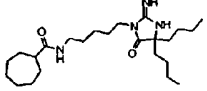
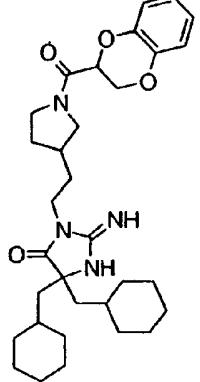
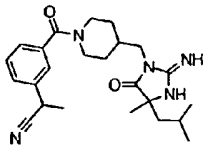
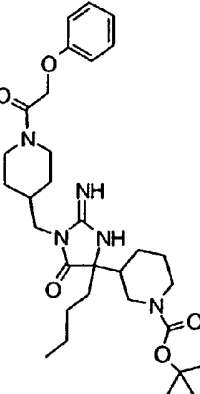
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1036		404	405	1139		488	489
1037		404	405	1140		490	491
1038		404	405	1141		500	501
1039		404	405	1142		502	503
1040		404	405	1143		502	503
1041		404	405	1144		504	505

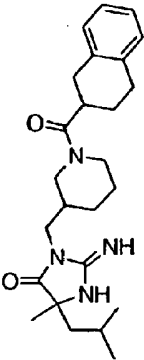
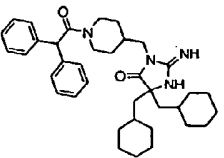
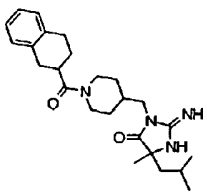
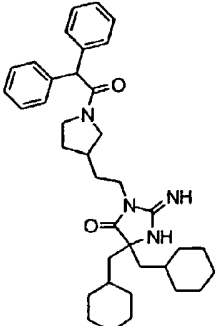
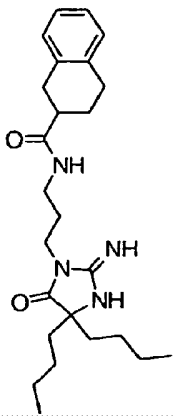
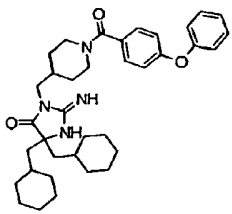
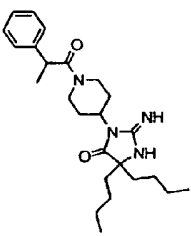
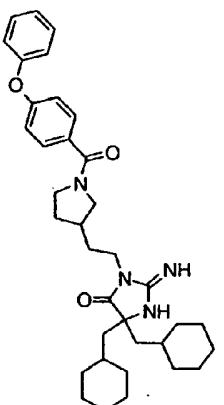
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1042		409	410	1145		504	505
1043		410	411	1146		504	505
1044		0	411	1147		511	512
1045		410	411	1148		512	513
1046		412	413	1149		512	513
1047		412	413	1150		520	521

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1048		412	413	1151		520	521
1049		414	415	1152		520	521
1050		414	415	1153		520	521
1051		414	415	1154		522	523
1052		414	415	1155		522	523

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1053		414	415	1156		536	537
1054		414	415	1157		536	537
1055		414	415	1158		536	537
1056		416	417	1159		538	539

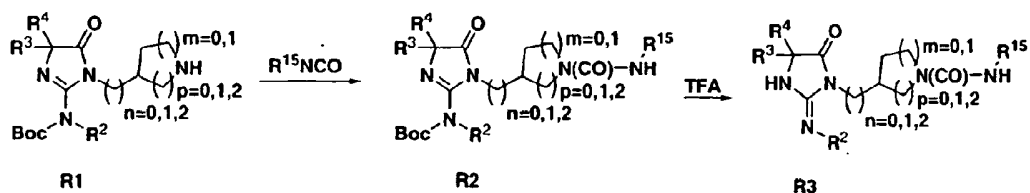
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1057		416	417	1160		538	539
1058		417	418	1161		540	541
1059		418	419	1162		541	542
1060		418	419	1163		542	543
1061		418	419	1164		546	547

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1062		418	419	1165		546	547
1063		418	419	1166		550	551
1064		420	421	1167		550	551
1065		423	424	1168		569	570

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1066		424	425	1169		582	583
1067		424	425	1170		582	583
1068		426	427	1171		584	585
1069		426	427	1172		584	585

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1070		126	427	1173		594	595
1071		426	427	1174		596	597
1072		426	427	1175		596	597
1073		427	428				

Método R



Método R, Passo 1

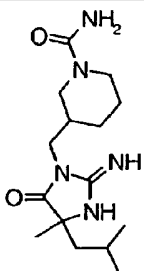
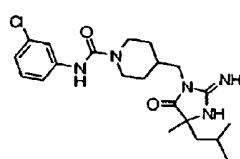
Uma solução de **R¹** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me;

$R^4=iBu$) (0,010 g) em acetonitrilo (0,85 mL) e dicloroetano (0,15 mL) foi colocada numa cavidade de placa de microtitulação seguida pela adição de 0,12 mL de solução 0,5 M de isocianato de fenilo em dicloroetano. A cavidade foi vedada e a placa agitada durante 20 h antes da mistura ser filtrada e o sólido lavado com acetonitrilo (0,5 mL). A solução combinada foi tratada com resina de trisamina (0,050 g, 6 eq, 4,23 mmol/g) e resina de isocianato (0,067 g, 3 eq, 1,53 mmol/g) e a mistura foi agitada durante 18 h. A mistura foi filtrada e a solução foi evaporada para dar **R2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ e $R^{15}=Ph$).

Método R, Passo 2

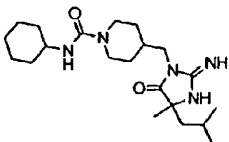
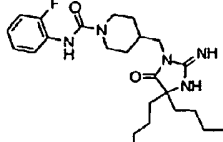
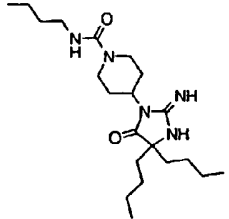
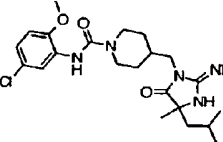
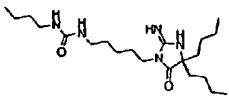
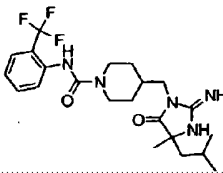
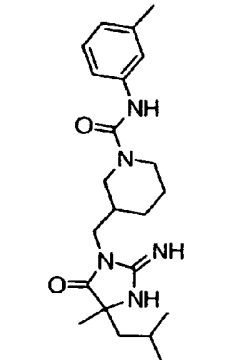
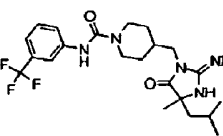
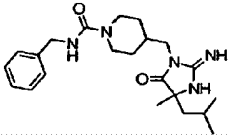
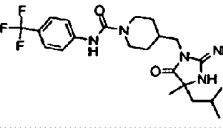
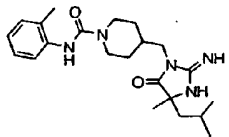
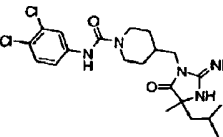
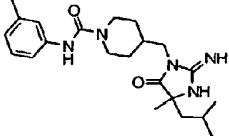
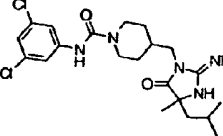
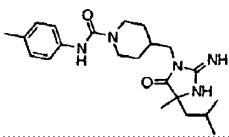
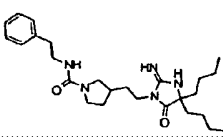
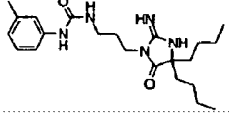
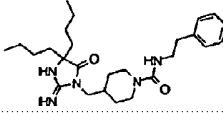
Um procedimento semelhante ao Método Q, Passo 6 foi usado para a transformação de **R2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ e $R^{15}=Ph$) em **R3** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ e $R^{15}=Ph$).

Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes:

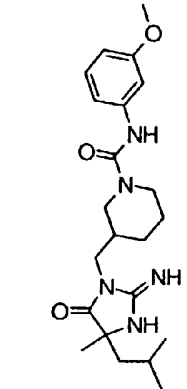
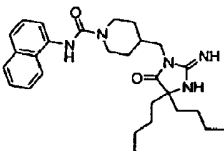
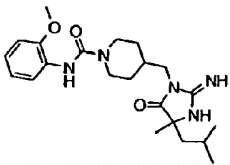
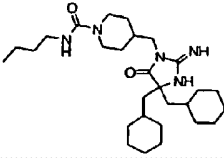
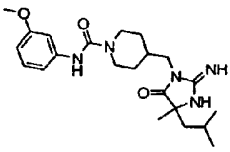
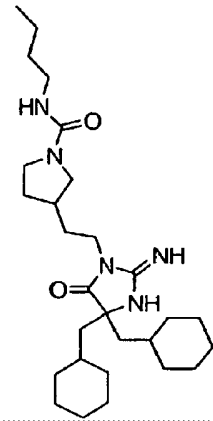
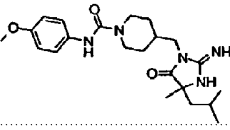
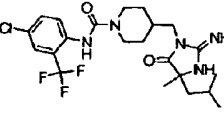
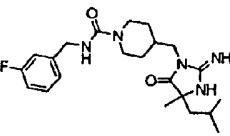
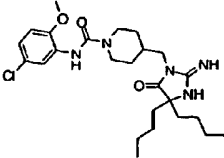
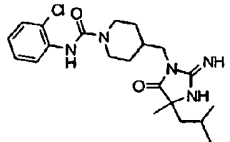
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1176		309	310	1215		419	420

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1177		309	310	1216		419	420
1178		311	312	1217		421	422
1179		325	326	1218		421	422
1180		337	338	1219		425	426
1181		346	347	1220		427	428
1182		351	352	1221		427	428
1183		351	352	1222		429	430
1184		351	352	1223		429	430

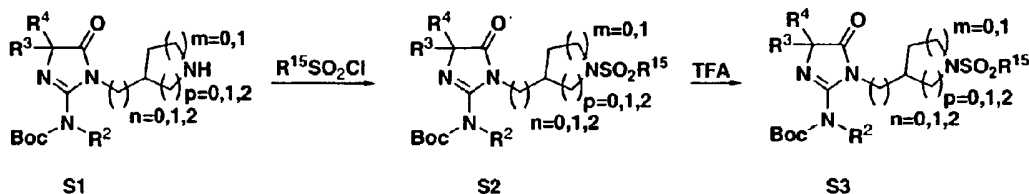
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1185		365	366	1224		431	432
1186		365	366	1225		431	432
1187		365	366	1226		433	434
1188		367	368	1227		435	436
1189		377	378	1228		441	442
1190		381	382	1229		441	442
1191		385	386	1230		441	442

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1192		391	392	1231		445	446
1193		393	394	1232		449	450
1194		395	396	1233		453	454
1195		399	400	1234		453	454
1196		399	400	1235		453	454
1197		399	400	1236		453	454
1198		399	400	1237		453	454
1199		399	400	1238		455	456
1200		401	402	1239		455	456

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1201		403	404	1240		457	458
1202		403	404	1241		461	462
1203		407	408	1242		463	464
1204		407	408	1243		467	468
1205		410	411	1244		467	468
1206		410	411	1245		471	472
1207		413	414	1246		475	476
1208		413	414	1247		477	478

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1209		415	416	1248		477	478
1210		415	416	1249		487	488
1211		415	416	1250		487	488
1212		415	416	1251		487	488
1213		417	418	1252		491	492
1214		419	420				

Método S



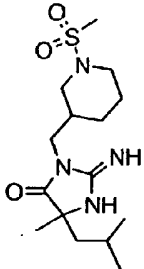
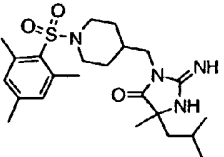
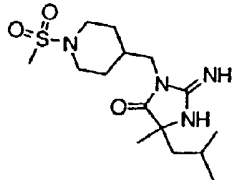
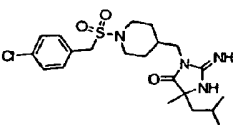
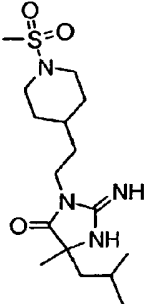
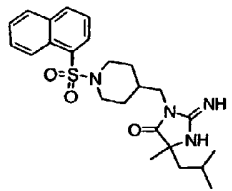
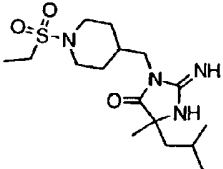
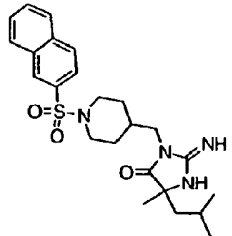
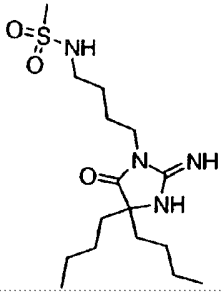
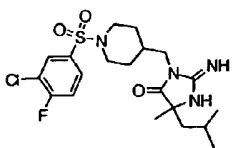
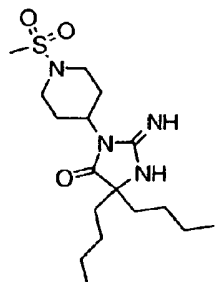
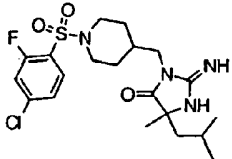
Método S, Passo 1

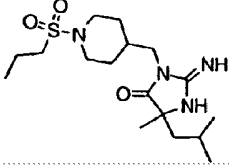
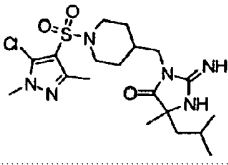
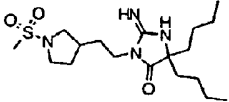
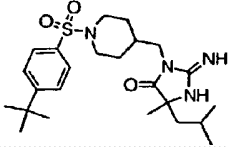
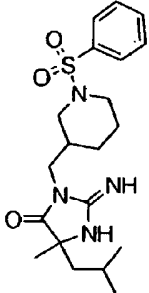
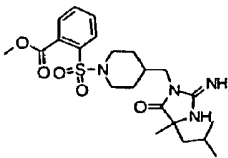
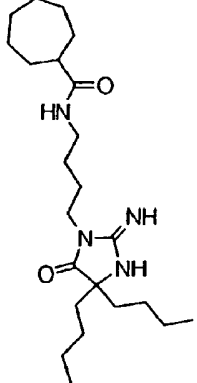
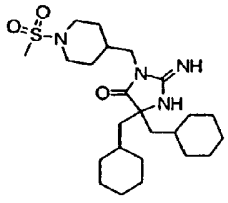
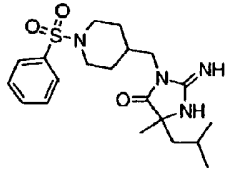
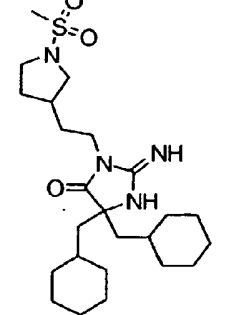
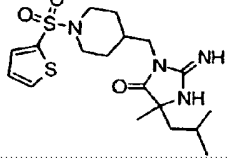
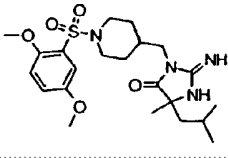
Uma solução de **S1** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{Me}$; $R^4=\text{iBu}$) (0,010 g) em acetonitrilo (0,85 mL) e dicloroetano (0,15 mL) foi colocada numa placa de microtitulação seguido pela adição de resina DIPEA-MP (0,030 g, 4 eq) e cloreto de polissulfonilo em dioxano (1 M; 45 μL , 0,045 mmol). A cavidade foi tapada e agitada durante 18 h antes de ter sido filtrada e o resíduo foi lavado com acetonitrilo (0,5 mL). A solução combinada foi tratada com resina de trisamina (0,040 g, 6 eq, 4,23 mmol/g) e resina de isocianato (0,060 g, 3 eq, 1,53 mmol/g) e agitada durante 18 h antes da mistura ser filtrada e o solvente removido para dar **S2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{Me}$; $R^4=\text{iBu}$ e $R^{15}=\text{Ph}$).

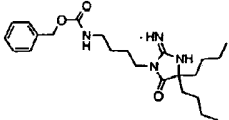
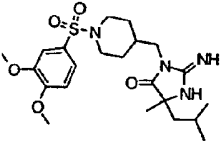
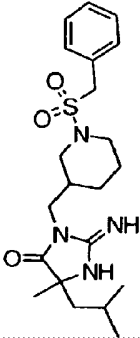
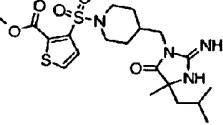
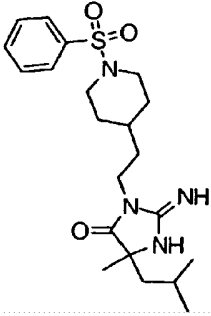
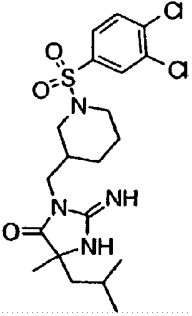
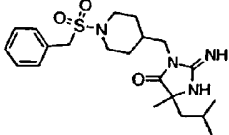
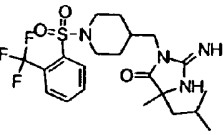
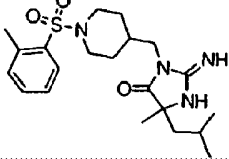
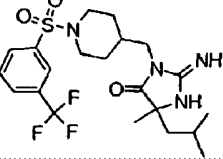
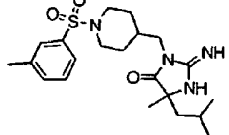
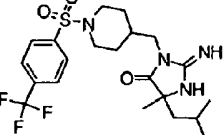
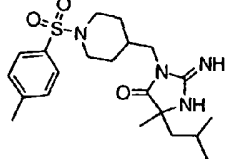
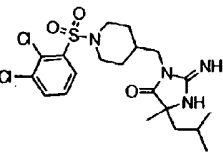
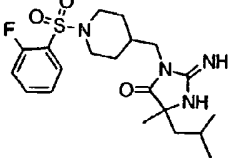
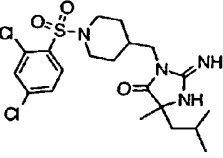
Método S, Passo 2

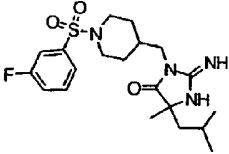
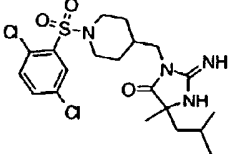
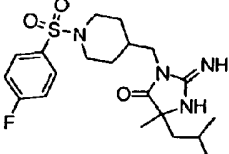
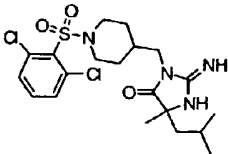
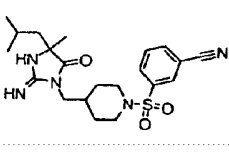
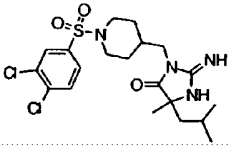
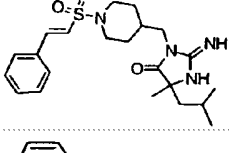
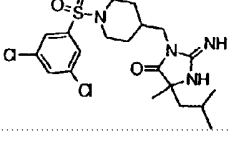
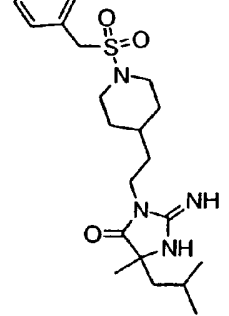
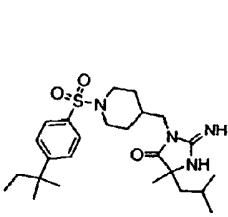
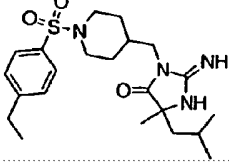
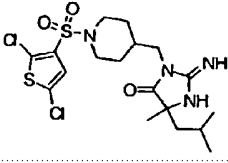
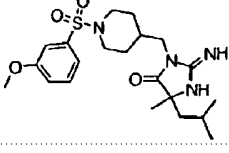
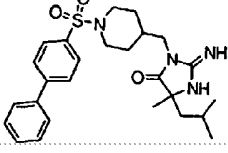
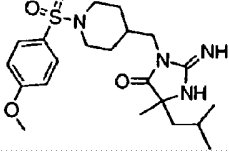
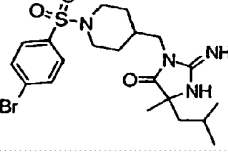
Um procedimento semelhante ao Método Q, Passo 6, foi usado para a transformação de **S2** em **S3** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{Me}$; $R^4=\text{iBu}$ e $R^{15}=\text{Ph}$).

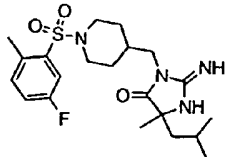
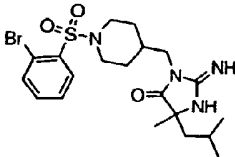
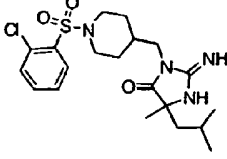
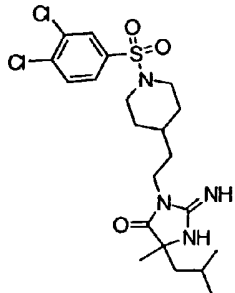
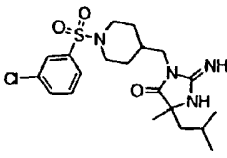
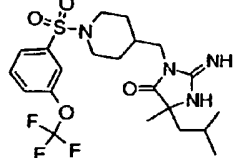
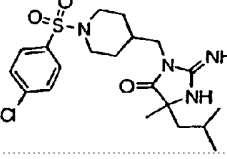
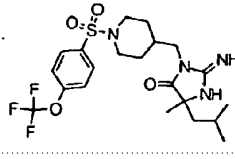
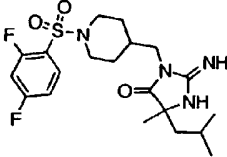
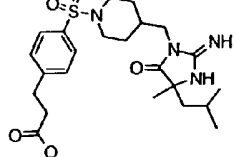
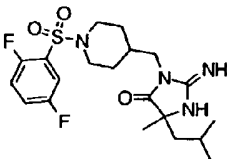
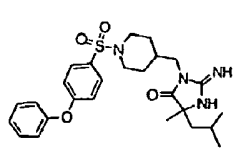
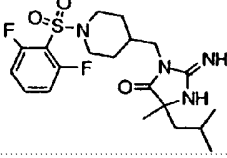
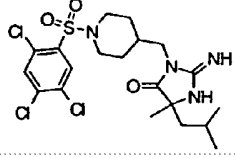
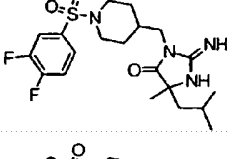
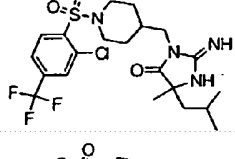
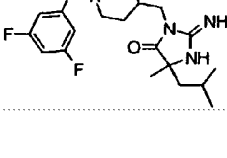
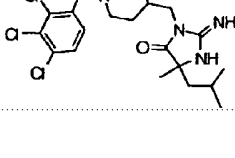
Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes:

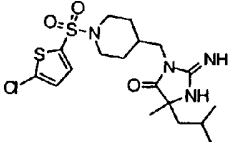
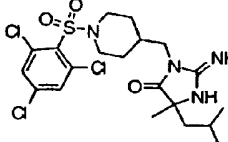
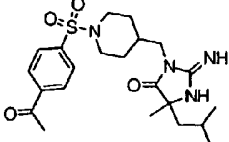
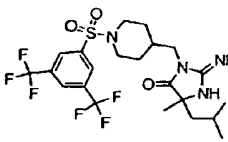
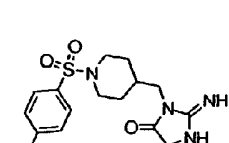
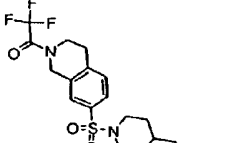
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1253		344	345	1293		448	449
1254		344	345	1294		454	455
1255		358	359	1295		456	457
1256		358	359	1296		456	457
1257		360	361	1297		458	459
1258		372	373	1298		458	459

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1259		372	373	1299		458	459
1260		386	387	1300		462	463
1261		406	407	1301		464	465
1262		406	407	1302		466	467
1263		406	407	1303		466	467
1264		412	413	1304		466	467

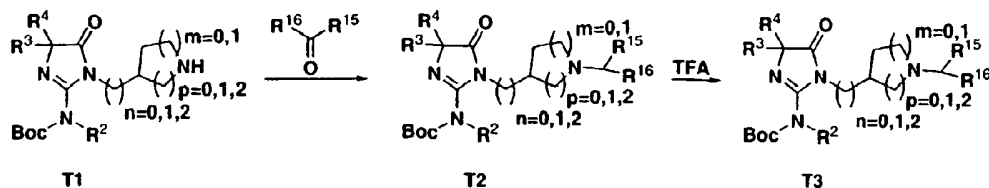
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1265		416	417	1305		466	467
1266		420	421	1306		470	471
1267		420	421	1307		474	475
1268		420	421	1308		474	475
1269		420	421	1309		474	475
1270		420	421	1310		474	475
1271		420	421	1311		474	475
1272		424	425	1312		474	475

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1273		424	425	1313		474	475
1274		424	425	1314		474	475
1275		431	432	1315		474	475
1276		432	433	1316		474	475
1277		434	435	1317		476	477
1278		434	435	1318		480	481
1279		436	437	1319		482	483
1280		436	437	1320		484	485

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1281		438	439	1321		484	485
1282		440	441	1322		488	489
1283		440	441	1323		490	491
1284		440	441	1324		490	491
1285		442	443	1325		492	493
1286		442	443	1326		498	499
1287		442	443	1327		508	509
1288		442	443	1328		508	509
1289		442	443	1329		508	509

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1290		446	447	1330		508	509
1291		448	449	1331		542	543
1292		448	449	1332		557	558

Método T



Método T, Passo 1

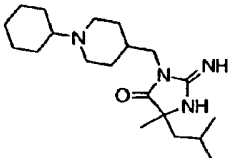
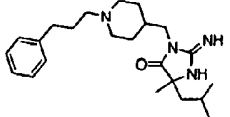
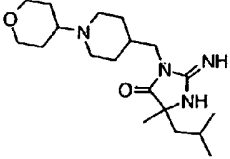
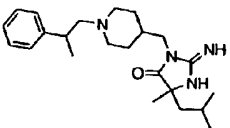
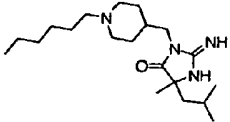
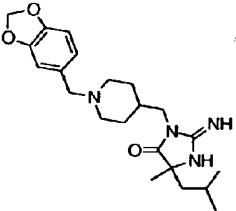
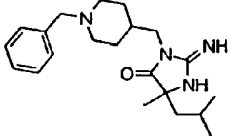
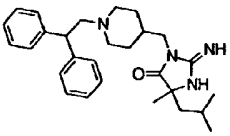
A uma cavidade de placa de microtitulação contendo 1 mL de solução de **T1** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) em DCM (0,010 g) e $R^{15}C(O)R^{16}$ (5 eq, $R^{15}=H$, $R^{16}=Ph$) foi adicionado tetra-hidretocianoborato de sódio em dicloroetano (14,3 mg/mL, 2 eq). A cavidade foi tapada e agitada durante 20 h antes de resina MP-TsOH (100 mg, 1,29 mmol/g) ter sido adicionada à cavidade seguido pela adição de resina MP-TsOH (50 mg) após 2 h. Após a mistura ter sido agitada durante mais 1 h, a mistura foi filtrada e a resina lavada com dicloroetano (1 mL) (3X), em seguida

MeOH (1 mL) (2X). A resina foi tratada com amônia 7 N em MeOH (1 mL) durante 30 min (2X) seguido por filtração e evaporação do solvente para dar **T2** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu e R¹⁵=Ph e R¹⁶=H).

Método T, Passo 2

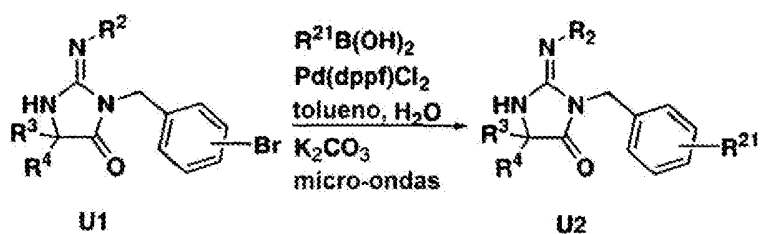
Um procedimento semelhante ao Método Q, Passo 6 foi usado para a transformação de **T2** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu e R¹⁵=Ph e R¹⁶=H) em **T3** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu e R¹⁵=Ph e R¹⁶=H).

Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1333		348	349	1339		384	385
1334		350	351	1340		384	385
1335		350	351	1341		400	401
1336		356	357	1342		446	447

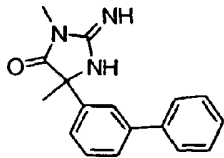
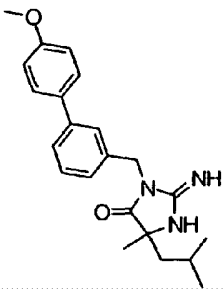
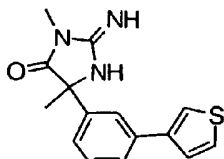
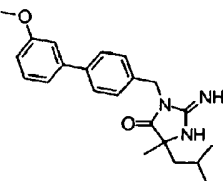
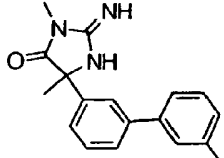
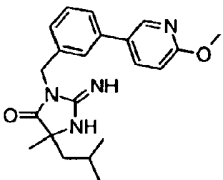
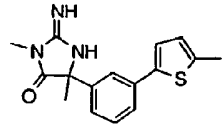
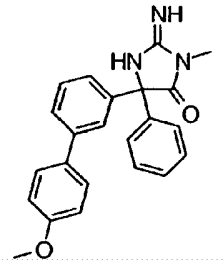
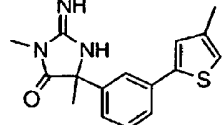
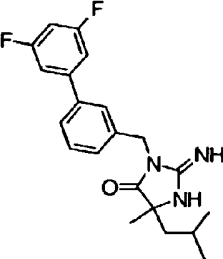
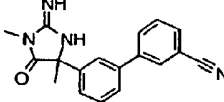
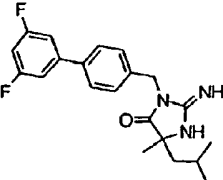
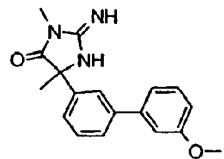
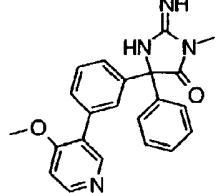
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1337		362	363	1343		448	449
1338		370	371				

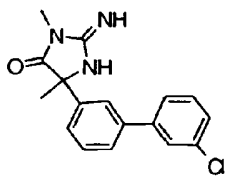
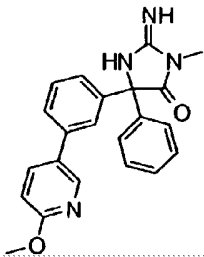
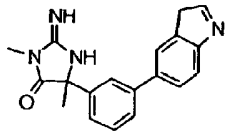
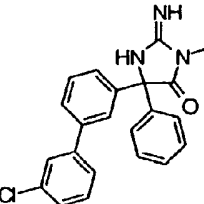
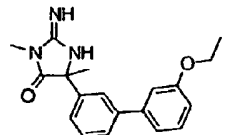
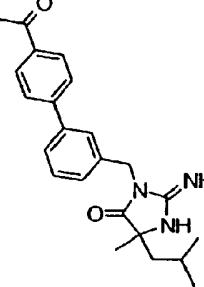
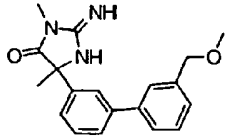
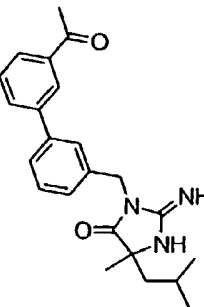
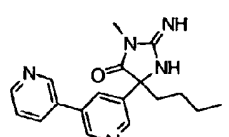
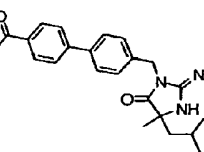
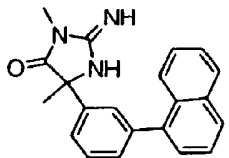
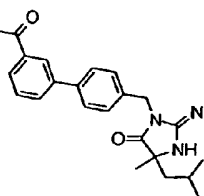
Método U

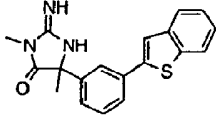
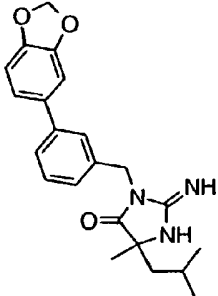
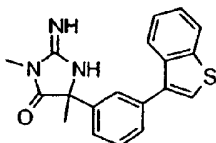
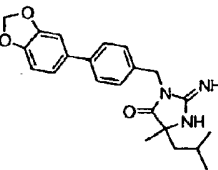
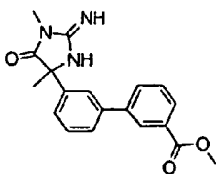
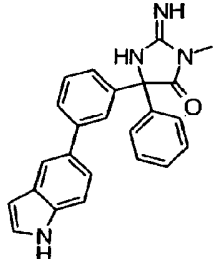
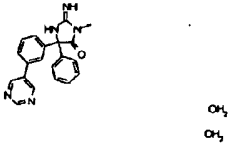
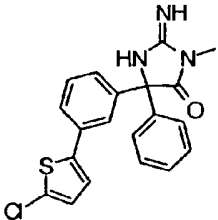
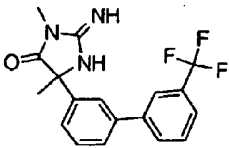
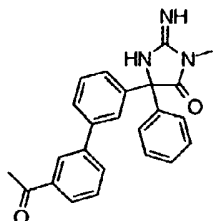
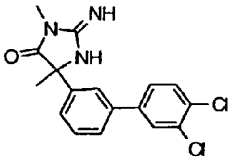
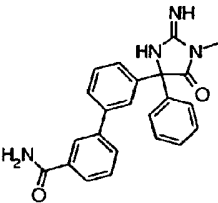
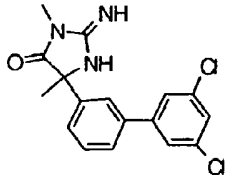
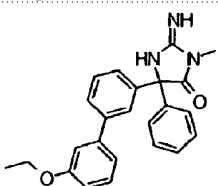


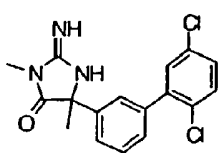
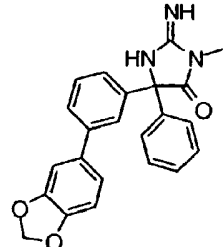
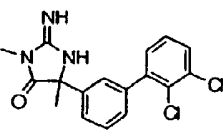
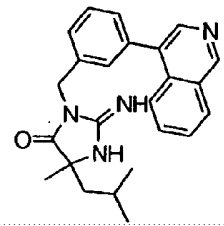
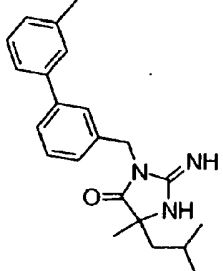
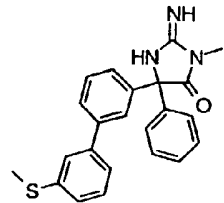
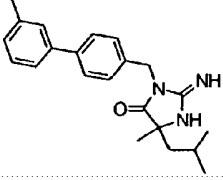
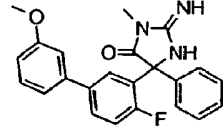
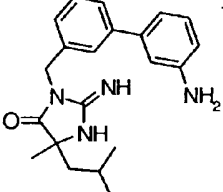
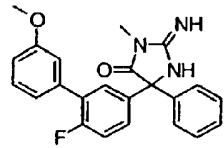
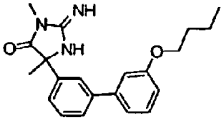
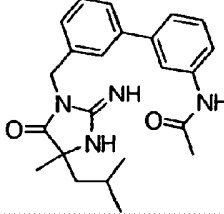
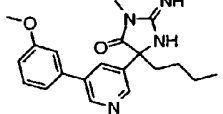
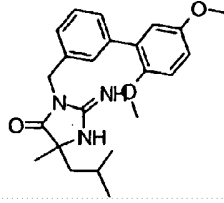
Num frasco de micro-ondas foi carregado **U1** ($\text{R}^2=\text{H}$; $\text{R}^3=\text{i-Bu}$, $\text{R}^4=\text{Me}$) (0,025 g) em tolueno (4 mL), carbonato de potássio (0,035 g), Pd(dppf)Cl_2 (0,020 g), água (0,02 mL) e $\text{R}^{21}\text{B(OH)}_2$ ($\text{R}^{21}=\text{m-metoxifenilo}$) (3 eq). O frasco foi colocado num micro-ondas durante 10 min a 150°C . A mistura de reação foi diluída com diclorometano e extraída com 2,5N NaOH 2,5 N. A solução seca (MgSO_4) de diclorometano foi concentrada em vácuo para dar um resíduo castanho o qual foi purificado via um sistema RP LC Prep-MS para dar o produto **U2** ($\text{R}^2= \text{H}$; $\text{R}^3=\text{iBu}$; $\text{R}^4=\text{Me}$; $\text{R}^{21}=\text{m-metoxifenilo}$).

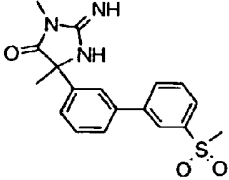
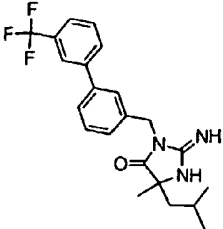
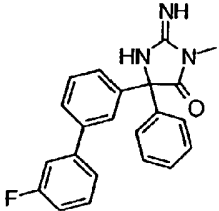
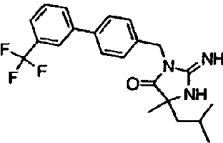
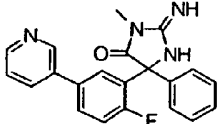
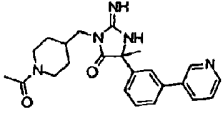
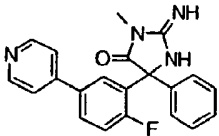
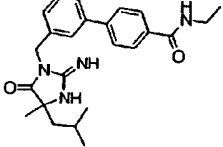
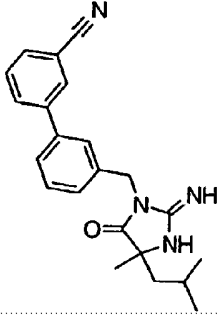
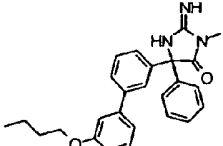
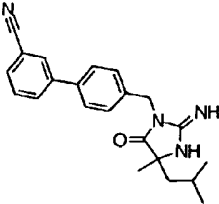
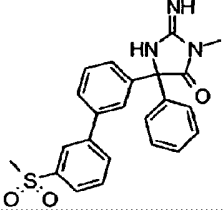
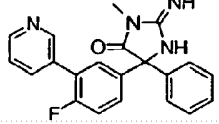
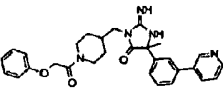
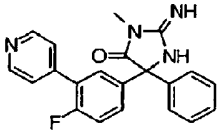
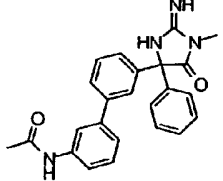
Os seguintes compostos foram preparados usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1344		279	280	1381		365	366
1345		285	286	1382		365	366
1346		293	294	1383		366	367
1347		299	300	1384		371	372
1348		299	300	1385		371	372
1349		304	305	1386		371	372
1350		309	310	1387		372	373

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1351		313	314	1388		372	373
1352		318	319	1389		375	376
1353		323	324	1390		377	378
1354		323	324	1391		377	378
1355		323	324	1392		377	378
1356		329	330	1393		377	378

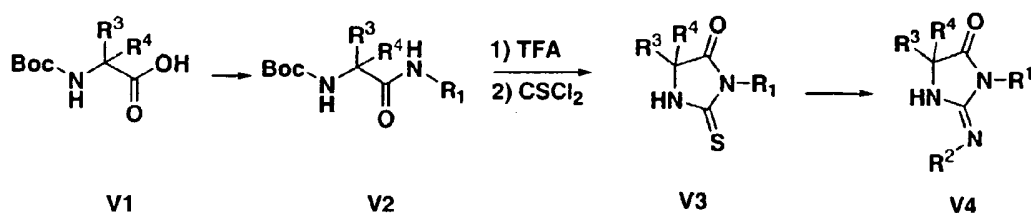
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1357		335	336	1394		379	380
1358		335	336	1395		379	380
1359		337	338	1396		380	381
1360		343	344	1397		381	382
1361		347	348	1398		383	384
1362		347	348	1399		384	385
1363		347	348	1400		385	386

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1364		347	348	1401		385	386
1365		347	348	1402		386	387
1366		349	350	1403		387	388
1367		349	350	1404		389	390
1368		350	351	1405		389	390
1369		351	352	1406		392	393
1370		352	353	1407		395	396

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1371		357	358	1408		403	404
1372		359	360	1409		403	404
1373		360	361	1410		405	406
1374		360	361	1411		406	407
1375		360	361	1412		413	414
1376		360	361	1413		419	420
1377		360	361	1414		497	498
1378		360	361	1415		398	TBD

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1379		365	366	1416		399	TBD
1380		365	366				

Método V



Método V, Passo 1

O Composto **V1** ($\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$) (14,76 mmol), EDCI (14,76 mmol), HOAt (14,76 mmol) e DIEA (14,76 mmol) foram misturados com 36 mL de DCM. Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min antes de 3-clorobenzil-amina ser adicionada. Após a solução de reação ser agitada à temperatura ambiente durante a noite, foi lavada com carbonato de sódio (3X), água, HCl 1 N (4X), e bicarbonato de sódio aq° e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna flash para dar o produto amida **V2** ($\text{R}^1=3\text{-clorobenzilo}$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$).

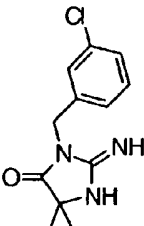
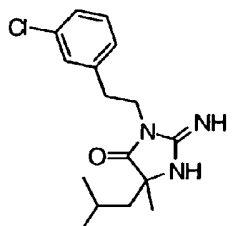
Método V, Passo 2

O Composto **V2** ($R^1=3\text{-clorobenzilo}$; $R^3=R^4=\text{Me}$) (8,33 mmol) foi dissolvido em 35 mL de DCM anidro, e arrefecida até 0-5°C. Tiofosfénio (9,16 mmol) em 10 mL de DCM foi adicionado gota a gota sob N_2 seguido pela adição de DIEA (11,96 mmol). A solução foi agitada em banho de gelo durante 0,5 h antes da mistura de reação ser lavada com bicarbonato de sódio saturado (3X), água salgada, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado em coluna flash usando acetato de etilo/hexano para dar a tio-hidantoína **V3** ($R^1=3\text{-clorobenzilo}$; $R^3=R^4=\text{Me}$).

Método V, Passo 3

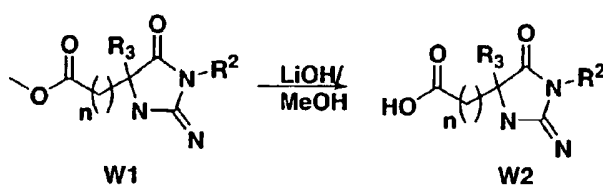
A tio-hidantoína **V3** ($R^1=3\text{-clorobenzilo}$; $R^3=R^4=\text{Me}$) foi tratada com hidroperóxido de *t*-butilo e hidróxido de amónio em MeOH à temperatura ambiente durante 48 h para dar o composto **V4** ($R^1=3\text{-clorobenzilo}$; $R^2=\text{H}$; $R^3=R^4=\text{Me}$).

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1417		251	252	1420		307	308

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1418		265	266	1421		357	358
1419		293	294	1422		371	372

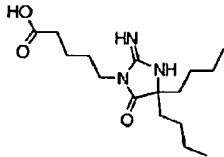
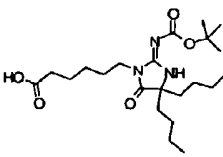
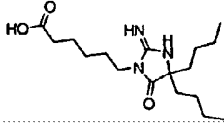
Método W



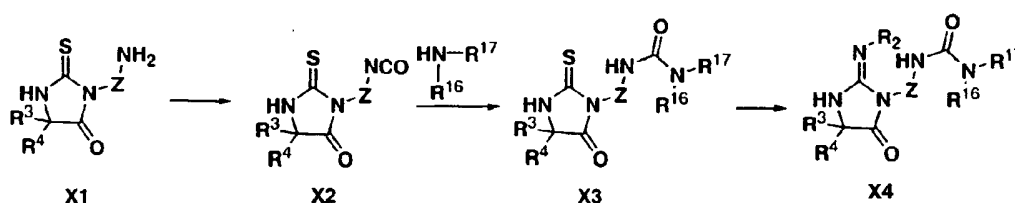
O Composto **W1** obtido usando o Método A ($n=1$, $R^2=m\text{-Cl-Bn}$, $R^3=\text{Me}$) foi hidrolisado a **W2** ($n=1$, $R^2=m\text{-Cl-Bn}$, $R^3=\text{Me}$) usando dois equivalentes de LiOH em MeOH.

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1423		295	296	1426		411	412

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1424		311	312	1427		425	426
1425		325	326				

Método X



(No esquema, $-Z-NH-C(=O)-N(R^{16})(R^{17})-$ é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por alquil- R^{22} , em que R^{21} e R^{22} são $-NH-C(=O)-N(R^{16})(R^{17})$ e R^{15} é H, e em que Z é alquilenos-arilenos, alquilenos-arilenos-alquilenos, alquilenos-heteroarilenos, alquilenos-heteroarilenos-alquilenos, alquilenos-cicloalquilenos, alquilenos-cicloalquilenos-alquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos, alquilenos-heterocicloalquilenos-alquilenos, arileno, heteroarileno, cicloalquileno ou heterocicloalquileno facultativamente substituído)

Método X, Step1

A uma mistura da amina **X1** obtida usando o Método L ($R^3=Me$; $R^4=i-Bu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) (10 mg) em DCM e $NaHCO_3$ sat° (1:1 por volume) foi adicionado trifosgênio (0,33 eq) à temperatura ambiente. A solução foi vigorosamente agitada durante 40 minutos antes da camada orgânica

ser separada e seca sobre Na₂SO₄ anidro. A solução orgânica foi evaporada para dar o composto **X2** (R³=Me; R⁴=i-Bu; Z=para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-).

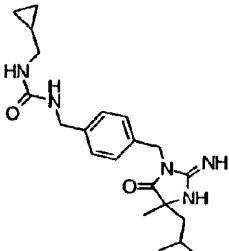
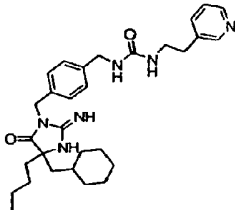
Método X, Step 2

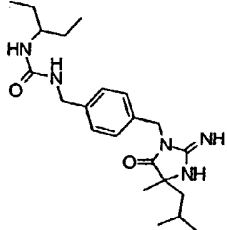
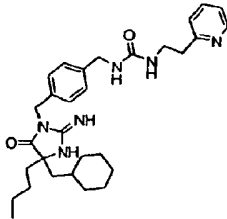
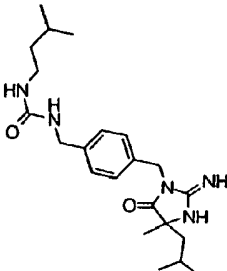
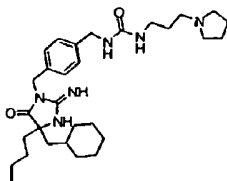
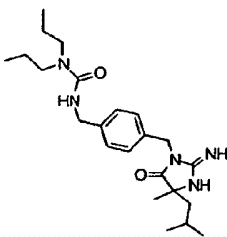
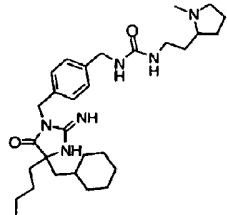
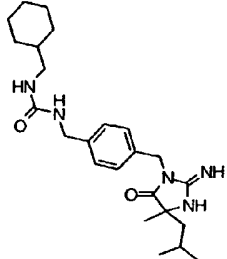
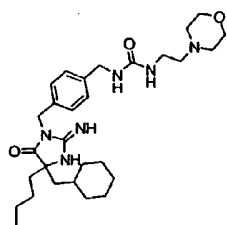
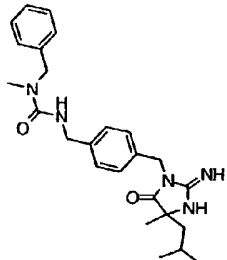
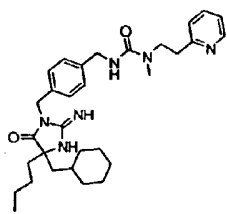
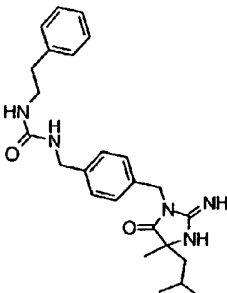
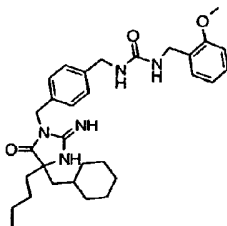
O Composto **X3** (R¹⁵=H; R¹⁶=ciclopropilmetilo; R³=Me; R⁴=iBu; Z=para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) foi preparado a partir de **X2** (R³=Me; R⁴=i-Bu; Z=para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) usando um método semelhante ao Método M, Passo 1.

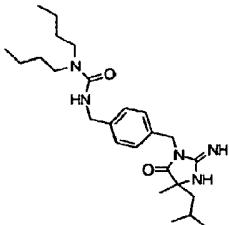
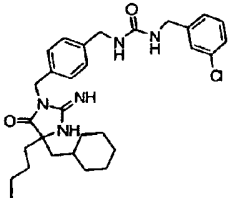
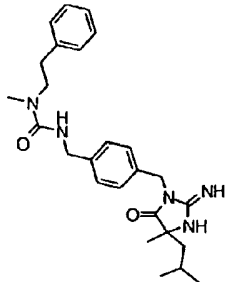
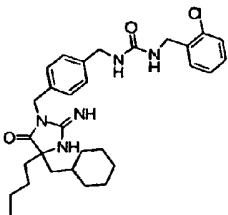
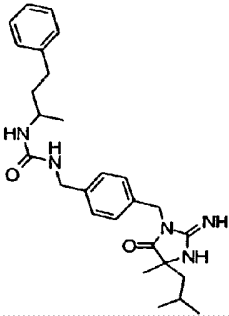
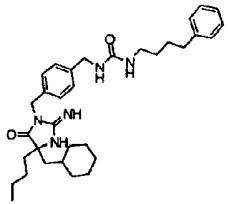
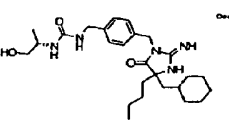
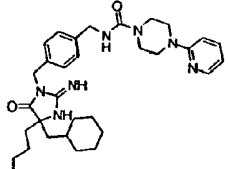
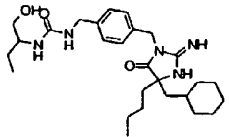
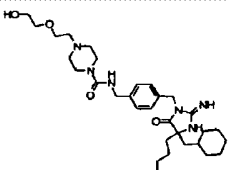
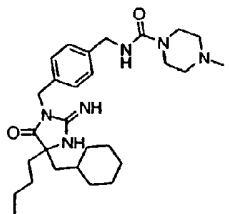
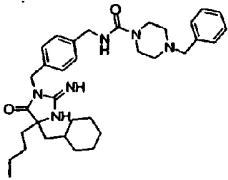
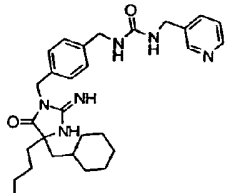
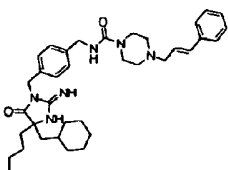
Método X, Step3

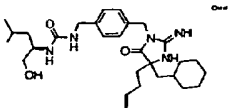
O Composto **X4** (R¹⁶=H; R¹⁷=ciclopropilmetilo; R²=H; R³=Me; R⁴=iBu; Z=para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) foi preparado a partir de **X3** (R¹⁶=H; R¹⁷=ciclopropilmetilo; R²=H; R³=Me; R⁴=iBu; Z=para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) usando um método semelhante ao Método A Passo 3. NMR (CD₃OD) δ 7,25, s, 4H; δ 4,8, m, 2H; δ 4,25, s, 2H; δ 2,9, m, 2H; δ 1,68, m, 2H; δ 1,44, m, 1H; δ 1,36, s, 3H; δ 0,9, m, 1H; δ 0,82, m, 3H; δ 0,66, m, 3H; δ 0,4, m, 2H; δ 0,12, m, 2H. ES-LCMS (m/e) 386,1.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

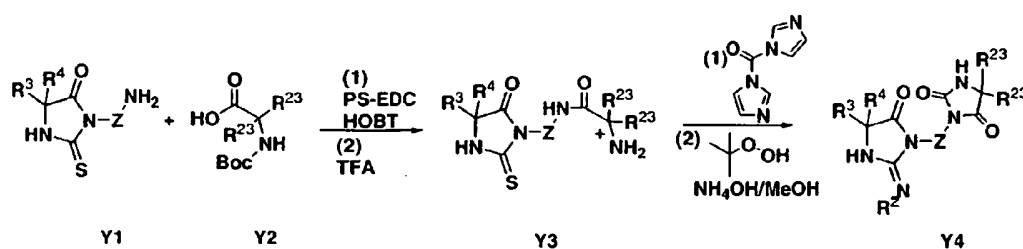
Nº	Estrutura	MM	m/e Obs.	Nº	Estrutura	MM	m/e Obs.
1428		385	386	1443		518	519

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1429		401	402	1444		518	519
1430		401	402	1445		524	525
1431		415	416	1446		524	525
1432		427	428	1447		526	527
1433		435	436	1448		532	533
1434		435	436	1449		533	534

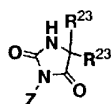
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1435		443	444	1450		537	538
1436		449	450	1451		537	538
1437		463	464	1452		545	546
1438		471	472	1453		559	560
1439		485	486	1454		570	571
1440		496	497	1455		572	573
1441		504	505	1456		598	599

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1442		513	514				

Método Y



(No esquema,



é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por alquil- R^{22} , em que R^{21} e R^{22} são $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ e R^{15} e R^{16} formam um anel conforme definido acima, e em que Z é alquileno-arileneno, alquileno-arileno-alquileno, alquileno-heteroarileno, alquileno-heteroarileno-alquileno, alquileno-cicloalquileno, alquileno-cicloalquileno-alquileno, alquileno-heterocicloalquileno, alquileno-heterocicloalquileno-alquileno, arileno, heteroarileno, cicloalquileno ou heterocicloalquileno facultativamente substituído)

Método Y, Passo 1:

A mistura de reação do composto **Y1** obtido a partir do Método L (R^3 =Me; R^4 =iBu; Z=*para*-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) (0,1639 mmol), **Y2** (R^{23} =H; R^{23} =Pr) (0,1967 mmol), resina de PS-EDC (0,4917 mmol) e HOBT (0,2459 mmol) em 3,5 mL de

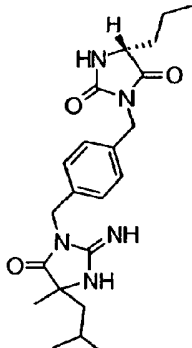
mistura de THF, MeCN e DMF (1:1:0,3) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente antes de 6 eq de resina de PS-trisamina 3 eq de resina de PS-isocianato serem adicionados. Após 6 h, a mistura de reação foi filtrada e a resina foi lavada com THF, DCM e MeOH. O filtrado combinado foi evaporado e o cru foi tratado com TFA 40% em DCM durante 40 min antes do solvente ser evaporado e o resíduo purificado no sistema RP HPLC para dar o produto **Y3** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{23}=H$; $R^{23}=Pr$).

Método Y, Passo 2

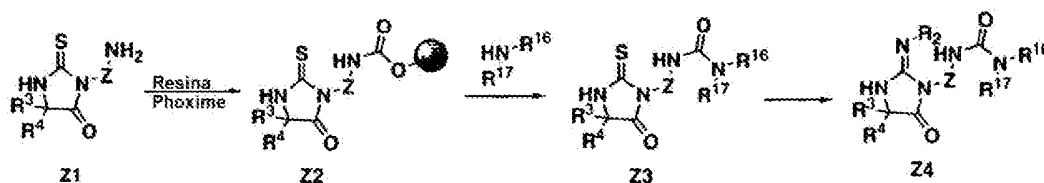
A solução de reação de **Y3** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{23}=H$; $R^{23}=Pr$) (0,030 mmol), carbonildi-imidazole (0,032 mmol), e DIEA (0,09 mmol) em 0,5 mL de DCM foi agitada durante o fim de semana à temperatura ambiente. O cru foi em seguida purificado em coluna de inversão de fases para dar o produto tio-hidantoína que foi convertido em **Y4** ($R^2=H$; $R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{23}=H$; $R^{23}=Pr$).

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1457		413	414	1459		427	428

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1458		413	414				

Método Z



(No esquema, $-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})-$ é equivalente a R^1 substituído por R^{21} , ou R^1 substituído por $alquil-R^{22}$, em que R^{21} e R^{22} são $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ e R^{15} é H, e em que Z é alquilenno-arilenno, alquilenno-arilenno-alquilenno, alquilenno-heteroarilenno, alquilenno-heteroarilenno-alquilenno, alquilenno-cicloalquilenno, alquilenno-cicloalquilenno-alquilenno, alquilenno-heterocicloalquilenno, alquilenno-heterocicloalquilenno-alquilenno, arilenno, heteroarilenno, cicloalquilenno ou heterocicloalquilenno facultativamente substituído)

Método Z, Passo 1

À solução da resina Phoxime™ (1,23 mmol/g) em DCM foi adicionada a amina **Z1** obtida pelo Método L ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) (2 eq). A mistura foi agitada durante a noite antes da resina ser filtrada e

lavada com DCM, MeOH, THF (3 ciclos), em seguida DCM (x2), seca em vácuo para se obter a resina **Z2** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$).

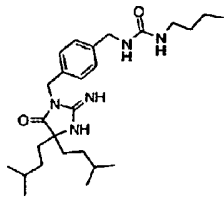
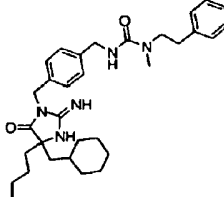
Método Z, Passo 2

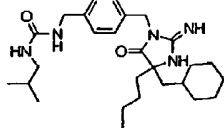
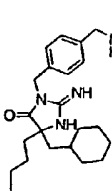
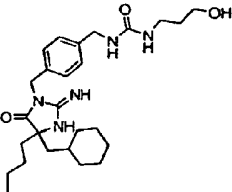
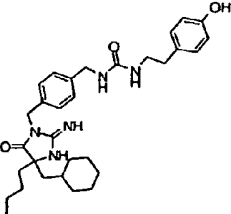
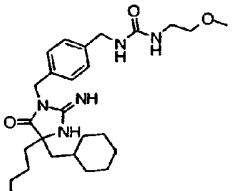
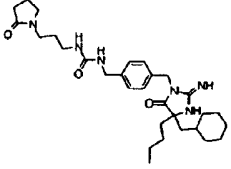
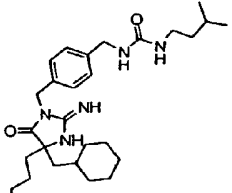
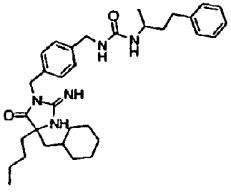
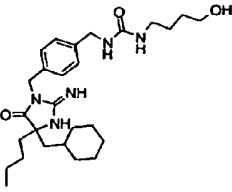
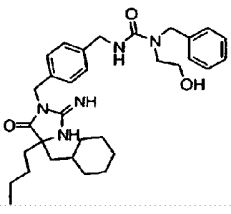
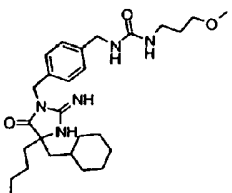
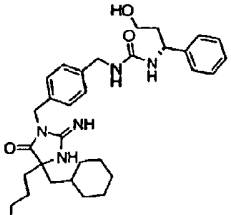
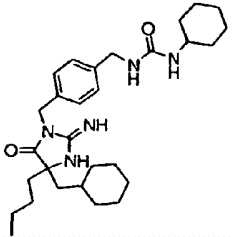
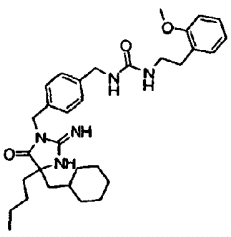
À resina **Z2** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$), inchada em DCM, em tolueno foi adicionada N-metilbenzil-amina (4 eq). A mistura foi aquecida a 80-90°C durante a noite antes da resina MP-TSOH (1,3 mmol/g, 12 eq) ter sido adicionada. A mistura foi agitada durante 1,5 h, a solução foi filtrada e a resina lavada com DCM e MeOH. A solução orgânica combinada foi concentrada em vácuo para se obter **Z3** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$; $R^{16}=Me$; $R^{17}=Bn$).

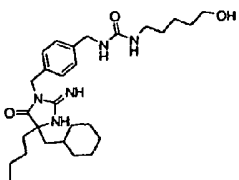
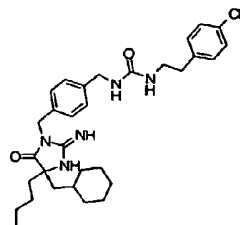
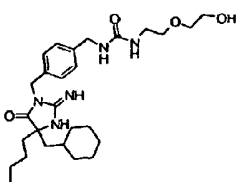
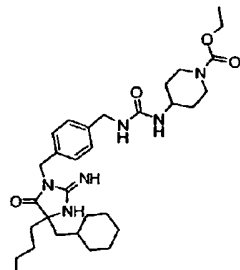
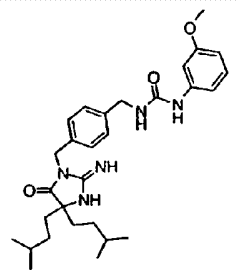
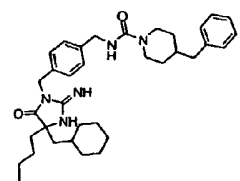
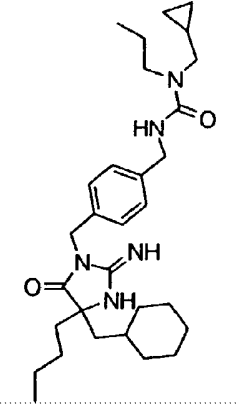
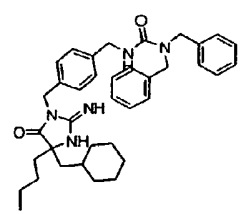
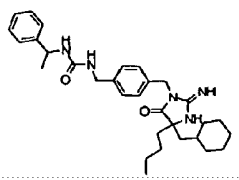
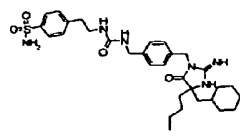
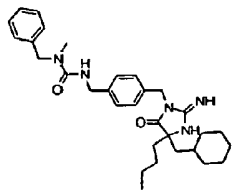
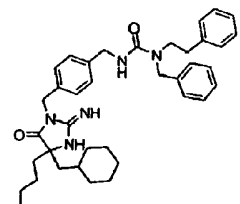
Método Z, Passo 3

O Composto **Z4** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$; $R^{16}=Me$; $R^{17}=Bn$) foi gerado a partir de **Z3** ($R^3=Me$; $R^4=iBu$; $Z=para-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$; $R^{16}=Me$; $R^{17}=Bn$) usando um método semelhante ao Método A Passo 3.

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

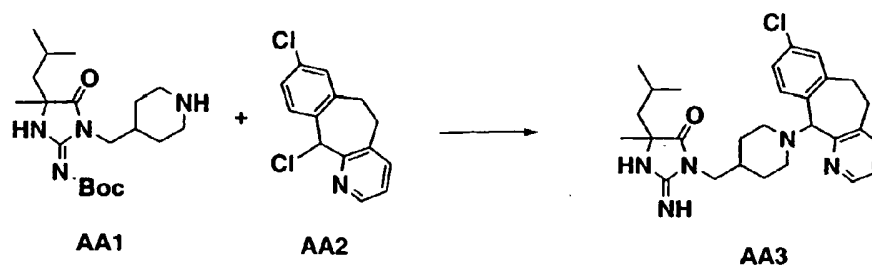
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1460		457	458	1474		531	532

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1461		469	470	1475		533	534
1462		471	472	1476		533	534
1463		471	472	1477		538	539
1464		483	484	1478		545	546
1465		485	486	1479		547	548
1466		485	486	1480		547	548
1467		495	496	1481		547	548

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1468		499	500	1482		551	552
1469		501	502	1483		568	569
1470		507	508	1484		571	572
1471		509	510	1485		593	594
1472		517	518	1486		596	597
1473		517	518	1487		607	608

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
1488		364	365	1489		377	377
1490		513	514				

Método AA

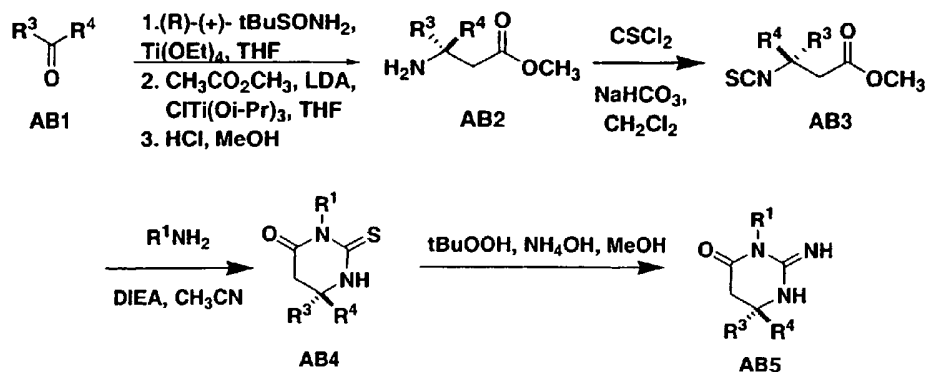


8,11-Dicloro-6,11-di-hidro-5H-benzo[5,6]ciclo-hepta[1,2-b]piridina (**AA2**) (18 mg) foi posto a reagir com **AA1**, obtido com o Método Q, e di-isopropiletilamina (14 µL) em acetonitrilo (2,5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 65 °C durante 18 h. A mistura de reação foi colocada numa placa de gel de sílica preparativa e eluída com hexano:acetato de etilo 3:1 para dar o produto desejado o qual foi tratado com TFA 40%. A evaporação do solvente seguido por purificação produziu o Composto **AA3**.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
187		491	492	188		493	494

Os seguintes compostos foram preparados usando um método semelhante.

Método AB



Método AB, Passo 1

A uma solução de (R)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida (1,0 g, 8,3 mmol, 1 eq) e **AB1** (R^3 =Ph, R^4 =n-Bu) (3 mL, 9,1 mmol, 1,1 eq) em THF anidro (30 mL) à temperatura ambiente foi adicionado Ti(OEt)₄ (7 mL, 17 mmol, 2 eq). A mistura foi aquecida a 70 °C durante 24 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida em 30 mL de água salgada sob agitação vigorosa. A suspensão resultante foi filtrada através duma almofada de Celite e o sólido foi lavado com EtOAc (2x20 mL). O filtrado foi lavado com água salgada (30 mL), seco (Na₂SO₄) e concentrado em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica eluindo com hexano/Et₂O (5:1) para dar 1,9 g (85%) de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentilideno)-propano-2-sulfinamida. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,91 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,73-

1,61 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,95 (m, 3H). MS(ESI): MH^+ =265,9, HPLC t_R = 7,24, 7,58 min ($E/Z=5,5:1$).

A uma solução de acetato de metilo (0,6 mL, 6,9 mmol, 2 eq) em THF (5 mL), LDA (2 M em heptano/THF, 3,4 mL, 6,9 mmol, 2 eq) foi adicionado gota a gota via uma seringa a -78 °C. Após agitação a -78 °C durante 30 min, uma solução de $CITi(Oi-Pr)_3$ (1,8 mL, 7,6 mmol, 2,2 eq) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota. Após agitação durante outros 30 min, uma solução de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentilideno)propano-2-sulfinamida (0,9 g, 3,4 mmol, 1 eq) em THF (2 mL) foi adicionada gota a gota via uma seringa. A mistura foi agitada a -78 °C durante 3 h e a TLC não mostrou material de partida restante. Uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 eq) foi adicionada e a suspensão foi aquecida até à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com H_2O (50 mL) e agitada durante 10 min. A mistura foi em seguida repartida entre H_2O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada, secas ($MgSO_4$) e concentradas para darem 1,1 g dum óleo castanho. A cromatografia sobre gel de sílica usando EtOAc 50%/hexanos como eluente deu 0,8 g (76%) de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3-fenil-heptanoato na forma dum óleo amarelo. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,15-7,07 (m, 5H), 3,35 (s, 1H), 3,19 (dd, $J=16, 5,6$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J=15,8, 5,5$ Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,35-1,26

(m, 4H), 1,17 (s, 9H), 0,89 (m, 3H). MS (ESI): MH^+ =339,9, HPLC t_R =7,50, 7,6 min (E/Z=1,5:1).

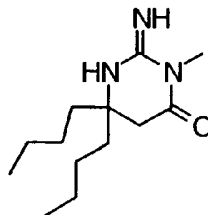
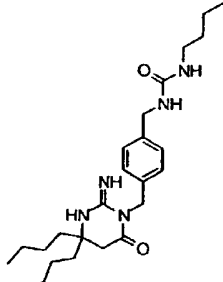
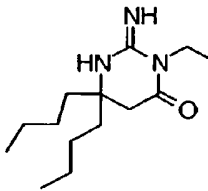
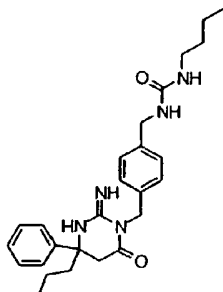
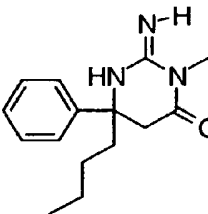
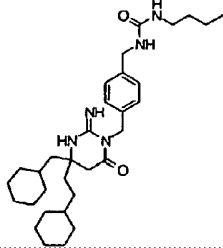
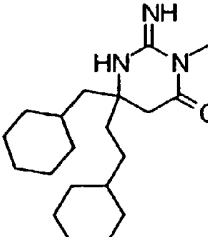
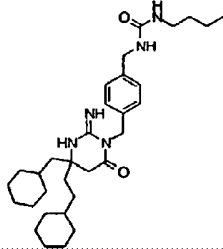
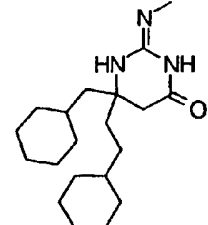
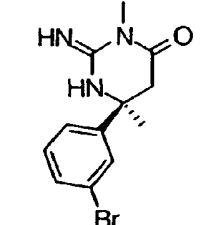
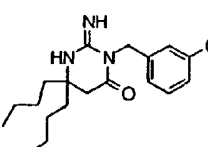
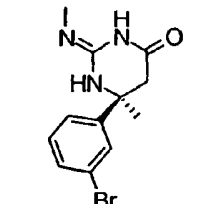
A uma solução de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfonamido)-3-fenil-heptanoato de metilo (0,4 g, 1,1 mmol) em 12 mL de MeOH foram adicionados 16 mL de HCl 4 N/dioxano. Após agitação durante 30 min, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi redissolvido em MeOH (6 mL), agitado durante 5 min e evaporado de novo para produzir 0,30 g (97%) de **AB2** (R^3 =Ph, R^4 =n-Bu) na forma dum sólido amarelo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,01 (br s, 2H), 7,37-7,12 (m, 5H), 3,64 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,1 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,7 (m, 3H). MS (ESI): MH^+ =235,9, HPLC t_R =4,72 min.

Método AB, Passo 2

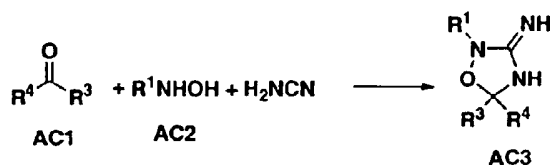
O tratamento do Composto **AB2** (R^3 =Ph, R^4 =n-butilo) com tiofosfógeno em CH_2Cl_2 na presença de NaHCO_3 aquoso a 0 °C gera o isotiocianato **AB3** (R^3 =Ph, R^4 =n-butilo) o qual foi convertido no produto final usando um método semelhante ao Método A Passo 2 e ao Método A Passo 3 para dar o produto **AB5** (R^3 =Ph, R^4 =n-butil, R^1 =Me). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,4 (br s, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 3,23 (dd, J =16, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,8 (dd, J =15,8, 5,5 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,1-1,0 (m, 4H), 0,99 (m, 3H). MS (ESI): MH^+ =260,2, HPLC t_R =5,09 min.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando

métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
189		239	240	195		443	444
190		253	254	196		463	464
191		259	260	197		537	538
192		333	334	198		537	538
193		333	334	199		295	296
194		349	350	200		295	296

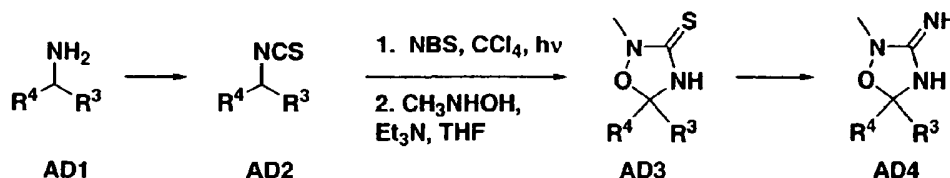
Método AC



A síntese foi adaptada a partir de um procedimento por R. Hull *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (1963) 6028-6033. Por conseguinte, a uma solução de **AC2** (R^1 =benzilo) (0,72 g, 5,9 mmol) em **AC1** (R^4 =Me, R^3 =Me) (1,4 mL) foi adicionada uma solução aquosa 50% de cianamida (0,31 mL, 8,0 mmol). A reação foi aquecida com agitação em refluxo (-40 °C) durante 0,5 h, em seguida arrefecida até 25 °C e agitada durante um adicional de 16 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi repartido entre éter e H_2O . A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando CH_3OH 5-10%/ CH_2Cl_2 como eluente seguido por HPLC preparativa de inversão de fases para dar 0,15 g (8,0%) de **AC3** (R^1 =benzilo, R^4 =Me e R^3 =Me) na forma dum sólido branco. ^1H -NMR (CH_3OH , 300 MHz): δ 7,35-7,33 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 1,46 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157,8, 135,6, 129,1, 128,5, 127,9, 104,2, 59,6, 28,8. MS (ESI) m/e 206,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Nº	Estrutura	MM	m/e Obs.
201		205	206

Método AD



Método AD, Passo 1:

AD₂ (R³=Ph, R⁴=*t*-butilo) foi preparado a partir de **AD1** usando um método semelhante ao Método **AB**, Passo 2.

Método AD, Passo 2

A síntese foi adaptada a partir de um procedimento por A. Q. Hussein, *et al.*, *Chem. Ber.*, **112** (1979) 1948-1955. Deste modo, a uma mistura de **AD2** (R³=Ph, R⁴=*terc*-butilo) (0,56 g, 2,7 mmol) e aparas em ebulição em CCl₄ (25 mL) foi adicionada *N*-bromossuccinimida (0,49 g, 2,7 mmol). A mistura foi irradiada com a fonte de luz de 200 watt durante 1 h. A reação foi arrefecida, o sólido separado por filtração e os voláteis foram removidos em vácuo. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc 5%/hexano deu 0,57 g (73%) de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropilo)benzeno na forma dum pó bege. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63-7,61 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 1,17 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 139,1, 129,0, 128,9, 128,6, 127,5, 91,2, 45,6, 26,6. MS (ESI) *m/e* 284,9 (M+H)⁺.

A uma solução de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropilo)benzeno (0,13 g, 0,47 mmol) e sal hidroclo-

reto de *N*-metil-hidroxilamina (0,047 g, 0,57 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada trietilamina (0,18 mL, 1,32 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 16 h, filtrada e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando CH₃OH/CH₂Cl₂ como eluente para dar 0,050 g (42%) de **AD3** (R³=Ph, R⁴=*terc*-butilo) na forma dum sólido vítreo. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35-7,26 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); MS (ESI) *m/e* 251,1 (M+H)⁺.

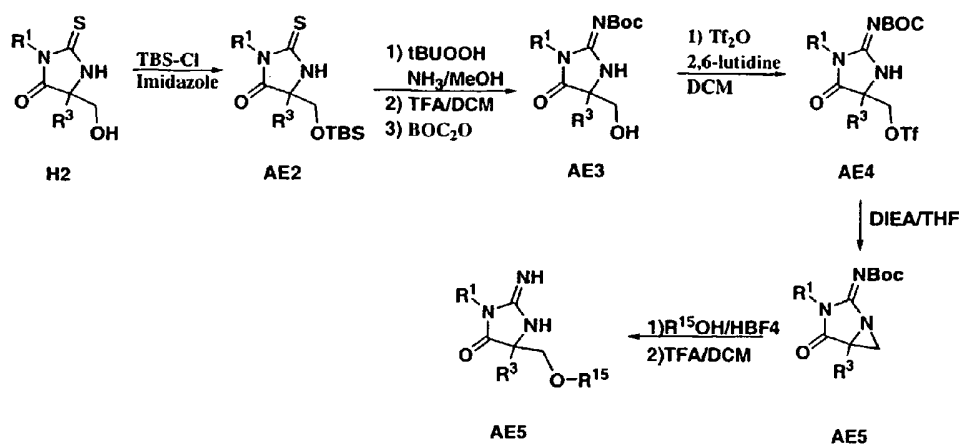
Método AD, Passo 2

A uma solução de **AD3** (R³=Ph, R⁴=*terc*-butilo) (0,065 g, 0,26 mmol) em CH₃OH (5 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de amónia aquosa (2 mL) seguida por uma solução aquosa 70% de hidroperóxido de *t*-butilo (2 mL). A reação foi deixada aquecer até 25 °C e agitada durante 16 h. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases para dar 2,0 mg (2,2%) de **AD4** (R³=Ph, R⁴=*terc*-butilo) na forma dum óleo incolor. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); MS (ESI) *m/e* 234,2 (M+H)⁺.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
202		213	214	204		309	310
203		233	234				

Método AE



Método AE, Passo 1

TBDMS-Cl (5,3 g, 35,19 mmol) e imidazole (2,4 g, 35,19 mmol) foram adicionados a uma suspensão de **H2** (R¹=Me, R³=ciclo-hexilmetilo) (8,2 g, 31,99 mmol) em 220 mL de DCM. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi diluído com 1200 mL de EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado 3X e água salgada 3X, e seca sobre Na₂SO₄ anidro para dar 12 g de **AE2** (R¹=Me, R³=ciclo-

-hexilmetilo), o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional.

Método AE, Passo 2

AE2 (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo; 12 gramas cru) foi convertido a imino-hidantoína usando condições semelhantes ao Método A Passo 3, a qual foi subsequentemente tratada com TFA 75% em DCM à temperatura ambiente durante 24 h. O solvente foi evaporado em vácuo para dar 13,6 g de um produto que foi posto a reagir com Boc anidrido para dar 5,8 g de **AE3** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) após purificação em coluna.

Método AE, Passo 3

AE4 (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) (8,2 g) foi obtido de **AE3** (5,8g) de acordo com o Passo 4 do Método H.

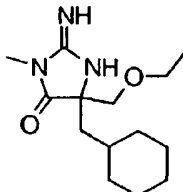
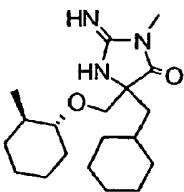
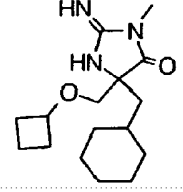
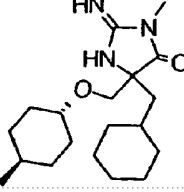
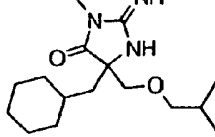
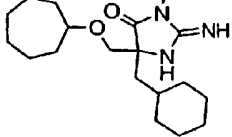
Método AE, Passo 4

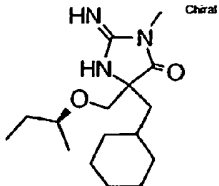
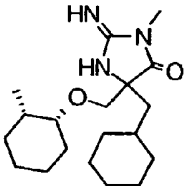
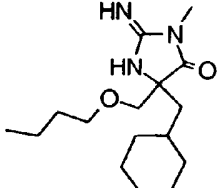
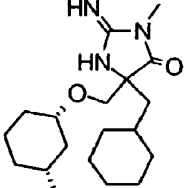
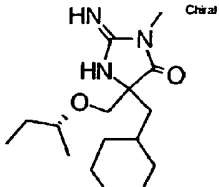
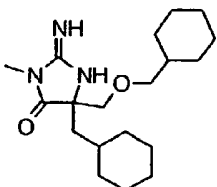
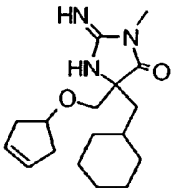
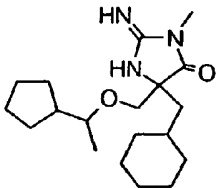
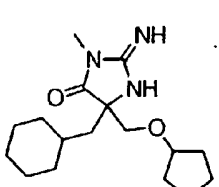
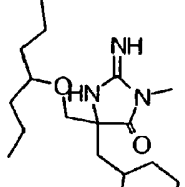
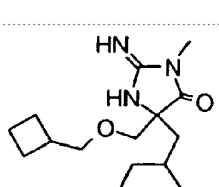
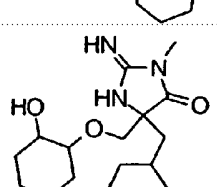
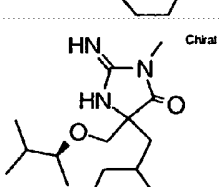
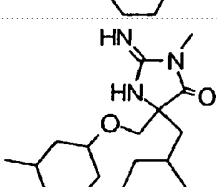
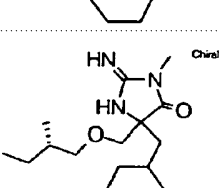
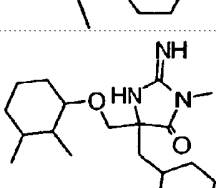
A uma solução de **AE4** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) ((3,95 g, 8,38 mmol) em THF anidro (98 mL) foi adicionado di-isopropiletilamina (7 mL, 40 mmol). A reação foi agitada sob N_2 (gás) à temperatura ambiente. Após 5,5 h, a reação foi concentrada e o material cru foi purificado via cromatografia flash eluindo com um gradiente de 0 to 75% de acetato de etilo em hexano para produzir **AE5** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) (2,48 g, 92%).

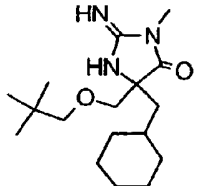
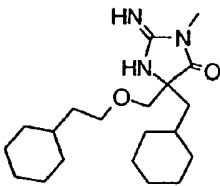
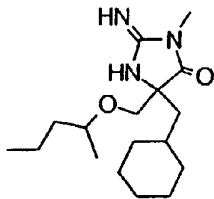
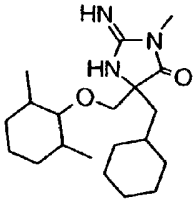
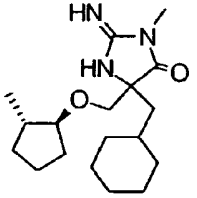
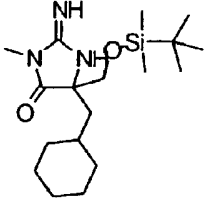
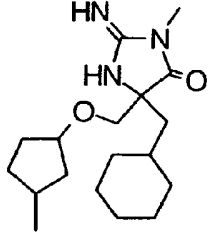
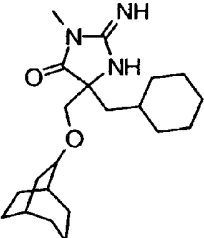
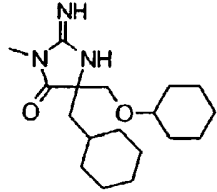
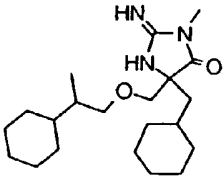
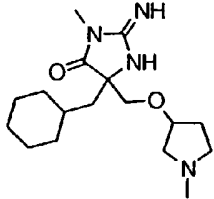
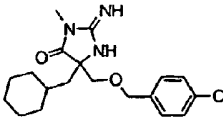
Método AE, Passo 4

A uma solução de $R^{15}OH$ (R^{15} =ciclobutilo) (10 μ L) e HBF_4 (1 eq) em cloreto de metileno anidro (0,5 mL) foi adicionada uma solução de **AE5** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) (20 mg, 0,062 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Ácido trifluoroacético (1 mL) foi adicionado à mistura de reação e a solução foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A reação foi concentrada e o material cru foi purificado via HPLC preparativa de inversão de fases/MS eluindo com um gradiente de 7 min de 5 a 95% de CH_3CN em H_2O com ácido fórmico 0,1% para produzir **AE5** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo, R^{15} =ciclobutilo).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

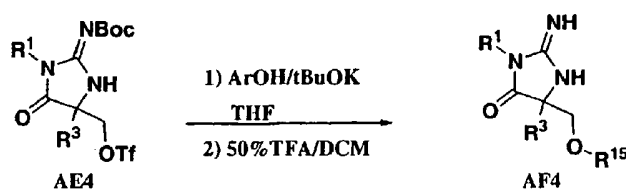
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
205		267	268	226		335	336
206		293	294	227		335	336
207		295	296	228		335	336

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
208		295	296	229		335	336
209		295	296	230		335	336
210		295	296	231		335	336
211		305	306	232		335	336
212		307	308	233		337	338
213		307	308	234		337	338
214		309	310	235		349	350
215		309	310	236		349	350

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
216		309	310	237		349	350
217		309	310	238		349	350
218		321	322	239		353	354
219		321	322	240		361	362
220		321	322	241		363	364
221		322	323	242		363	364

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
222		329	330	243		363	364
223		333	334	244		389	390
224		335	336	245		321	NA
225		335	336				

Método AF

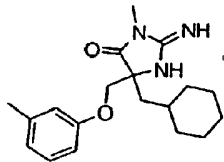
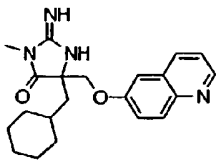
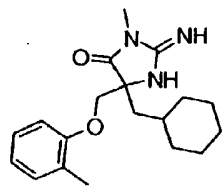
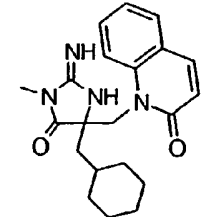
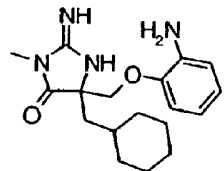
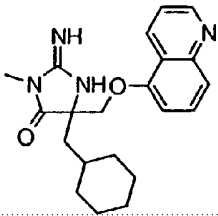
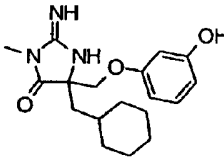
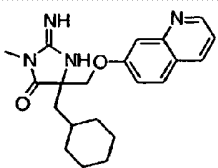
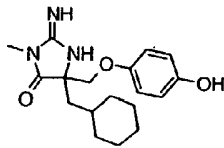
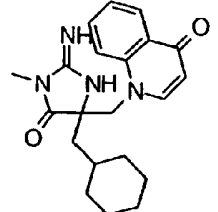
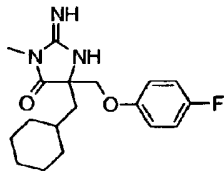
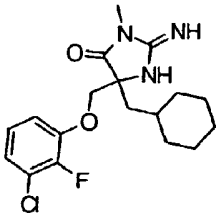
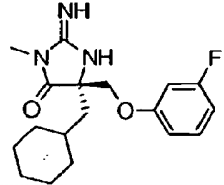
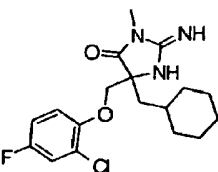
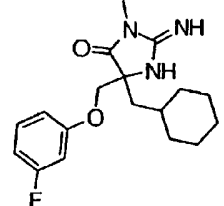
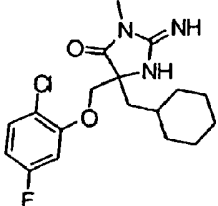


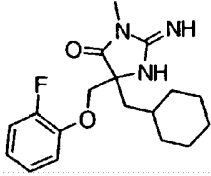
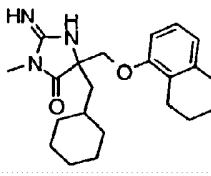
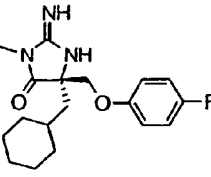
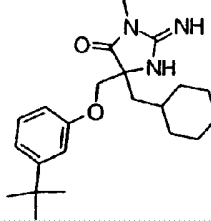
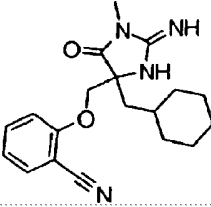
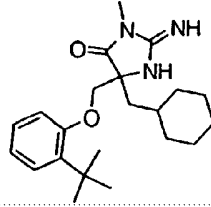
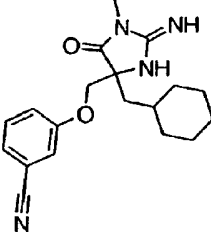
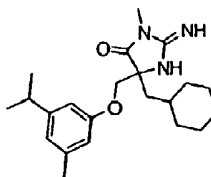
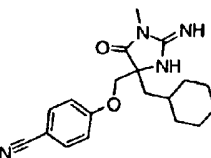
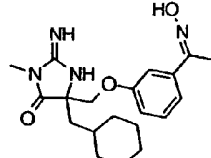
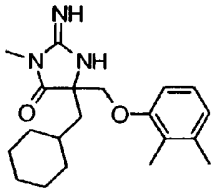
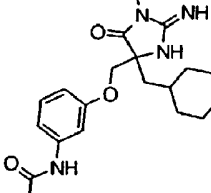
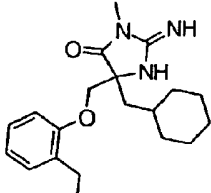
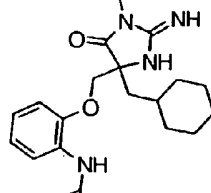
A uma solução de tBuOK (9,5 mg, 0,0848 mmol) em 0,5 mL de THF anidro foi adicionado ArOH (Ar=m-clorofenilo) (13 µL, 0,1273 mmol) em 0,5 mL de THF anidro seguido pela adição de **AE4** (R¹=Me, R³=ciclo-hexilmetilo) (20 mg, 0,0424 mmol) em 0,5 mL de THF anidro. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias antes de ter sido diluída com 1 mL de MeCN, tratado com 100 mg de

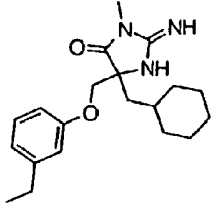
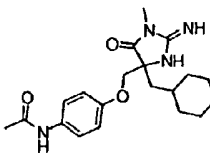
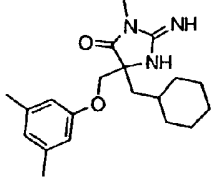
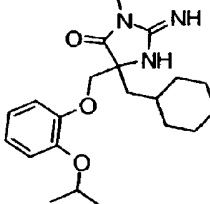
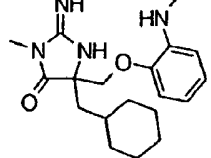
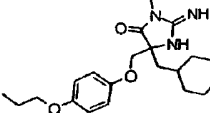
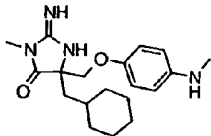
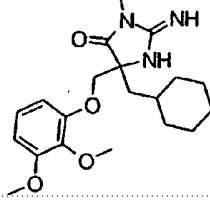
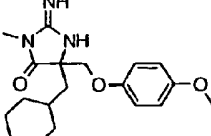
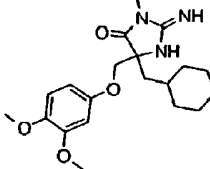
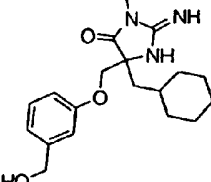
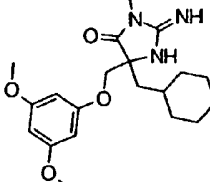
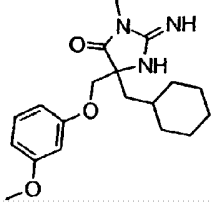
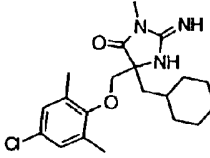
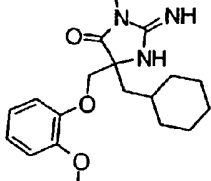
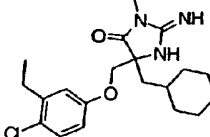
resina MP-TsOH e 100 mg de resina Amberlyst A26. A resina foi removida por filtração e o filtrado foi evaporado para dar um produto que foi tratado com TFA 50% durante 1 h. Após evaporação do TFA em vácuo, o resíduo foi dissolvido em 2 mL de MeCN e tratado com 100 mg de resina MP-TsOH. A resina foi lavada profundamente com THF, MeCN e MeOH, e em seguida tratada com NH_3 2 M em MeOH para dar **AF2** ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexilmetilo}$ e $\text{R}^{15}=\text{3-clorofenilo}$).

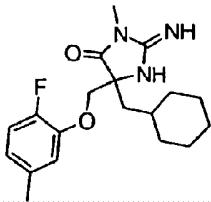
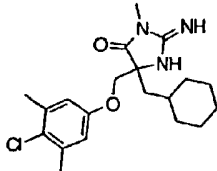
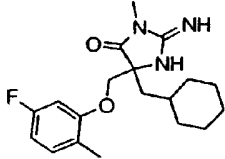
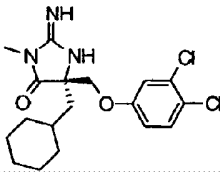
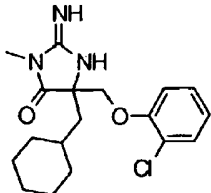
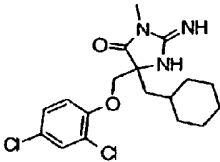
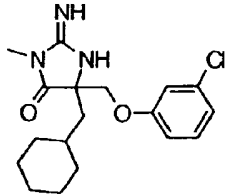
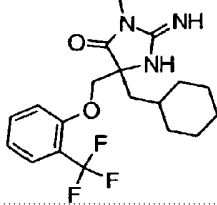
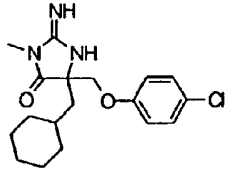
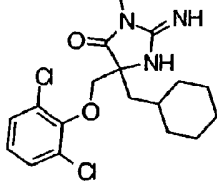
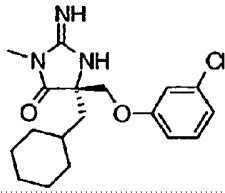
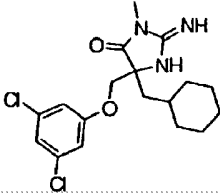
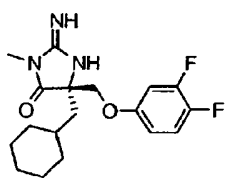
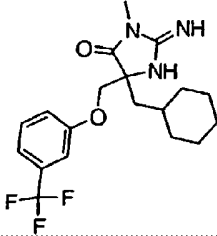
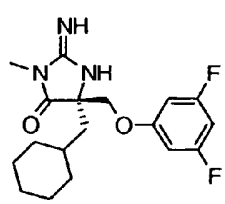
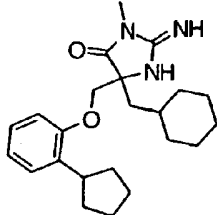
Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

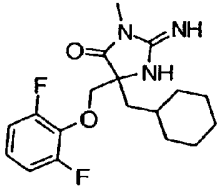
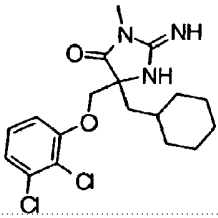
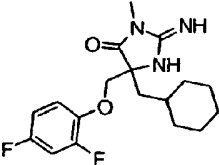
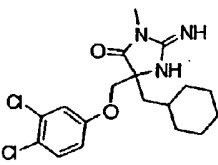
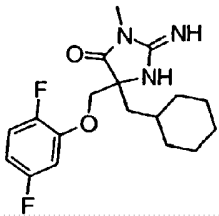
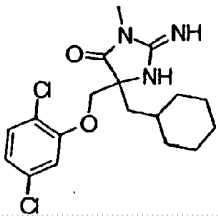
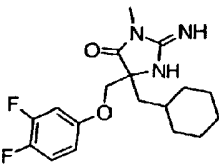
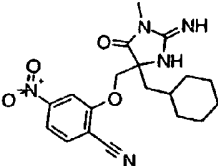
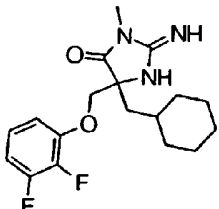
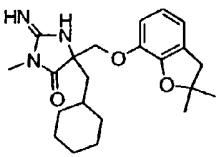
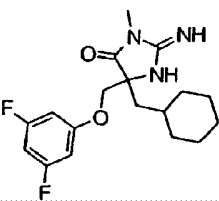
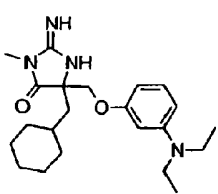
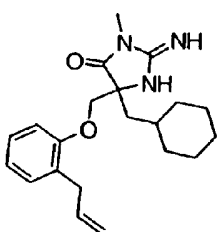
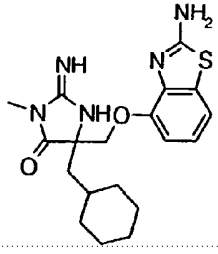
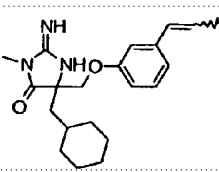
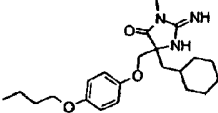
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
246		316	317	309		365	366
247		316	317	310		365	366
248		316	317	311		366	367
249		329	330	312		366	367

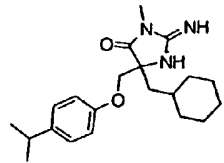
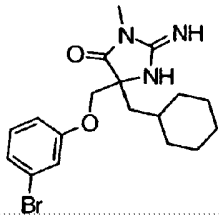
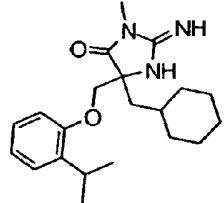
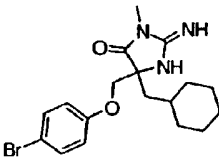
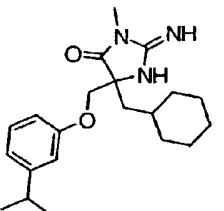
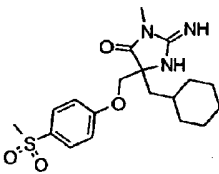
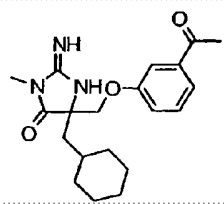
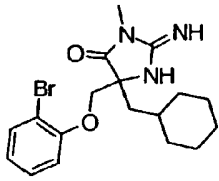
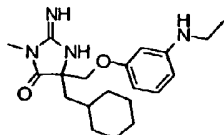
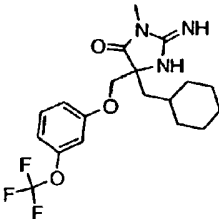
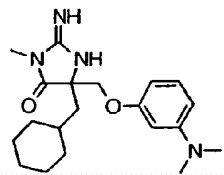
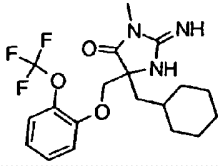
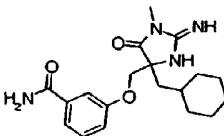
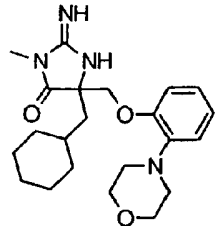
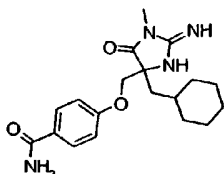
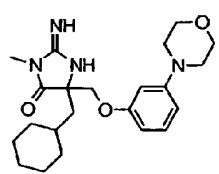
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
250		329	330	313		366	367
251		329	330	314		366	367
252		330	331	315		366	367
253		331	332	316		366	367
254		331	332	317		366	367
255		333	334	318		367	368
256		333	334	319		367	368
257		333	334	320		367	368

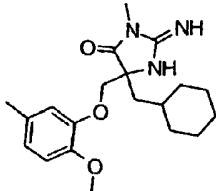
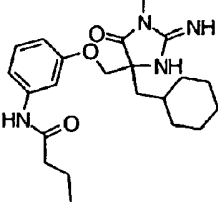
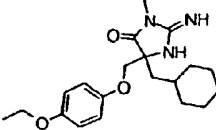
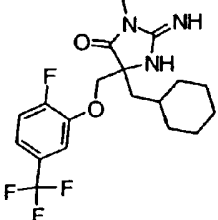
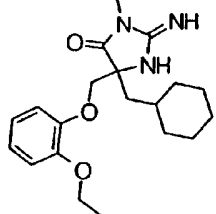
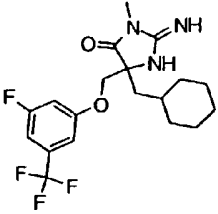
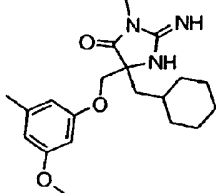
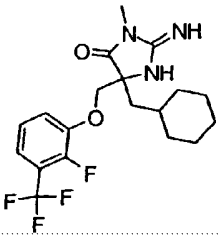
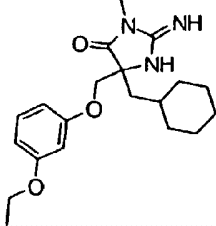
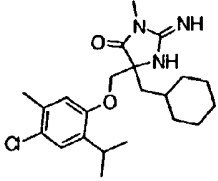
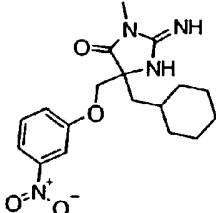
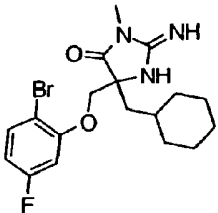
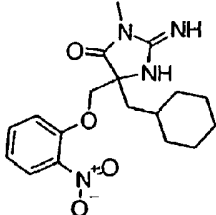
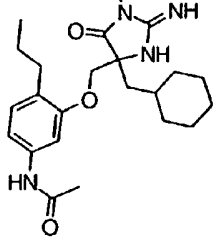
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
258		333	334	321		369	370
259		333	334	322		371	372
260		340	341	323		371	372
261		340	341	324		371	372
262		340	341	325		372	373
263		343	344	326		372	373
264		343	344	327		372	373

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
265		343	344	328		372	373
266		343	344	329		373	374
267		344	345	330		373	374
268		344	345	331		375	376
269		345	346	332		375	376
270		345	346	333		375	376
271		345	346	334		377	378
272		345	346	335		377	378

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
273		347	348	336		377	378
274		347	348	337		383	384
275		349	350	338		383	384
276		349	350	339		383	384
277		349	350	340		383	384
278		349	350	341		383	384
279		351	352	342		383	384
280		351	352	343		383	384

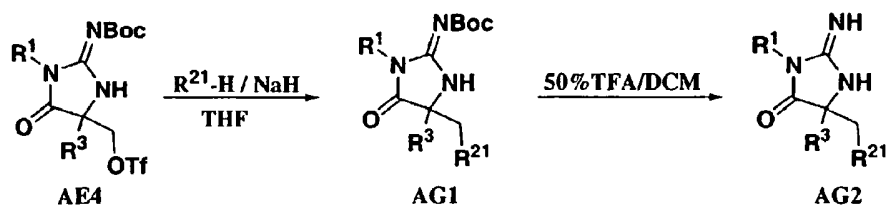
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
281		351	352	344		383	384
282		351	352	345		383	384
283		351	352	346		383	384
284		351	352	347		385	386
285		351	352	348		385	386
286		351	352	349		386	387
287		355	356	350		387	388
288		355	356	351		387	388

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
289		357	358	352		393	394
290		357	358	353		393	394
291		357	358	354		393	394
292		357	358	355		393	394
293		358	359	356		399	400
294		358	359	357		399	400
295		358	359	358		400	401
296		358	359	359		400	401

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
297		359	360	360		400	401
298		359	360	361		401	402
299		359	360	362		401	402
300		359	360	363		401	402
301		359	360	364		405	406
302		360	361	365		411	412
303		360	361	366		414	415

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
304		360	361	367		417	418
305		363	364	368		417	418
306		363	364	369		421	422
307		363	364	370		434	435
308		363	364	371		451	452

Método AG



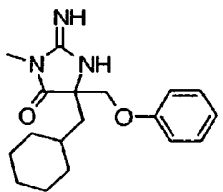
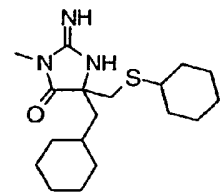
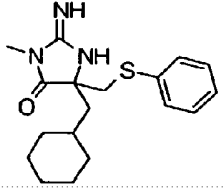
Método AG, Passo 1

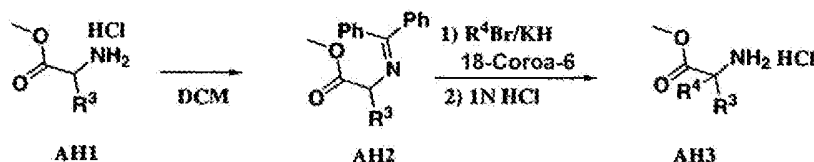
R^{21} -H (R^{21} =PhS-) (33 μ L, 0,318 mmol) foi tratado com NaH (10,2 mg, 60% em óleo mineral) em 0,5 mL de THF anidro. Uma solução de **AE4** (R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) (20 mg, 0,0424mmol) em 0,5 mL de THF anidro foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite antes de ter sido repartida entre éter e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com éter 2 vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada 2 vezes e secas sobre NaSO_4 anidro. O cru foi purificado em coluna flash com EtOAc/hexano para dar 9 mg de **AG1** (R^{21} =PhS-, R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) (49,2% de rendimento).

Método AG, Passo 2

AG1 (R^{21} =PhS-, R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo) foi tratado com TFA 50% de acordo com o Passo 6 do Método H para dar **AG2** (R^{21} =PhS-, R^1 =Me, R^3 =ciclo-hexilmetilo).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
372		315	316	374		337	338
373		331	332				

Método AH**Método AH, Passo 1**

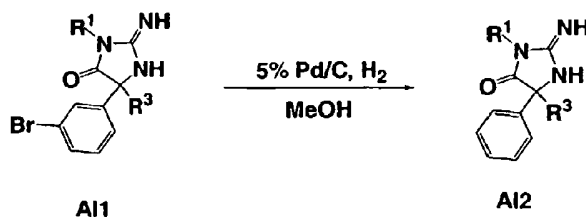
Imina de benzofenona (3,27 g, 18,04 mmol) foi adicionada a uma suspensão de **AH1** (R^3 =ciclo-hexilmetilo) (4 g, 18,04 mmol) em 65 mL de DCM. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob N_2 antes do sólido ser filtrado, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de éter, lavado com água 2X e seco sobre MgSO_4 anidro. O cru foi purificado em coluna flash para dar 5,08 g (80,57% de rendimento) de **AH2** (R^3 =ciclo-hexilmetilo).

Método AH, Passo 2

Uma solução de **AH2** (R^3 =ciclo-hexilmetilo) (1 g, 2,86 mmol) em 12 mL de THF anidro foi adicionada a uma suspensão de 18-corona-6 (0,76 g, 2,86 mmol) e KH 30% em óleo mineral (1,16 g, 8,58 mmol) em 4 mL de THF anidro sob N_2 . A mistura foi arrefecida em banho de gelo e R^4Br (R^4 =3-piridilmetilo, na forma de um sal hidrobrometo) foi em seguida adicionado. A mistura de reação foi agitada em banho de gelo durante 30 min e à temperatura ambiente durante mais 2 h antes da reação ser extinta com 2 mL de $\text{HOAc/THF/H}_2\text{O}$ (0,25:0,75:1). A mistura foi diluída com 40 mL

de EtOAc/H₂O (1:1). A fase aquosa foi extraída com EtOAc 3 vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada 3 vezes e secas sobre MgSO₄ anidro. O cru foi purificado em coluna flash para dar 0,44 g (35,14% de rendimento) de produto o qual foi tratado com HCl 1 N (2,2ml, 2,22 mmol) em 3 mL de éter em banho de gelo seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. A fase aquosa foi evaporada e purificada coluna de inversão de fases C-18 para dar 0,22 g (66% de rendimento) de **AH3** (R⁴=3-piridilmetilo; R³=ciclo-hexilmetilo).

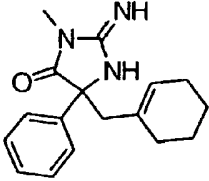
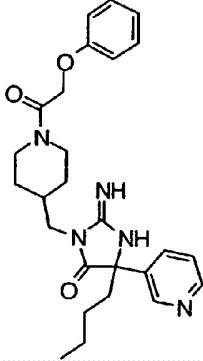
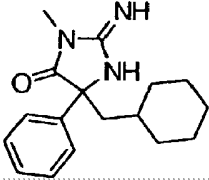
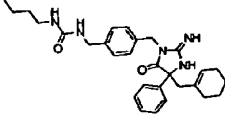
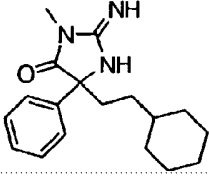
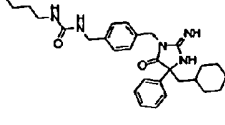
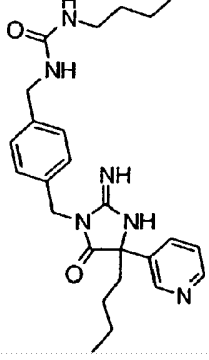
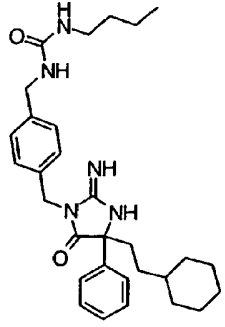
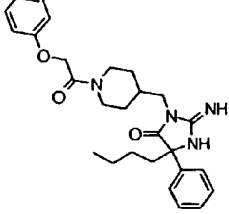
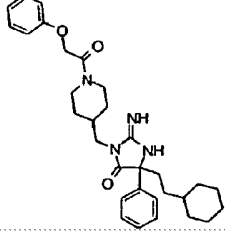
Método AI



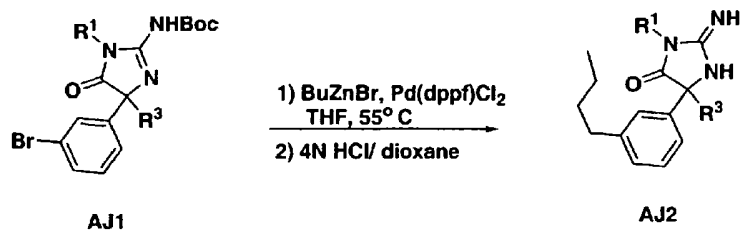
A uma solução de composto **AI1** (R¹=Me, R³=n-Bu) (34 mg, 0,105mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado Pd 10%/C (5 mg). A mistura foi mantida sob um balão de H₂ durante 1 h. Após filtração do catalisador, o filtrado foi concentrado para se conseguir o produto cru. Este resíduo foi purificado por RP HPLC para se obter o composto **AI2** (R¹=Me, R³=n-Bu) (25 mg, 100%). MM observada (M+H) 246,1; massa exata 245,15. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ =7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando

um método semelhante:

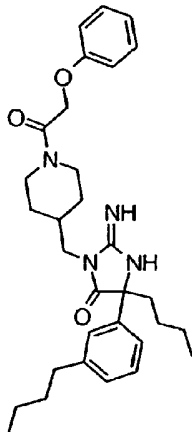
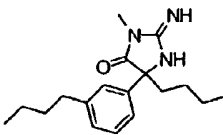
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
375		283	284	380		463	464
376		285	286	381		487	488
377		299	300	382		489	490
378		450	451	383		503	504
379		462	463	384		516	517

Método AJ

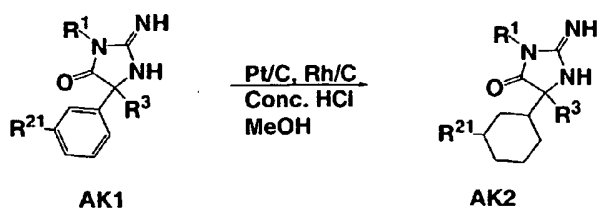


A uma mistura de composto **AJ1** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{n-Bu}$) (70 mg, 0,165 mmol) e brometo de butilzinco (1,32 mL, 0,6 mmol) foi adicionado Pd(dppf)Cl_2 . A mistura foi desgaseada, vedada e aquecida a 55 °C durante 1 dia. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. A camada orgânica foi separada, seca, concentrada e purificada por RP HPLC para se obter o produto o qual foi em seguida tratado com HCl 4 N/dioxano durante 30 min para dar o composto **AJ2** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{n-Bu}$) (12 mg, 25%). MM observada (M+H) 302,1; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,32 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira semelhante:

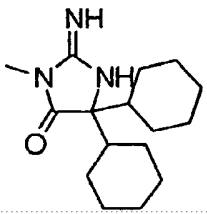
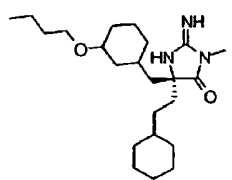
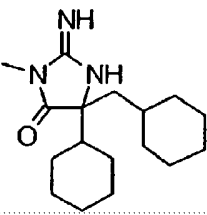
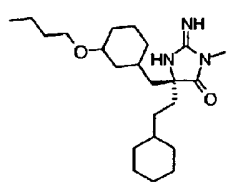
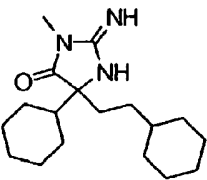
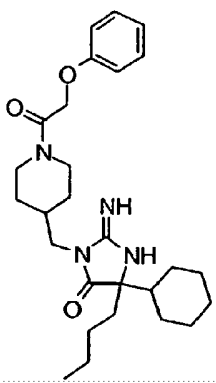
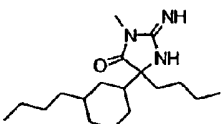
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
386		518	519	385		301	302

Método AK

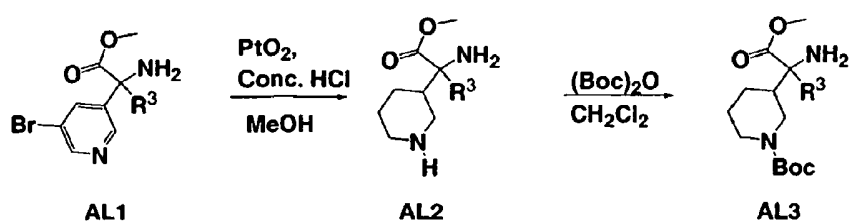


A uma solução de **AK1** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{n-Butilo}$, $R^{21}=\text{n-Bu}$) (9 mg, 0,03 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado Pt 5%/C (5 mg), Rh/C (5 mg) e HCl conc° (0,05 mL). A mistura foi mantida sob H_2 (50 psi) durante 2 dias. Após a filtração do catalisador, o filtrado foi concentrado para se obter o composto **AK2** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{n-butyl}$, $R^{21}=\text{n-Bu}$). MM observada (M+H) 308,1. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 3,16 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,26 (m, 16H), 0,88 (m, 6H).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
387		277	278	391		391	392
388		291	292	392		391	392
389		305	306	393		468	469
390		307	308				

Método AL



Método AL, Passo 1

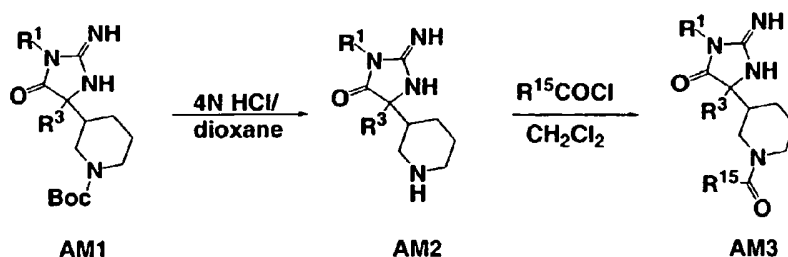
A uma solução de composto **AL1** ($\text{R}^3 = n\text{-Bu}$) (418 mg, 1,39 mmol) em metanol (8 mL) foi adicionado PtO_2 (40 mg) e HCl conc° (0,4 mL). A mistura foi hidrogenada (50 psi) durante 1 dia. Após filtração do catalisador, o filtrado

foi concentrado. O resíduo cru foi basificado até pH=11-12 por NaOH 1 N. Esta mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para se obter o composto **AL2** ($R^3=n\text{-Bu}$) (316 mg, 100%).

Método AL, Passo 2

A uma solução de composto **AL2** ($R^3=n\text{-Bu}$) (300 mg, 1,32 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionado $(\text{BOC})_2\text{O}$ (316 mg, 1,45 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. Foi diluída com água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada para se obter o composto **AL3** ($R^3=n\text{-Bu}$) (464 mg, 100%).

Método AM



Método AM, Passo 1

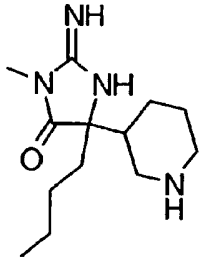
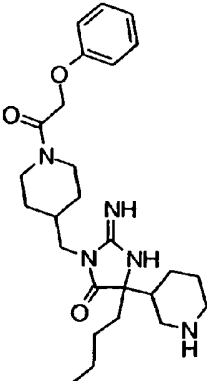
O composto **AM1** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=n\text{-butilo}$) foi tratado com HCl 4 N em dioxano durante 2 h. A mistura foi concentrada para se obter o composto **AM2** na forma dum sal de HCl ($R^1=\text{Me}$, $R^3=n\text{-butilo}$). MM observada ($M+H$) 470,1; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m,

1H), 2,38 (m, 1H), 2,12-1,62 (m, 8H), 1,35 (m, 6H), 1,12 (m, 1H), 0,91 (m, 3H).

Método AM, Passo 2

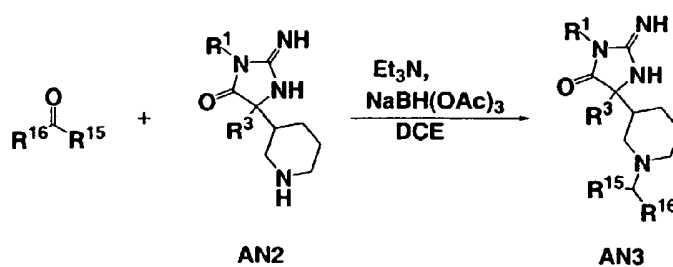
A uma solução de composto **AM2** ($R^1=Me$, $R^3=N$ -butilo) (32 mg, 0,068 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado cloreto de acetilo (5 μ L, 0,072 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas. Foi então diluída com CH_2Cl_2 e água. A camada orgânica foi separada, seca, concentrada e purificada por RP-HPLC para se obter o composto **AM3** ($R^1=Me$, $R^3=N$ -butilo e $R^{15}=Me$). MM observada (M+H) 512,3; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,75 (m, 6H), 1,26 (m, 7H), 0,84 (m, 3H).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
394		252	253	397		469	470

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
395		252	253	398		498	499
396		456	457	399		511	512

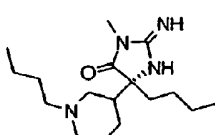
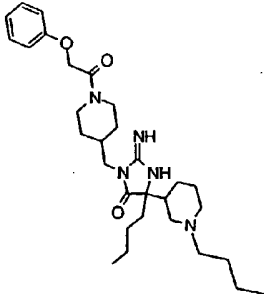
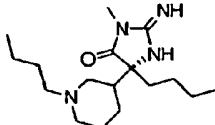
Método AN



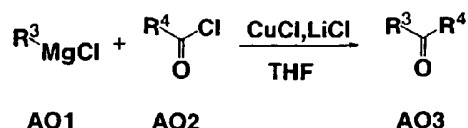
A uma solução do composto **AN2** ($\text{R}^1=4\text{-N}(\alpha\text{-fenoxi acetil})\text{piperidinilmetilo}$, $\text{R}^3=\text{n-butilo}$) (28 mg, 0,06 mmol) em dicloroetano (2 mL) foi adicionado butiraldeído (5,3 μL , 0,06 mmol), trietilamina (8,4 μL , 0,06 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18 mg, 0,084 mmol). A mistura foi agitada durante a noite. Foi em seguida diluída com diclorometano e água. A camada orgânica foi separada, seca, concentrada e purificada por

RP HPLC para se obter **AN2** ($R^1=4\text{-N-(}\alpha\text{-fenoxiacetil) piperidinilmetilo}$, $R^3=\text{N-butil}$, $R^{15}=\text{propilo}$ e $R^{16}=\text{H}$) (5,4 mg, 17%). MM observada (M+H) 526,1; massa exata 525,37. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7,28$ (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,39 (m, 8H), 1,10 (m, 1H), 0,99 (m, 3H), 0,92 (m, 3H).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
400		308	309	402		525	526
401		308	309				

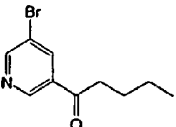
Método AO



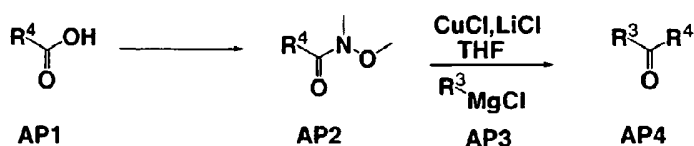
Uma mistura de cloreto de cobre (2,06 g, 20,8 mmol) e cloreto de lítio (1,76 g, 41,6 mmol) em 100 mL de THF foi arrefecida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A esta mistura, foi

gradualmente adicionada uma solução 2,0 M de **AO1** ($R^3=N$ -butilo) (10 mL, 20 mmol). A reação foi aquecida até $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, e **A02** ($R^4=M$ -Br-Ph) (2,9 mL, 22 mmol) foi injetado. A mistura foi agitada a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos e, em seguida, rapidamente aquecida até à temperatura ambiente por remoção do banho de gelo seco. A reação foi temperada com água e NaHCO_3 sat°. Após adição de éter dietílico, uma grande quantidade de precipitado foi formada e foi filtrada. A partir do filtrado bifásico, a camada orgânica foi separada, seca, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (10% EtOAc/hexano) para se obter a cetona **A03** ($R^4=M$ -BRPH, $R^3=N$ -Bu) (3,93 g, 82%). MM observada (M+H) 241,1; massa exata 240,01. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, $J=7,2\text{ Hz}$), 1,71 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J=7,6\text{ Hz}$).

A seguinte cetona foi feita de acordo com o Método 9:

Estrutura	MM observada (M+H)	Massa exata
	242,1	241,01

Método AP



Método AP, Passo 1

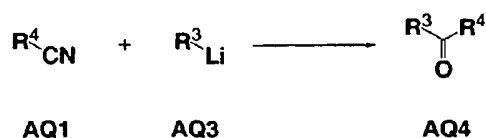
A uma solução de **AP1** ($R^4=3$ -bromofenilo) (5 g, 25 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados N,O-di-metil-hidroxilamina (2,56 g, 26,25 mmol) e 4-metilmorfolina (2,95 mL, 26,25 mmol). EDCI (5,04 g, 26,25 mmol) foi então adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e foi em seguida extinta com HCl 1 N (60 mL). A mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N e água salgada, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar a amida de Weinreb **AP2** ($R^4=m$ -bromofenilo) (5,96 g, 98%). MM observada (M+H) 244,1; massa exata 243,99. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). Este material foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

Método AP Passo 2

A uma suspensão de espiras de magnésio (1,19 g, 48,8 mmol) em 30 mL de THF foi adicionada gota a gota uma solução de R^3Br ($\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) (5,73 mL, 36,6 mmol) em 24 mL de THF. Após a adição de metade da solução de brometo, vários cristais de iodo foram adicionados para iniciar a reação. A mistura tornou-se turva e evoluiu calor. O restante da solução do brometo foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e, em seguida, foi arrefecida até 0 °C e a **AP2** ($R^4=m$ -bromofenilo) (5,96 g, 24,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente

durante 3 horas e em seguida extinta com HCl 1 N até nenhum M(O) residual subsistir. As fases foram separadas e a camada de água foi extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada, secas e concentradas. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre sílica (EtOAc 15%/hexano) para se obter a cetona **AP3** ($R^4=m$ -bromofenilo, R^3 =ciclo-hexiletilo) (8,06 g, 100%). MM observada (M+H) 295,2; massa exata 294,06. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=8,18$ (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 1,70 (m, 9H), 1,63 (m, 4H).

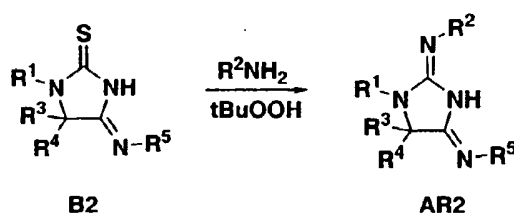
Método AQ



A uma solução a -78°C de **AQ1** (R^4 =ciclopropilo) (2,55 g, 38,0 mmol) em éter dietílico (100 mL) foi adicionado **AQ2** ($R^3=n$ -BuLi) (38 mL, 1,5 M em hexanos, 57 mmol). Após 45 min, o banho de arrefecimento foi removido. Após 3 h à temperatura ambiente, a reação foi extinta por adição gota a gota de água e em seguida diluída com EtOAc e água. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2X). As porções orgânicas foram combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre MgSO_4 e concentradas. Este resíduo cru foi submetido a cromatografia em coluna (gel de sílica, CH_2Cl_2 0%→100%/hexano) para fornecer a cetona desejada **AQ4** (R^4 =ciclo-

propilo, $R^3=n$ -butil) (2,57 g, 20,4 mmol, 54%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,52 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,83 (m, 2H).

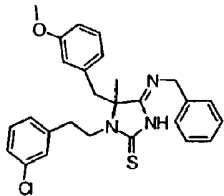
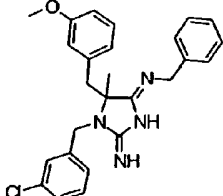
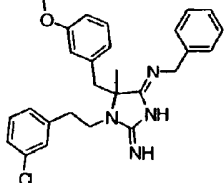
Método AR



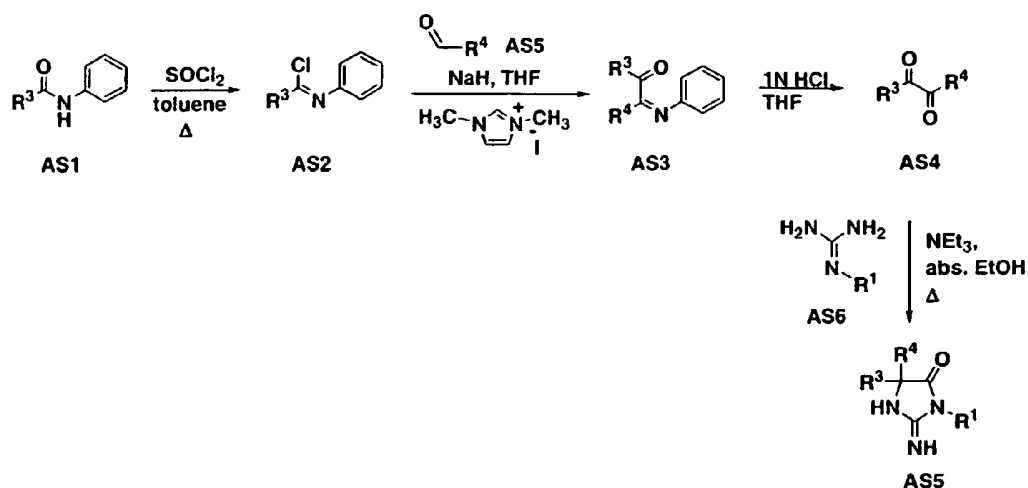
O Composto **B2** ($R^1=m$ -Cl-fenetilo, $R^3=\text{Me}$, $R^4=i$ -butilo e $R^5=\text{benzilo}$) foi convertido a **AR2** ($R^1=m$ -Cl-fenetilo, $R^3=\text{Me}$, $R^4=i$ -butilo e $R^5=\text{benzilo}$) utilizando o Método **A** Passo 3.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
403		396	397	407		340	NA
404		354	NA	408		382	NA

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
405		477	NA	409		446	NA
406		460	NA				

Método AS



Método AS, Passo 1

A uma mistura de **AS1** ($R^3 = \text{Ph}$) (3,94 g) em tolueno (10 mL) foi adicionado cloreto de tionilo (1,61 mL) e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 6 horas (até que cessou a evolução de HCl). A mistura de reação foi mantida durante a noite à temperatura ambiente antes de ser concentrada em vácuo. Tolueno (10 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada em vácuo novamente. A mistura de reação foi dissolvida em CH_2Cl_2 , bicarbonato de sódio

sólido foi adicionado, filtrado e em seguida a solução de CH_2Cl_2 foi concentrada em vácuo para dar **AS2** ($\text{R}^3=\text{Ph}$).

Método AS, Passo 2

A **AS2** ($\text{R}^3=\text{Ph}$) (0,645 g) e **AS5** ($\text{R}^4=4\text{-clorofenilo}$) (0,464 g) e iodeto de 1,3-dimetilimidazólio (0,225 g) em THF anidro (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio a 60% em óleo (0,132 g). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada e repartida entre H_2O e Et_2O . A solução de Et_2O seca foi concentrada em vácuo para dar um resíduo amarelo, o qual foi colocado sobre placas de gel de sílica preparativas e eluídas com CH_2Cl_2 para dar **AS3** ($\text{R}^3=\text{Ph}$, $\text{R}^4=p\text{-ClPh}$). (A. Miyashita, H. Matsuda, T. Hiagaskino, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(10) (1992) 2627-2631).

Método AS, Passo 3

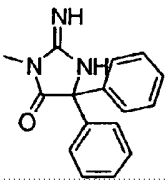
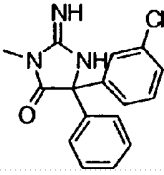
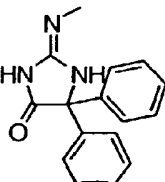
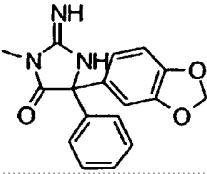
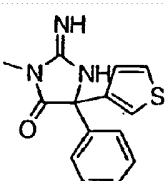
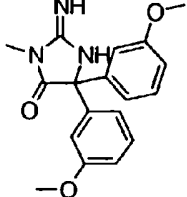
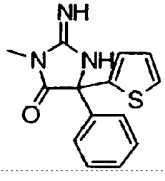
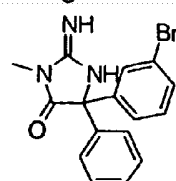
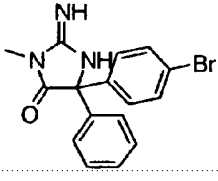
Ácido clorídrico (1 N, 1,5 mL) foi adicionado a **AS3** ($\text{R}^3=\text{Ph}$, $\text{R}^4=p\text{-ClPh}$) em THF (10 mL) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e em seguida repartida entre CH_2Cl_2 e H_2O . O CH_2Cl_2 seco foi concentrado em vácuo para dar um resíduo que foi colocado sobre placas de gel de sílica preparativas e eluído com CH_2Cl_2 :hexano 1:1 para proporcionar **AS4** ($\text{R}^3=\text{Ph}$, $\text{R}^4=p\text{-ClPh}$).

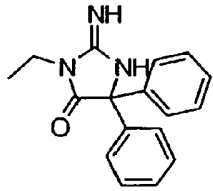
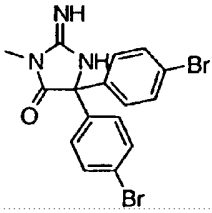
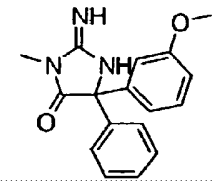
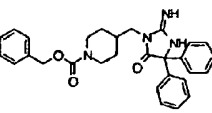
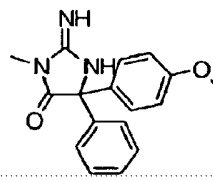
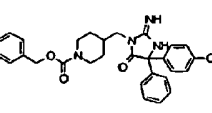
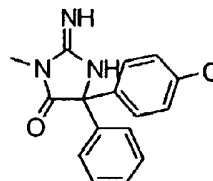
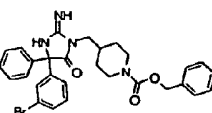
Método AS, Passo 4

AS4 ($\text{R}^3=\text{Ph}$, $\text{R}^4=p\text{-ClPh}$) (0,12 g) e metilguanidina,

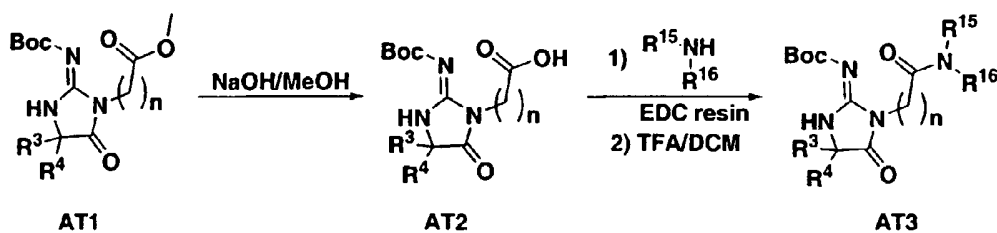
HCl (**AS6**, $R^1=Me$) (0,055 g) foram misturados em EtOH absoluto (5 mL) com trietilamina (0,2 mL) e depois aquecida sob refluxo durante 20 h. A mistura resultante foi concentrada e em seguida repartida entre CH_2Cl_2 e H_2O . O CH_2Cl_2 seco foi concentrado em vácuo para dar um resíduo que foi colocado sobre placas de gel de sílica preparativa e eluído com $CH_2Cl_2:MeOH$ 09:01 para produzir **AS5** ($R^3=Ph$, $R^4=p-ClPh$ e $R^1=Me$).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
411		265	266	419		299	300
412		265	266	420		309	310
413		271	272	421		325	326
414		271	272	422		343	344
				423		343	344

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
415		279	280	424		421	422
416		295	296	425		482	483
417		295	296	426		512	513
418		299	300	427		560	561

Método AT



Método AT, Passo 1

AT1, preparado utilizando um método semelhante ao do Método H, Passo 1, 2 e 3, ($n=4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=n\text{-Bu}$) (0,146 g) em MeOH (3 mL) e NaOH 1 N (0,727 mL) foram agitados durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e em seguida repartida em água (pH-3, ajustado utilizando HCl conc°) e EtOAc. A camada de EtOAc seca foi concentrada em

vácuo para originar **AT2** ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$).

Método AT, Passo 2

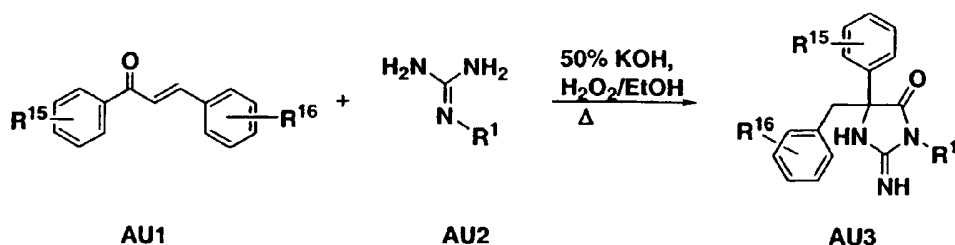
O Composto **AT2** ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$) (0,012 g) em MeCN (1 mL) foi tratado com resina de EDC (0,12 g, 1,44 mmol/g), HOBT (0,004 g) em THF (1 mL) e *n*-butilamina ($R^{15}=H$, $R^{16}=n\text{-butilo}$) (0,007 mL). A reação foi realizada durante a noite à temperatura ambiente, antes de resina Argonaut PS-NCO (0,150 g), resina PS-poliamina (0,120 g) e THF (2 mL) serem adicionadas e a mistura agitada durante 4 h. A mistura de reação foi filtrada e a resina lavada com THF (2 mL). A fase orgânica combinada foi concentrada em vácuo antes do resíduo ser tratado com HCl 1 N em MeOH (1 mL) durante 4 h seguido por evaporação do solvente para dar **AT3** ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$, $R^{15}=H$ e $R^{16}=n\text{-butilo}$).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
428		324	325	436		400	401
429		325	326	437		406	07
430		338	339	438		414	15

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
431		339	340	439		414	15
432		366	367	440		420	21
433		368	369	441		428	29
434		380	381	442		444	45
435		382	383	443		458	59

Método AU

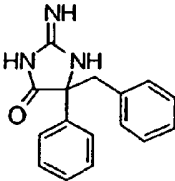
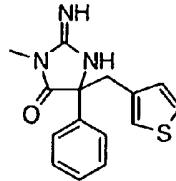
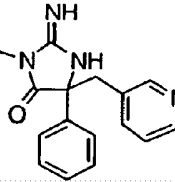
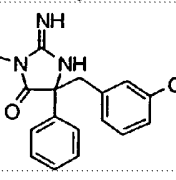
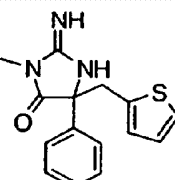
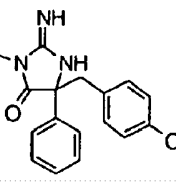


Foi adaptado um procedimento publicado (I. Varga, T. Nagy, I. Kovesdi, J. Benet-Buchholz, G. Dormab, L. L. Urge, F. Darvas, *Tetrahedron*, **59** (2003) 655-662).

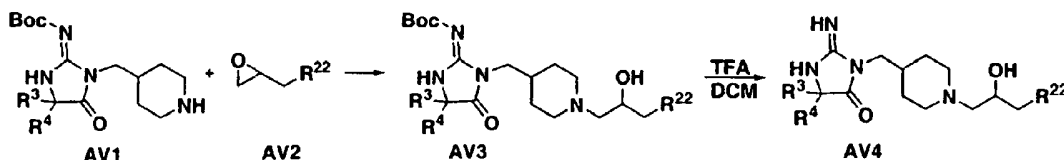
AU1 ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$) (0,300 g), preparado de acordo com o procedimento descrito por B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed., Longman, Nova

Iorque, 1989; pp 1034-1035), **AU2** (sal de HCl, $R^1=Me$) (0,237 g), KOH 50% (0,305 mL), H_2O_2 30% (0,115 mL) e EtOH (4,6 mL) foram aquecidos num tubo vedado durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada e extraída com CH_2Cl_2 . A solução orgânica seca foi concentrada em vácuo para dar um resíduo que foi colocado sobre placas de gel de sílica preparativa eluindo com $CH_2Cl_2:MeOH$ 9:1 para produzir **AU3** ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$, $R^1=Me$).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
444		265	266	448		285	286
446		280	281	449		309	310
447		285	286	450		309	310

Método AV



Método AV, Passo 1

Num tubo de micro-ondas, **AV1** ($R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{iBu}$) (0,0012 g) e **AV2** ($R^{22}=\text{OPh}$) (0,0059 mL) em isopropanol (2 mL) foi colocado num micro-ondas a 125 °C durante 5 min. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para dar **AV3** ($R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{iBu}$, $R^{22}=\text{OPh}$).

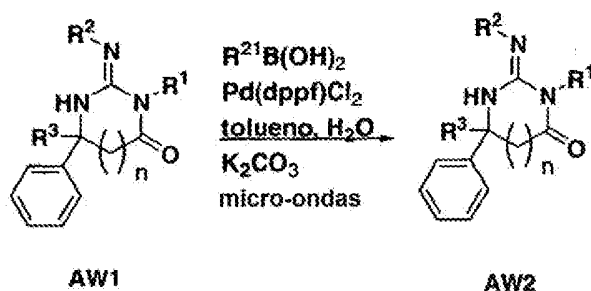
Método AV, Passo 2

AV3 ($R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{iBu}$, $R^{22}=\text{OPh}$) em CH_2Cl_2 (1 mL) e TFA (1 mL) foi agitado durante 2 h e concentrado em vácuo e purificado por LC Prep-MS para produzir **AV4** ($R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{iBu}$, $R^{22}=\text{OPh}$).

Os seguintes compostos foram sintetizados duma maneira semelhante.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
451		378	379	453		416	417
452		396	397				

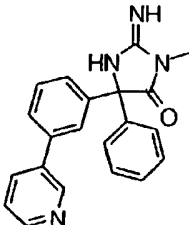
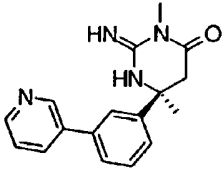
Método AW



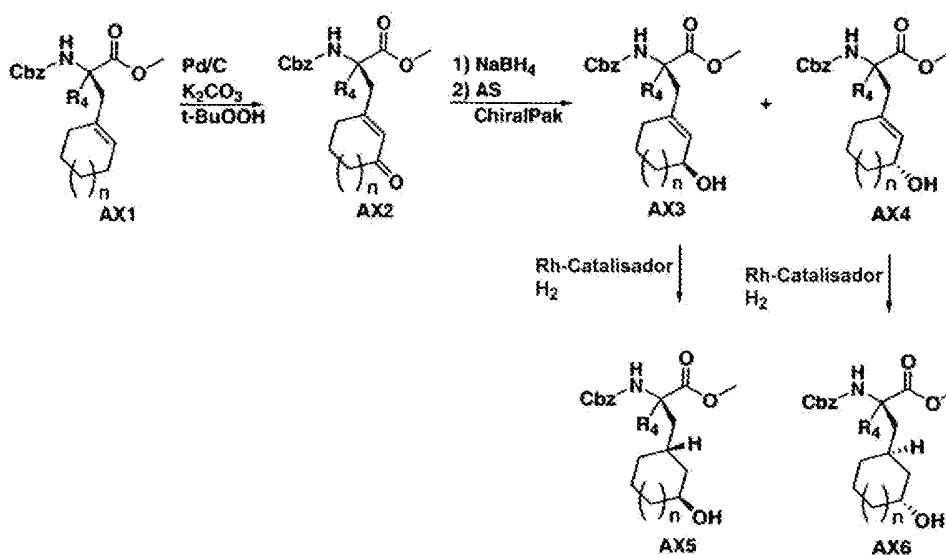
Foi usado um método semelhante ao Método **U** para esta transformação. Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes.

Os seguintes compostos foram sintetizados duma maneira semelhante:

Nº	Estrutura	MM	m/e Obs.	Nº	Estrutura	MM	m/e Obs.
454		341	342	458		347	348
455		341	342	459		359	360
456		342	343	460		323	324

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
457		342	343	461		294	295

Método AX



Método AX, Passo 1

Foi adaptado um procedimento da literatura. (J.-Q. Yu e E. J. Corey, *Organic Letters*, **4** (2002) 2727-2730).

A uma solução de 400 mL em DCM de **AX1** (n=1, R⁴=fenetilo) (52 g) num banho de gelo foram adicionados 5 g de Pd/C (5% m/m), 50 g de carbonato de potássio e 100 mL de t-BuOOH anidro. A mistura foi agitada ao ar durante a noite antes de ter sido diluída com DCM e lavada com água. O resíduo, após remoção de solvente orgânico e secagem foi

cromatografado usando acetato de etilo/hexano para dar 25 g de **AX2** (n=1, R⁴=fenetilo).

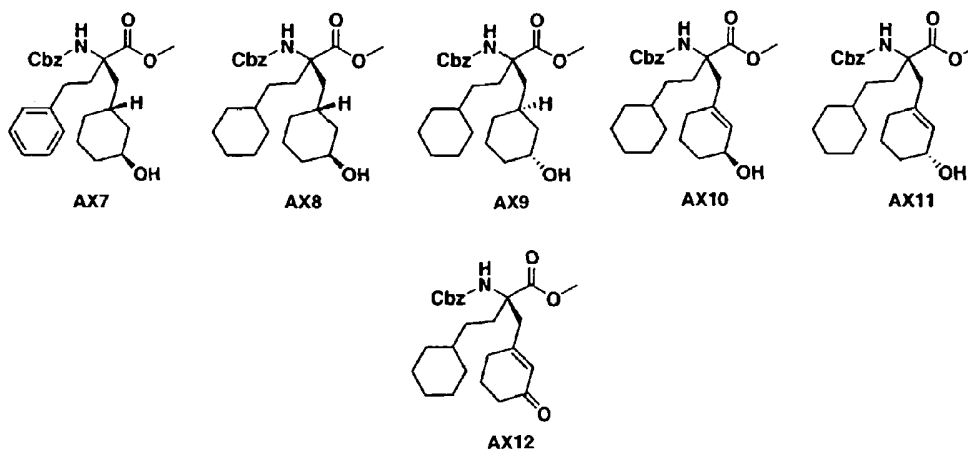
Método AX, Passo 2

Uma solução de **AX2** (4,5 g, n=1, R⁴=fenetilo) em MeOH (50 mL) foi tratada com 0,4 g de tetra-hidretoborato de sódio e a reação foi agitada durante 30 min antes do solvente ser removido e o resíduo foi cromatografado para dar uma mistura de **AX3** (n=1, R⁴=fenetilo) e **AX4** (n=1, R⁴=fenetilo), a qual foi separada usando uma coluna Chiralpak AS eluída com IPA 8% em hexano (0,05% DEA) para dar 2,1 g de **AX3** (n=1, R⁴=fenetilo) como primeira fração e 2,2 g de **AX4** (n=1, R⁴=fenetilo) como segunda fração.

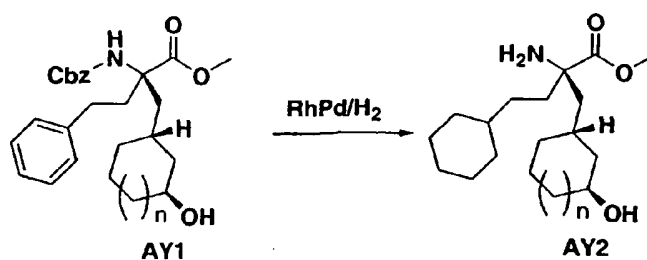
Método AX, Passo 3

Uma solução metanólica de 100 mL de **AX4** (n=1, R⁴=fenetilo) (2,2 g) e tetrafluoroborato de 1,1'-bis(di-*i*-propilfosfino)ferroceno(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (0,4 g, 0,57 mmol) foi hidrogenada sob 55 psi durante a noite. A reação foi concentrada e o óleo castanho foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica para produzir **AX6** (n=1, R⁴=fenetilo) (1,7 g).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante.

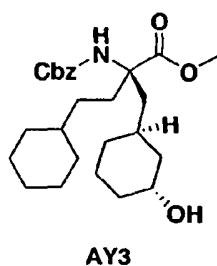


Método AY

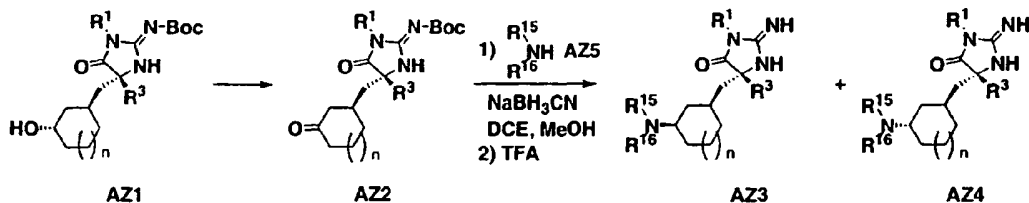


Uma solução de **AY1** ($n=1$; 1,5 g, 3,4 mmol), Rh 5%/C (1,5 g), Pd 5%/C (0,5 g) em AcOH (30 mL) foi agitada num aparelho Parr sob 55 psi durante 18 horas. O recipiente foi sujeito a fluxo de N_2 , e a reação foi filtrada através duma almofada de Celite. Após concentração, **AY2** foi obtido e foi levado à frente sem purificação. MS m/e : 312,0 (M+H).

AY3 foi gerado usando um método semelhante.



Método AZ



Método AZ, Passo 1

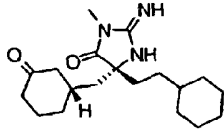
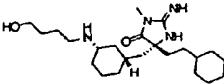
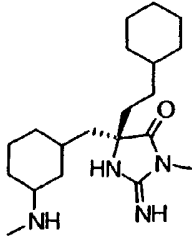
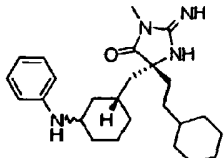
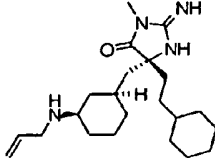
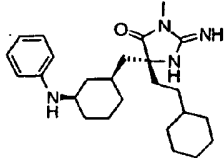
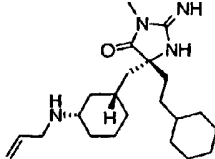
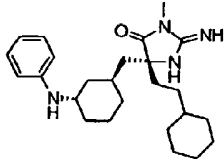
A uma solução de **AZ1** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,441 g, 1,01 mmol), gerada a partir de **AY2** usando o **Método C** e o **Método H** Passo 3, em DCM, foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,880 g, 2,07 mmol). A reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi extinta com H_2O e diluída com EtOAc. Após remoção da fase orgânica, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc 0-100%/hexanos) para produzir **AZ2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,408 g, 0,94 mmol, 93% de rendimento). MS m/e : 434,1 ($\text{M}+\text{H}$).

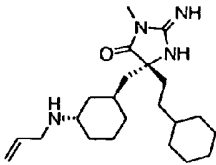
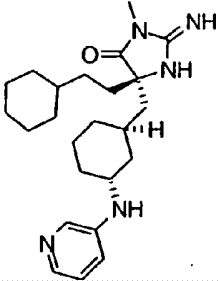
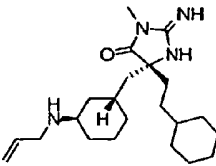
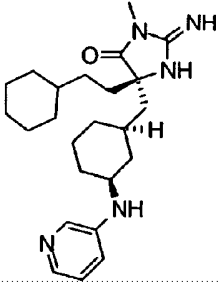
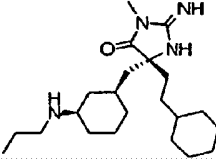
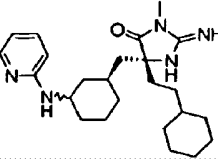
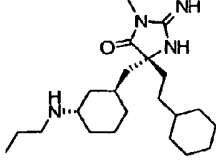
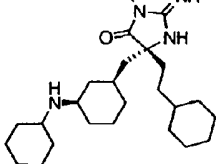
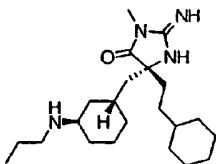
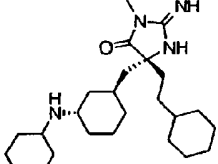
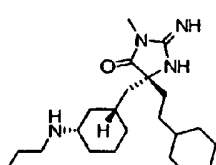
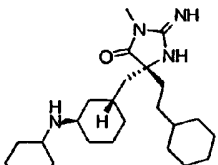
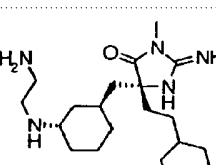
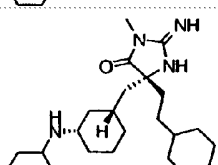
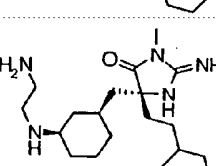
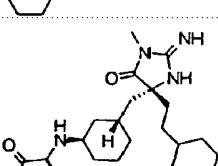
Método AZ Passo 2

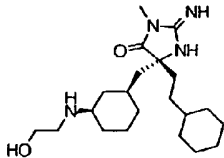
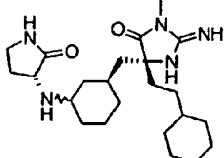
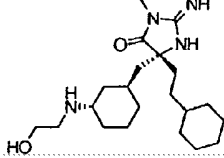
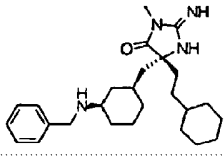
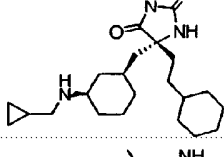
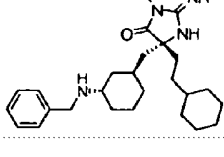
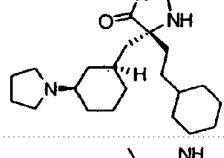
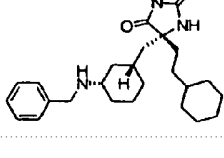
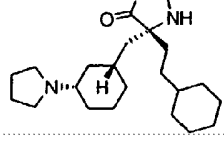
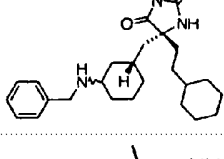
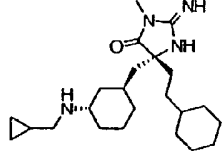
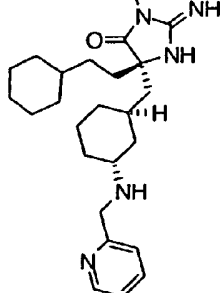
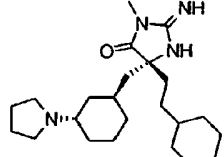
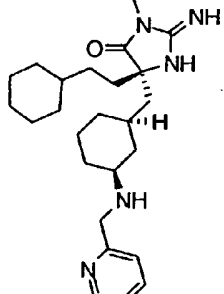
A uma solução de **AZ2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,011 g, 0,025 mmol) e **AZ5** ($R^{15}=\text{H}$ e $R^{16}=m\text{-piridilmetilo}$) (0,0067 mL, 0,066 mmol) em DCE (1,8 mL) e MeOH (0,2 mL) foi adicionado AcOH (4 gotas) e resina de MP-tetra-hidretocianoborato (0,095 g, 2,42 mmol/g). A reação foi agitada durante 40 horas à temperatura ambiente. A

reação foi tratada com NH_3 7 N/MeOH, e a solução foi filtrada. Após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC sobre gel de sílica ($[(\text{NH}_3$ 7 N 5%/MeOH)/MeOH] 0-4%/- (DCM 50%/hexanos) para fornecer a fração 1 e a fração 2 que, após remoção do solvente, foram tratadas com TFA 20% em DCM durante 3 h à temperatura ambiente para dar **AZ4** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=2\text{-ciclo-hexiletilo}$, $\text{R}^{15}=\text{H}$ e $\text{R}^{16}=m\text{-piridilmetilo}$) (0,005 g, 0,009 mmol) e **AZ3** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=2\text{-ciclo-hexiletilo}$, $\text{R}^{15}=\text{H}$ e $\text{R}^{16}=m\text{-piridilmetilo}$) (0,012 g, 0,022 mmol) respectivamente.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes:

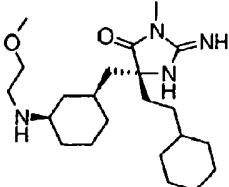
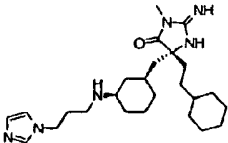
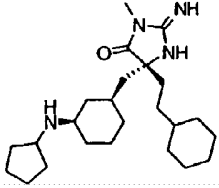
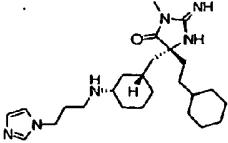
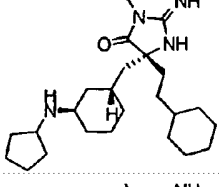
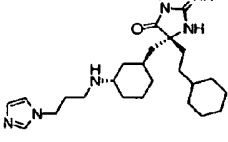
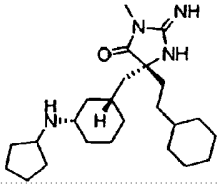
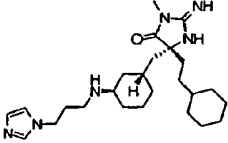
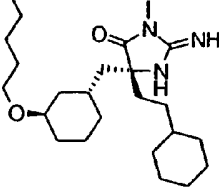
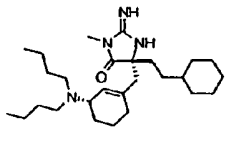
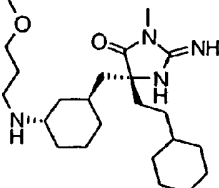
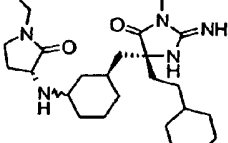
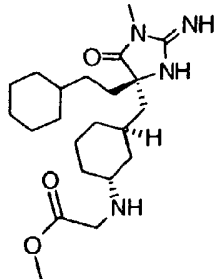
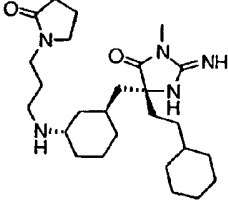
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
462		333	334	504		406	407
463		348	349	505		410	411
464		374	375	506		410	411
465		374	375	507		410	411

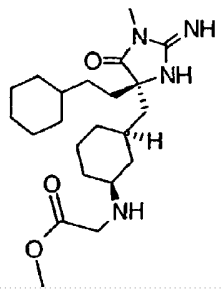
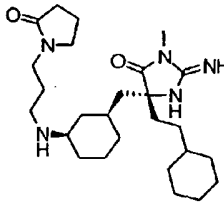
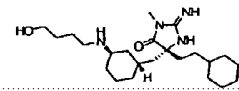
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
466		374	375	508		411	412
467		374	375	509		411	412
468		376	377	510		411	412
469		376	377	511		416	417
470		376	377	512		416	417
471		376	377	513		416	417
472		377	378	514		416	417
473		377	378	515		417	418

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
474		378	379	516		417	418
475		378	379	517		424	425
476		388	389	518		424	425
477		388	389	519		424	425
478		388	389	520		424	425
479		388	389	521		425	426
480		388	389	522		425	426

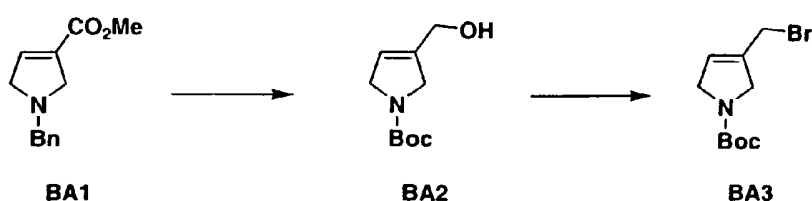
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
481		388	389	523		425	426
482		388	389	524		425	426
483		388	389	525		425	426
484		390	391	526		425	426
485		390	391	527		425	426
486		390	391	528		425	426

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
487		390	391	529		425	426
488		391	392	530		425	426
489		391	392	531		425	426
490		391	392	532		425	426
491		391	392	533		428	429
492		392	393	534		428	429
493		392	393	535		439	440
494		392	393	536		439	440

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
495		392	393	537		442	443
496		402	403	538		442	443
497		402	403	539		442	443
498		402	403	540		442	443
499		405	406	541		444	445
500		406	407	542		445	446
501		406	407	543		459	460

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
502		406	407	544		459	460
503		406	407				

Método BA



Método BA, Passo 1

BA1, preparado de acordo comum procedimento da literatura (Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai e K. Achiwa, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **33(7)** (1985) 2762-2766) foi convertido a **BA2** usando um procedimento descrito por I. Coldham, K. M. Crapnell, J.-C. Fernandez, J. D. Moseley e R. Rabot, *Journal de Organic Chemistry*, **67(17)** (2002) 6185-6187). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) para **BA2**: 1,42 (s, 9H), 4,06 (d, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 5,62 (d, 1H).

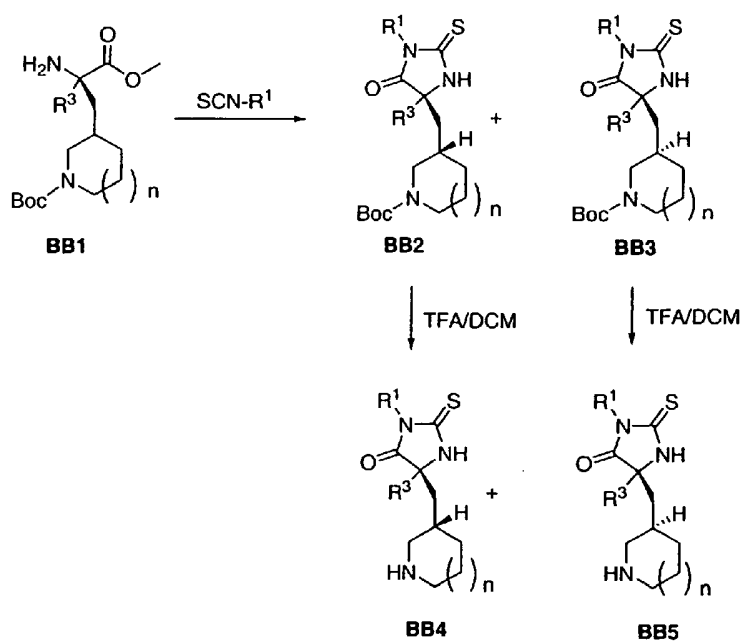
Método BA, Passo 2

BA3 foi gerado a partir de **BA2** usando um procedimento da literatura descrito por J. D. Winkler, J. Axten, A. H. Hammach, Y.-S. Kwak, U. Lengweiler, M. J.

Lucero, K. N. Houk, *Tetrahedron*, **54** (1998), 7045-7056.

Dados analíticos para o composto **BA3**: MS *m/e*: 262,1, 264,1 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 3,98 (s, 2H), 4,11 (d, 4H), 5,78 (d, 1H).

Método BB



Método BB, Passo 1

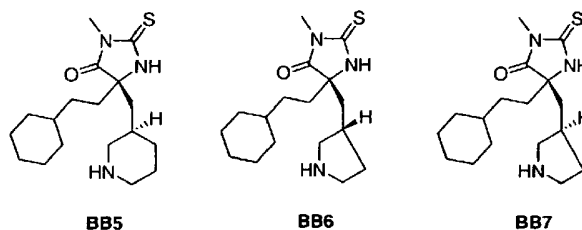
O composto **BB1** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) foi convertido a **BB2** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) e **BB3** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$), os quais foram separados via uma coluna de gel de sílica eluída com EtOAc em hexano (0-15%).

Método BB, Passo 2

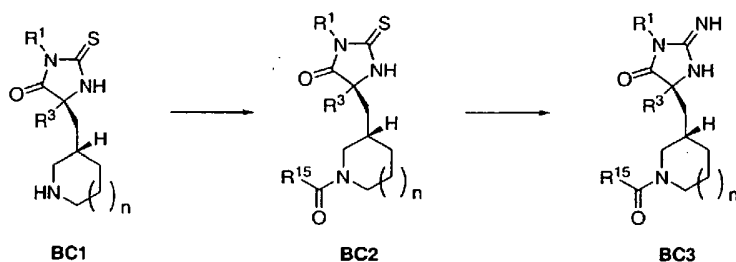
O composto **BB4** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) foi gerado a partir de **BB2** ($n=1$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexil-}$

-etilo) usando TFA 20% em DCM.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:



Método BC



Método BC, Passo 1

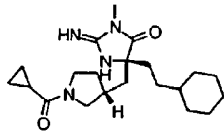
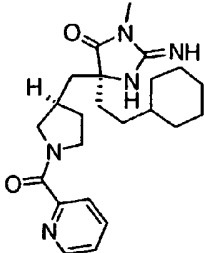
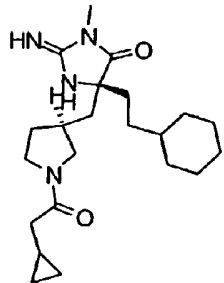
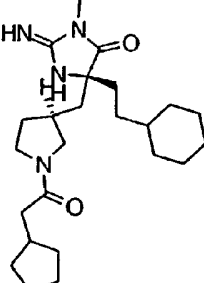
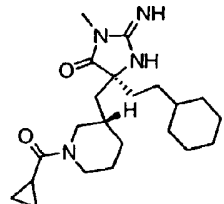
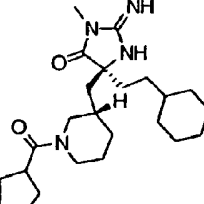
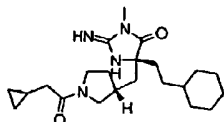
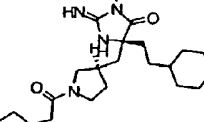
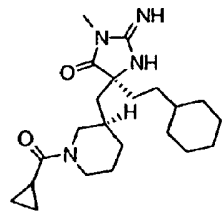
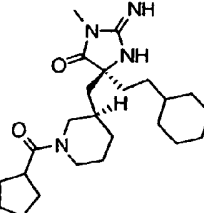
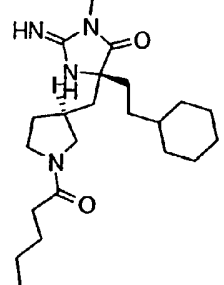
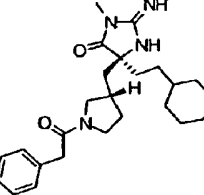
O composto **BC2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=\text{m-piridilo}$) foi obtido a partir de **BC1** ($n=1$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) usando o Método L Passo 2.

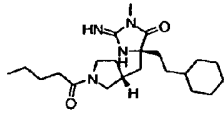
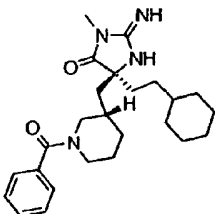
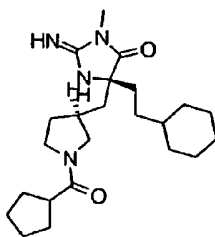
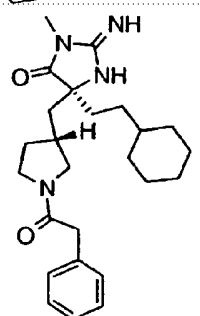
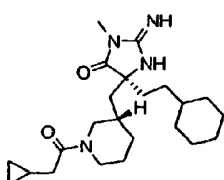
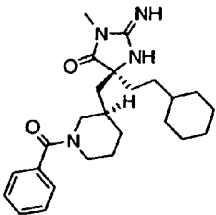
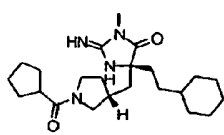
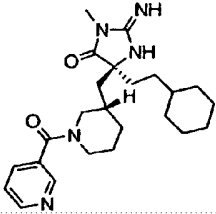
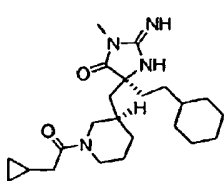
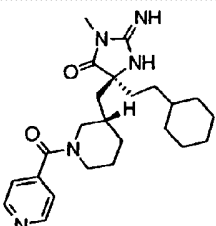
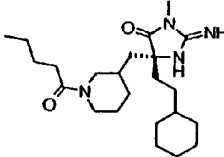
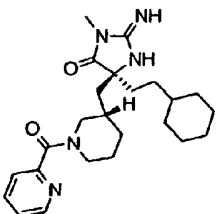
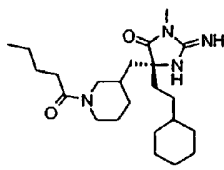
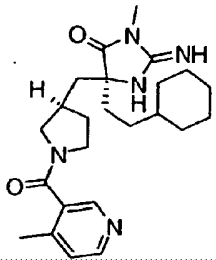
Método BC, Passo 2

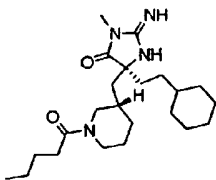
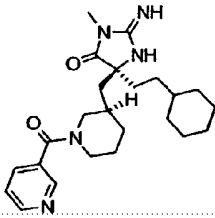
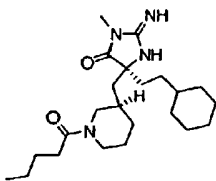
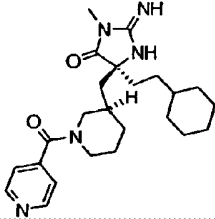
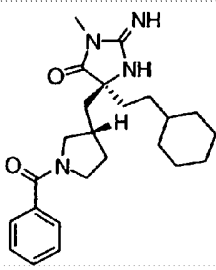
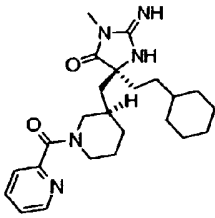
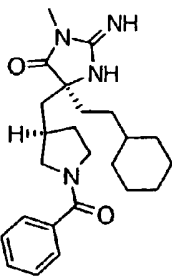
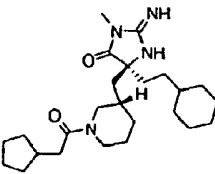
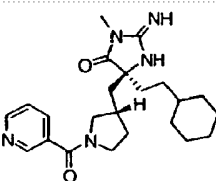
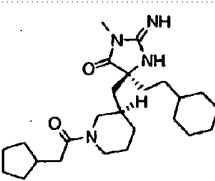
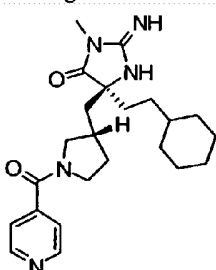
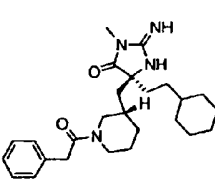
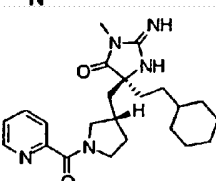
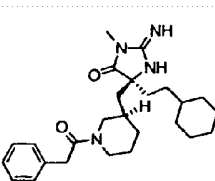
O composto **BC3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=\text{m-piridilo}$) foi obtido a partir de **BC2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=\text{m-piridilo}$) usando o Método L Passo 3.

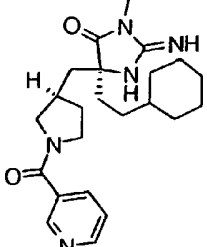
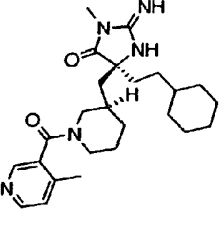
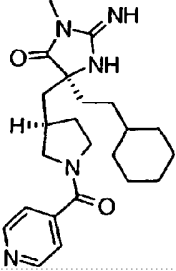
Os seguintes compostos foram sintetizados usando

um método semelhante:

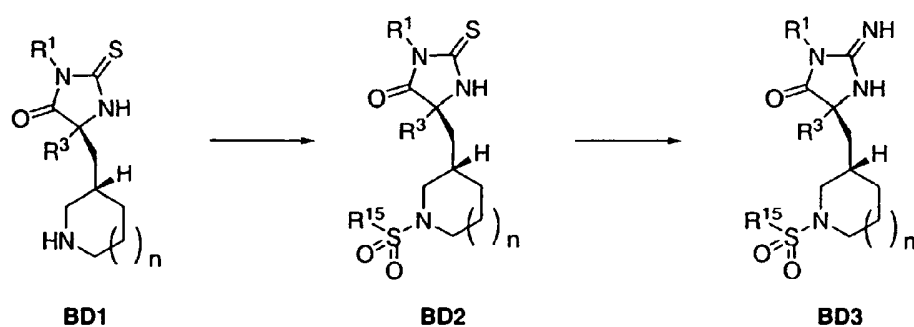
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
552		374	375	574		411	412
553		388	389	575		416	417
554		388	389	576		416	417
555		388	389	577		416	417
556		388	389	578		416	417
557		390	391	579		424	425

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
558		390	391	580		424	425
559		402	403	581		424	425
560		402	403	582		424	425
561		402	403	583		425	426
562		402	403	584		425	426
563		404	405	585		425	426
564		404	405	586		425	426

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
565		404	405	587		425	426
566		404	405	588		425	426
567		410	411	589		425	426
568		410	411	590		430	431
569		411	412	591		430	431
570		411	412	592		438	439
571		411	412	593		438	439

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
572		411	412	594		439	440
573		411	412				

Método BD



Método BD, Passo 1

O composto **BD2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=\text{Ph}$) foi obtido a partir de **BD1** ($n=1$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) usando o Método N, Passo 1.

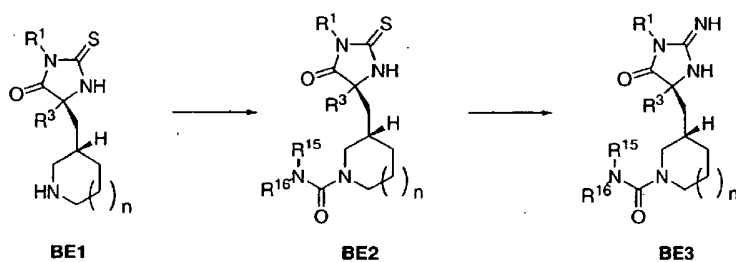
Método BD, Passo 2

O Composto **BD3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=\text{Ph}$) foi obtido a partir de **BD2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$ e $R^{15}=m\text{-piridilo}$) usando o Método N, Passo 2.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

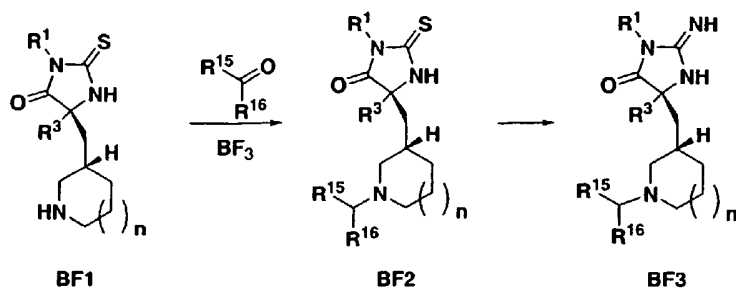
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
595		440	441	596		460	461

Método BE



Um método semelhante ao Método M foi adaptado para estas transformações. Os seguintes compostos foram sintetizados métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
597		405	406	598		439	440

Método BF**Método BF, Passo 1**

Foi usado um método semelhante ao Método T, Passo 1, para a síntese de **BF2** ($n = 1$, $\text{R}^1 = \text{Me}$ e $\text{R}^3 = \text{fenetilo}$, $\text{R}^{15} = \text{H}$ e $\text{R}^{16} = n\text{-propilo}$).

Método BF, Passo 2

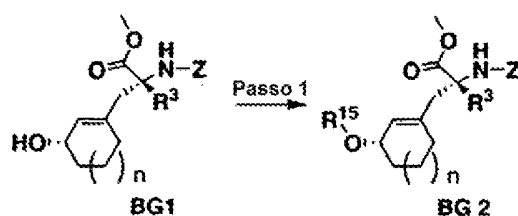
Um método semelhante ao método L Passo 3 foi adaptado para esta transformação.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
599		376	377	604		397	398

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
600		390	391	605		397	398
601		390	391	606		397	398
602		390	391	607		411	412
603		397	398				

Método BG

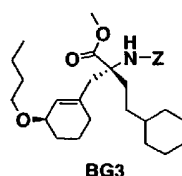


Método BG

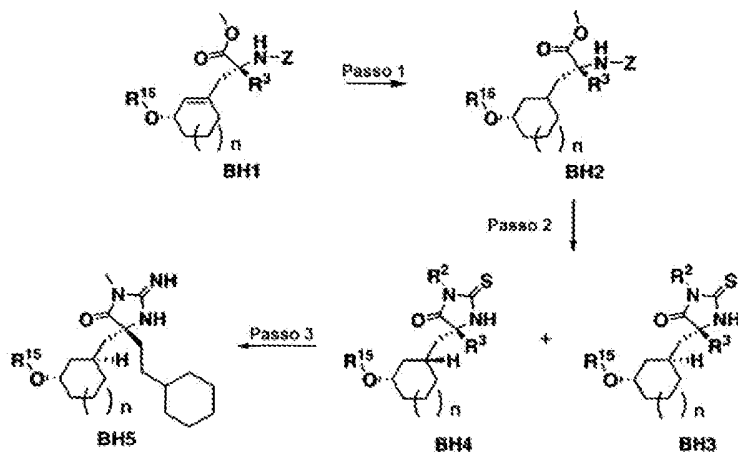
A uma solução de **BG1** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo) (0,136 g, 0,31 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionada 2,6-lutidina,

AgOTf e iodeto de butilo. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 96 horas. A reação foi filtrada através de uma almofada de Celite e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica (EtOAc/hexanos 0-100%) para fornecer **BG2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^{15} =n-butilo) (0,124 g, 0,25 mmol, 80% de rendimento). MS m/e : 426,1 (M-OBu).

O seguinte composto foi preparado usando um método semelhante:



Método BH



Método BH, Passo 1

O Composto **BH1** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} =n-butilo) (0,060 g, 0,12 mmol) e Pd(OH)₂ 5%/C (0,040 g) em EtOAc (1 mL)/MeOH (0,2 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ durante 20 horas à temperatura ambiente. A reação foi

filtrada através de uma almofada de Celite e a solução foi concentrada. A mistura de produto cru **BH2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) foi levada para o passo seguinte sem purificação.

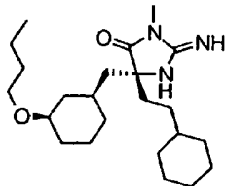
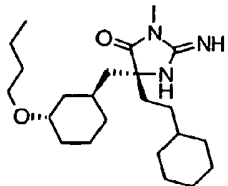
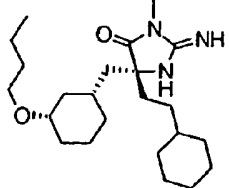
Método BH, Passo 2

Uma solução de **BH2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) foi convertida a uma mistura de produtos de **BH4** e **BH3** usando um método semelhante ao Método C Passo 1. A mistura foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica usando EtOAc/hexanos para produzir **BH4** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) (0,032 g, 0,078 mmol, rendimento de 56%) e **BH3** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) (0,008 g, 0,020 mmol, 14% de rendimento). Para **BH4** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo), MS m/e : 409,1 M+H). Para **BH3** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo), MS m/e : 409,1 M+H).

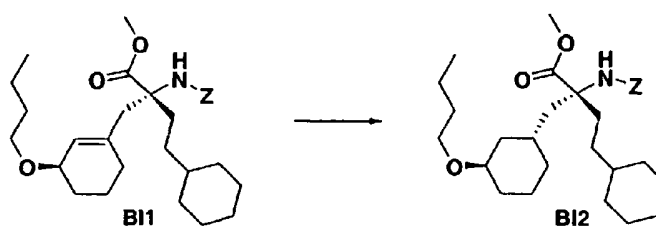
Método BH, Passo 3

O Composto **BH4** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) (0,032 g, 0,078 mmol) foi convertido a **BH5** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclo-hexiletilo e R^{15} = n -butilo) (0,016 g, 0,043 mmol, rendimento de 57%) usando um método semelhante ao Método A, Passo 3. MS m/e : 392,1 (M+H).

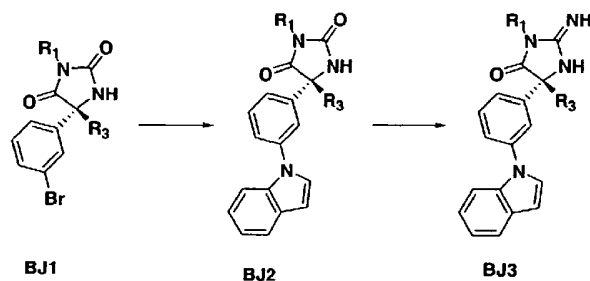
O composto que se segue foi gerado usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
608		391	392	610		391	392
609		391	392				

Método BI



Uma solução de **BI1** (0,020 g, 0,040 mmol) em DCM (1 mL) foi desgaseada usando (4x) o método de congelação/-bomba/descongelação. No fim do quarto ciclo foi adicionado catalisador de Crabtree e o sistema foi evacuado. Enquanto descongelou, o sistema foi carregado com gás hidrogénio e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas sob uma atmosfera de H₂. A reação foi concentrada e o óleo castanho foi purificado por HPLC de inversão de fases para fornecer **BI2** (0,011 g, 0,022 mmol, 55% de rendimento). MS m/e : 368,2 (M+H).

Método BJ**Método BJ, Passo 1**

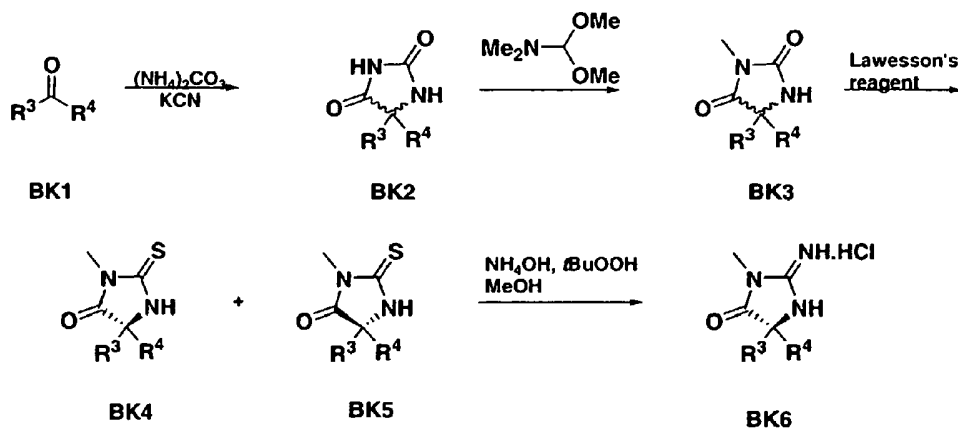
Uma mistura de 2 mL de solução de dioxano **BJ1** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$) (140 mg, 0,5 mmol) gerado usando o Método BK Passos 1 e 2, indole (1,2 eq), *t*-butóxido de potássio (1,4 eq), $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ (0,02 eq) e 2-di-*t*-butilfosfinobifenilo (0,04 eq) num tubo selado foi irradiada num forno de micro-ondas a 120 °C durante 10 min e a mistura foi separada através de uma coluna de gel de sílica para dar **BJ2** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$) (0,73 mg).

Método BJ, Passo 2

BJ2 ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$) foi convertido a **BJ3** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$) utilizando o Método BK, Passos 3 e 4. Massa obs. para **BJ3** ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$): 319,2.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
614		318	319

Método BK



Método BK, Passo 1

A hidantoína **BK2** ($R^3=N$ -benzil-3-piperidilo, $R^4=n$ -Bu) foi preparada de acordo com o Método D, Passo 1, a partir da cetona correspondente **BK1** ($R^3=N$ -benzil-3-piperidilo, $R^4=n$ -Bu). Dados analíticos para **BK2** ($R^3=N$ -benzil-3-piperidilo, $R^4=n$ -Bu): $(M+H)=330,1$.

Método BK, Passo 2

A uma suspensão da hidantoína **BK2** ($R^3=N$ -benzil-3-piperidilo, $R^4=n$ -Bu) (138 mg, 0,419 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado acetal dimetílico da dimetilformamida (0,11 mL, 0,84 mmol). A mistura resultante foi aquecida num banho de óleo a 100 °C durante 16 horas e depois arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. Este resíduo cru foi purificado por cromatografia em coluna (MeOH/DCM) para dar o produto **BK3** ($R^3=N$ -benzil-3-piperidilo, $R^4=n$ -Bu) (140 mg, 0,408 mmol, 97%), $(M+H)=344,1$.

Método BK, Passo 3

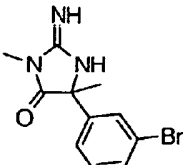
A uma solução duma porção de **BK3** (R^3 =N-benzil-3-piperidilo, R^4 =*n*-Bu) (70 mg, 0,20 mmol) em tolueno (1 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (107 mg, 0,26 mmol). A mistura resultante foi colocada num banho de óleo a 60 °C durante 16 horas e depois a 100 °C durante 24 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reação foi extinta pela adição de várias gotas de HCl 1 N e, em seguida, foi diluída com EtOAc e KOH 1 N. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2X). As porções orgânicas foram combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. Este resíduo cru foi purificado por TLC preparativa (sílica 1000 μ m, EtOAc 15%/DCM) para dar dois diastereómeros separados **BK4** (R^3 =N-benzil-3-piperidilo, R^4 =*n*-Bu) (24 mg, 0,067 mmol, 33%, MS: (M+H)=360,2) e **BK5** (R^3 =N-benzil-*m*-piperidilo, R^4 =*n*-Bu) (22 mg, 0,062 mmol, 31%, MS: (M+H)=360,2).

Método BK, Passo 4

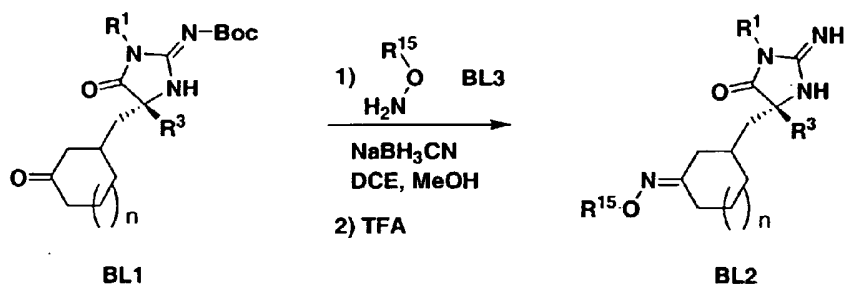
O diastereómero **BK5** (R^3 =N-benzil-3-piperidilo, R^4 =*n*-Bu) foi tratado com NH_4OH (2 mL) e hidroperóxido de *t*-butilo (aquoso, 70%, 2 mL) em MeOH (4 mL) durante 24 h. Após concentração, a amostra em cru foi purificada por TLC preparativa (sílica 1000 mm, NH_3 7 N/MeOH 7,5% em DCM). A amostra resultante foi dissolvida em DCM (1 mL), tratada com HCl 4 N em dioxano durante 5 min e, finalmente, concentrada para dar produtos diastereoméricos **BK7** (R^3 =N-benzil-3-piperidilo, R^4 =*n*-Bu) (12 mg, 0,029 mmol, 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD δ 7,60 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 4,39 (ABq, $J_{\text{AB}}=12,8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=42,1$ Hz, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,39 (br d, $J=13,6$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,68 (br d, $J=12,4$ Hz, 1H), 1,50 (dq, $J_{\text{d}}=3,6$ Hz, $J_{\text{q}}=12,8$ Hz, 1H), 1,36-1,22 (m, 4H), 1,03 (m, 1H), 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LCMS: t_{R} (duplamente protonado) = 0,52 min, (isoladamente protonado) = 2,79 min; (M+H) para ambos os picos=343,2.

O seguinte composto foi sintetizado usando métodos semelhantes:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
615		281	282

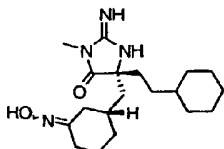
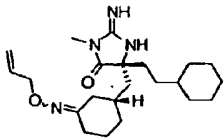
Método BL



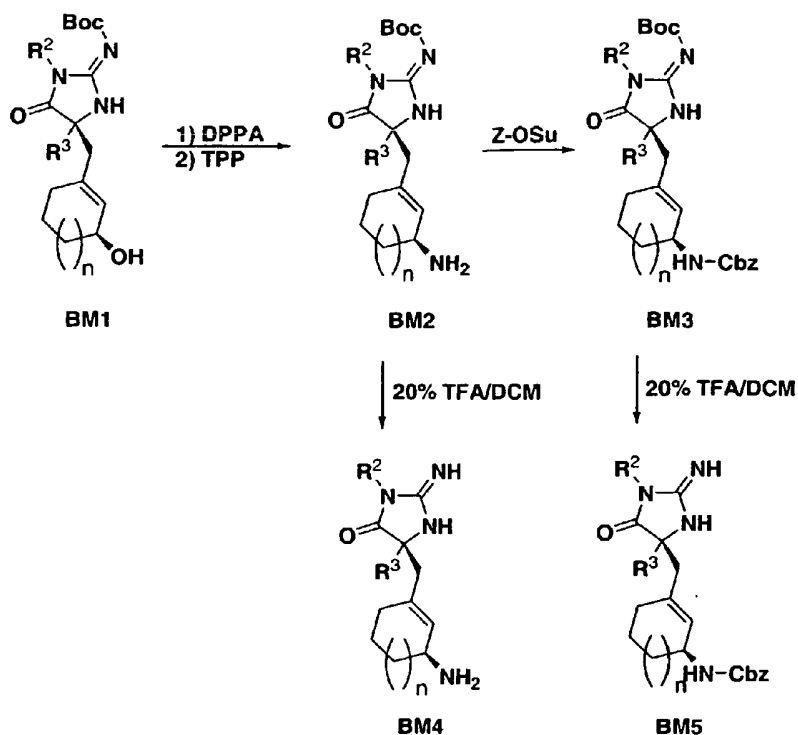
A uma solução metanólica de 2 mL de **BL1** ($n=1$, $\text{R}^3=\text{ciclo-hexiletilo}$, $\text{R}^1=\text{Me}$) (10 mg) foi adicionado **BL3** (sal de HCl, $\text{R}^{15}=\text{H}$, 2 eq) e NaOAc (2 eq) e a mistura foi aquecida a 60 °C durante 16 h. Após remoção do solvente, o

resíduo foi tratado com TFA 20% em DCM durante 30 min antes do solvente ser evaporado e o resíduo purificado utilizando uma HPLC de inversão de fases para dar **BL2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^1 =Me e R^{15} =H).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando métodos semelhantes.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
616		348	349	617		388	389

Método BM



Método BM, Passo 1

A uma solução em tolueno (3 mL) de **BM1** ($n=1$,

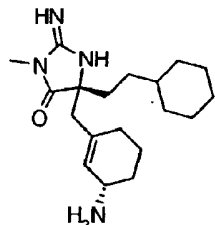
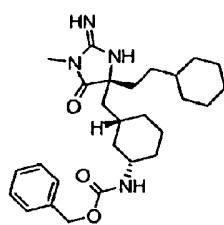
R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) (0,050 mg) foram adicionados 1,5 eq de difenilfosforilazida e 1,5 eq de DBU e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HOAc aq° 1% antes da camada orgânica ser seca e o solvente evaporado. O resíduo foi cromatografado usando EtOAc/hex para dar um produto que foi tratado com trifenilfosfina (2 eq) em THF (1% de água) durante a noite para dar **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me), após purificação em inversão de fases.

Método BM Passo 2

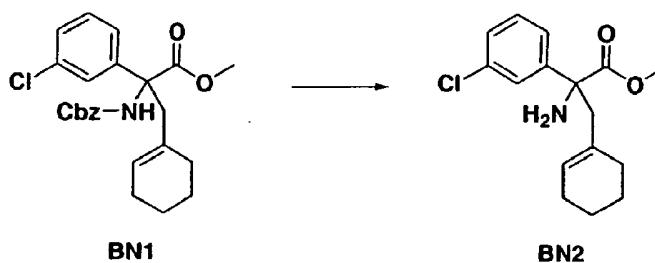
A uma solução em DCM de **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) foi adicionado 1 eq de benziloxicarbonil-OSu e a reação foi agitada durante a noite antes do solvente ser evaporado e o resíduo cromatografado para dar **BM3** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me).

O Composto **BM4** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) e **BM5** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) foram gerados a partir de **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) e **BM3** ($n=1$, R^3 =ciclo-hexiletilo, R^2 =Me) através de desproteção de Boc.

Os seguintes compostos foram sintetizados usando um método semelhante:

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
618		332	333	619		468	469

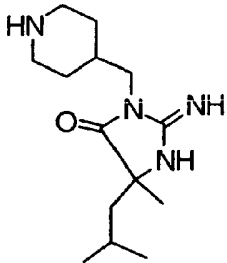
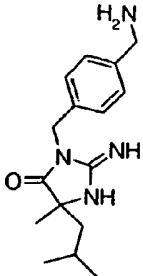
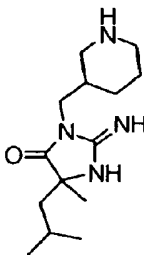
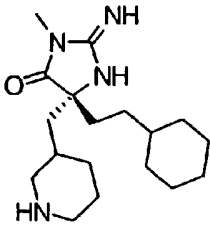
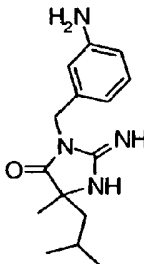
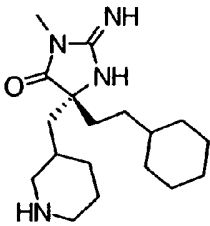
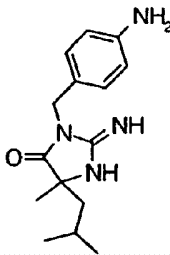
Método BN



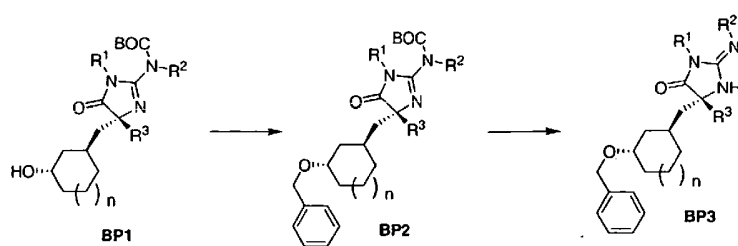
Uma mistura de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg), trietilamina (17 μL), trietilsilano (11 μL) e **BN1** (20 mg) em DCM foi hidrogenada a 1 atm à temperatura ambiente durante 1,5 h antes da reação foi filtrada através de uma almofada de Celite para dar **BN2** após a remoção do solvente.

Método BO

Os seguintes compostos foram gerados por meio de desproteção por Boc do material de partida correspondente utilizando TFA 50% em DCM, temperatura ambiente 30 min.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
620		266	267	624		288	289
621		266	267	625		320	321
622		274	275	626		320	321
623		274	275				

Método BP

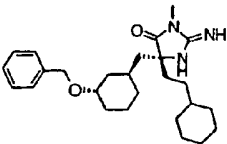


Método BP, Passo 1

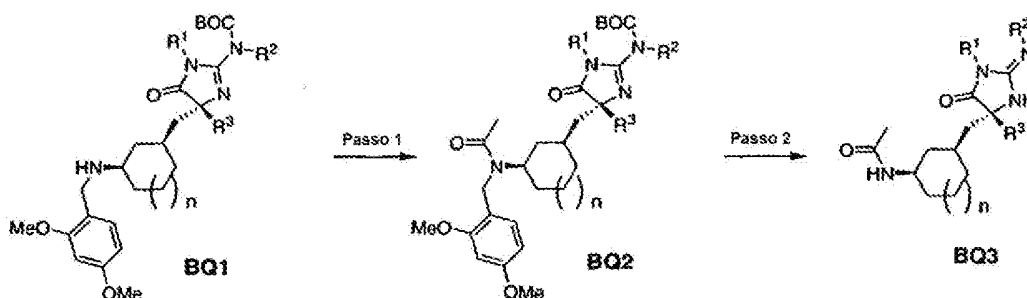
A uma solução de **BP1** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,012 g, 0,028 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 mL) foram adicionados 2,6-lutidina (0,010 mL, 0,086 mmol), AgOTf (0,024 g, 0,093 mmol) e brometo de benzilo (0,010 mL, 0,084 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O sólido foi filtrado e, após concentração, o resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases para se obter **BP2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,010 g, 0,019 mmol). MS m/e : 526,1 ($M+H$).

Método BP, Passo 2

BP3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) foi preparado a partir de **BP2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$), utilizando TFA 30%/DCM. MS m/e : 426,1 ($M+H$).

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
627		425	426

Método BQ



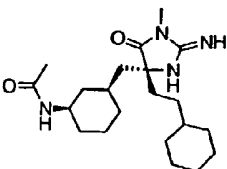
Método BQ Passo 1

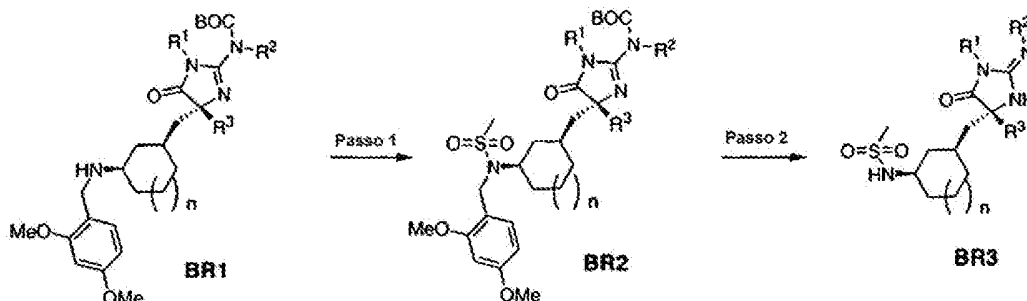
BQ1 foi preparado de acordo com o Método AZ.

A uma solução de **BQ1** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,004 g, 0,007 mmol) em CH_2Cl_2 (0,3 mL) foram adicionados DIEA (0,007 mL, 0,040 mmol), ácido acético (0,001 mL, 0,017 mmol), HOBt (0,003 g, 0,019 mmol) e EDCI (0,003 g, 0,016 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi concentrada e purificada por HPLC de inversão de fases para fornecer **BQ2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,003 g, 0,005 mmol). MS m/e : 627,1 (M+H).

Método BQ Passo 2

BQ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,003 g, 0,005 mmol) foi tratado com TFA 20%/CH₂Cl₂ (1 mL) na presença de resina de PS-tiofenol (0,030 g, 1,42 mmol/g) durante 3 horas. A solução foi filtrada e concentrada para produzir **BQ3** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,002 g, 0,005 mmol). MS m/e : 377,2 (M+H).

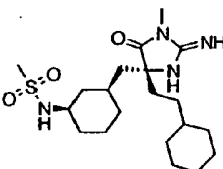
N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
628		376	377

Método BR**Método BR, Passo 1**

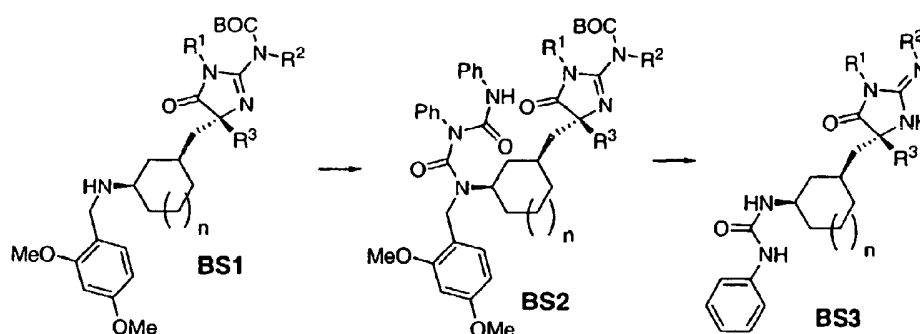
A uma solução de **BR1** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) (0,004 g, 0,007 mmol) em piridina (0,2 mL) foi adicionada DMAP (alguns cristais) e cloreto de metil-sulfonilo (3 gotas). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 6 dias. A reação foi extinta com água e diluída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi removida e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). Após concentração, o resíduo castanho foi purificado por HPLC de inversão de fases para se obter **BR2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) (0,003 g, 0,004 mmol). MS m/e : 663,2 (M+H).

Método BR, Passo 2

BR3 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$) foi preparado a partir de **BR2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{ciclo-hexiletilo}$), seguindo um procedimento semelhante ao **Método BQ Passo 2**. MS m/e : 413,1 (M+H).

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
629		412	413

Método BS



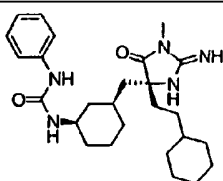
Método BS Passo 1

A uma solução de **BS1** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,003 g, 0,006 mmol) em CH_2Cl_2 (0,3 mL) foi adicionado isocianato de fenilo (2 gotas). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi concentrada e purificada por HPLC de inversão de fases para proporcionar **BS2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,002 g, 0,002 mmol). MS m/e : 823,5 ($M+H$).

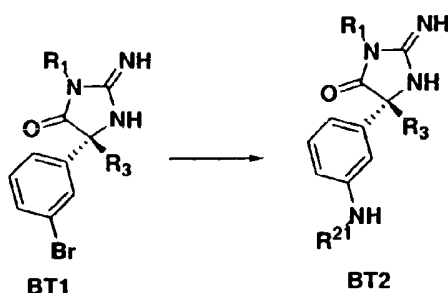
Método BS Passo 2

O Composto **BS2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) foi sujeito às mesmas condições do Método BQ Passo 2. A mistura crua preparada acima foi tratada com LiOH (0,006 g, 0,25 mmol) em MeOH (0,3 mL) durante 2 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por

HPLC de inversão de fases para fornecer **BS3** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (0,0012 g, 0,002 mmol). MS m/e : 454,1 (M+H).

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
630		453	454

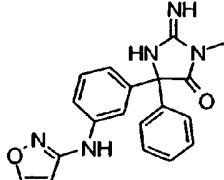
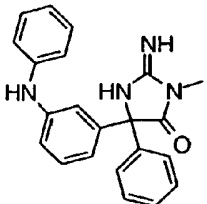
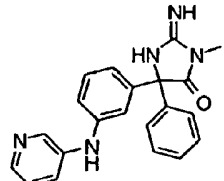
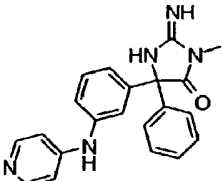
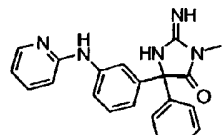
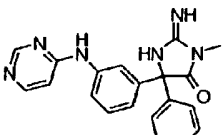
Método BT



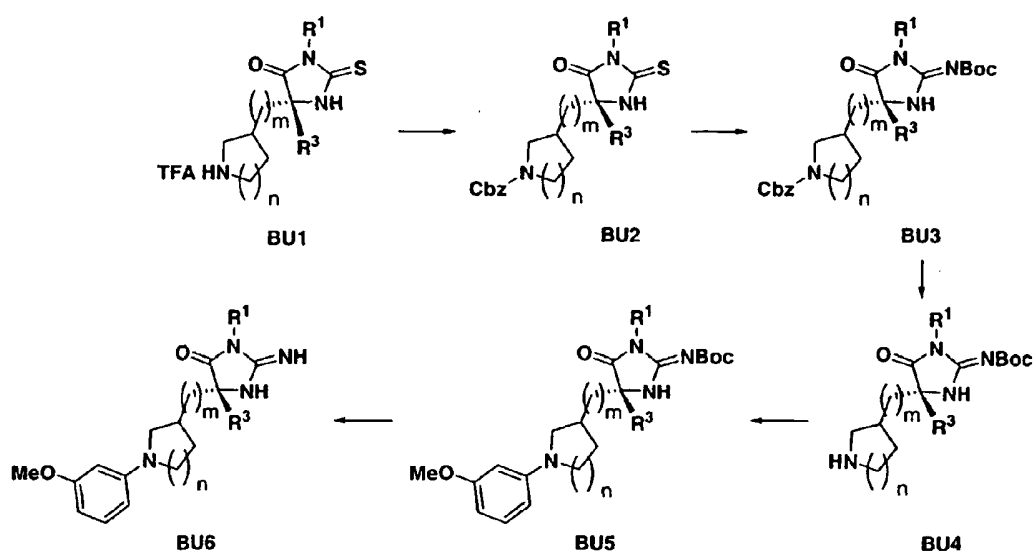
Método BT:

A um balão de fundo redondo foram adicionados o composto **BT1** ($R^1=Me$, $R^3=Me$) (100 mg, 0,29 mmol), tolueno anidro (2 mL), 3-aminopiridina (55 mg, 0,58 mmol) e 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (17 mg, 0,058). A solução foi em seguida desgaseada por N_2 durante 2 minutos antes de serem adicionados NaO-*t*-Bu (61 mg, 0,638 mmol) e $Pd_2(Dba)_3$ (27 mg, 0,029 mmol). A reação foi agitada a 80 °C durante 22 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reação foi vertida para água fria e extraída por CH_2Cl_2 . A camada orgânica combinada foi em seguida seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o resíduo concentrado foi separado por TLC

(CH₃OH:CH₂Cl₂ 1:10) e HPLC de inversão de fases (acetonitrilo 10%-100% em água/ácido fórmico 0,1%), para produzir o composto desejado **BT2** (R¹=Me, R³=Me e R²¹=*m*-piridilo) como um sal formato (23,6 mg, sólido branco, 20%). ¹HNMR (CDCl₃) δ 7,50-6,90 (m, 13H), 3,14 (s, 3H). MS *m/e* 358 (M+H).

N°	Estrutura	MM	<i>m/e</i> Obs.	N°	Estrutura	MM	<i>m/e</i> Obs.
631		347	348	632		156	357
633		357	358	635		357	358
634		357	358	636		358	359

Método BU



Método BU, Passo 1

A um balão de fundo redondo contendo **BU1** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo\text{-}hexiletilo$) (99 mg, 0,307 mmol) sal do ácido trifluoroacético do derivado de pirrolidina em 5 mL de DCM foi adicionada trietilamina (86 μ L, 0,614 mmol) seguido pela adição de N-(benziloxicarboniloxi)succinimida (76 mg, 0,307 mmol). Agita-se à temperatura ambiente durante 18 h. Dilui-se a mistura com DCM e extrai-se com uma solução saturada de $NaHCO_3$, em seguida água. Recolher a camada orgânica e secar sobre Na_2SO_4 , filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia sobre gel de sílica (eluindo com EtOAc 0 a 60%/hexanos) para produzir **BU2** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo\text{-}hexiletilo$) (130 mg, 0,284 mmol, 93% de rendimento). MS m/e : 458,1 (M+H).

Método BU, Passo 2

A uma solução de **BU2** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo\text{-}hexiletilo$) (130 mg) em 1 mL de metanol num frasco de reação foram adicionados 0,5 mL de uma solução de *t*-BuOOH 70% em água e 0,5 mL de NH_4OH . Vedar o frasco e agitar à temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. A mistura foi diluída com 1 mL de MeOH e uma mistura de 30 mg de $NaHCO_3$ e Boc_2O (87 mg, 0,398 mmol) foi adicionada. A mistura de solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h antes de ser concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando EtOAc/hexanos para originar **BU3** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo\text{-}hexiletilo$) (90 mg, 0,167 mmol,

58% de rendimento). MS m/e : 541,1, 441,1 (M+H).

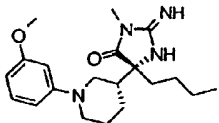
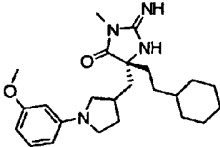
Método BU, Passo 3

Uma solução de **BU3** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (90 mg, 0,167 mmol) em 5 mL de MeOH foi hidrogenada usando 100 mg de $Pd(OH)_2-C$ (20% m/m) a 1 atm durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e a almofada foi lavada com MeOH. A concentração das porções orgânicas recolhidas em vácuo produziu **BU4** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (47 mg, 0,116 mmol, 70% de rendimento). MS m/e : 407,1 (M+H).

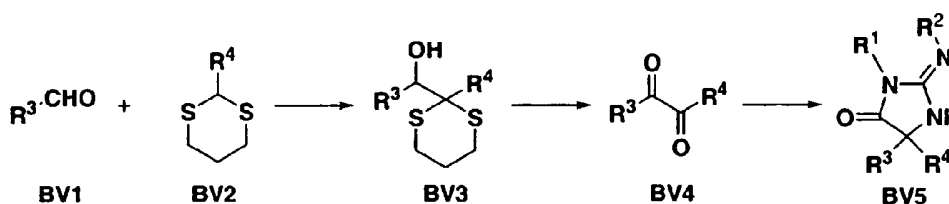
Método BU, Passo 4

A um frasco contendo 10 mg de pó de crivos moleculares 4 Å foi adicionado ácido 3-metoxifenil-borônico (60 mg, 0,395 mmol), em seguida 3 mL de MeOH anidro. A esta mistura foi adicionada piridina (100 mL, 0,650 mmol), $Cu(OAc)_2$ (7 mg, 0,038 mmol) e **BU4** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo-hexiletilo$) (7,83 mg, 0,019 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 96 h antes de ser extinta com 0,25 mL de solução de amoníaco 7 N em metanol. A mistura de reação foi extraída com água e DCM e as camadas orgânicas foram secas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via HPLC de inversão de fases para dar um produto que foi tratado com 5 mL de 40% de TFA em DCM durante 5 h. Após remoção dos voláteis, o resíduo foi purificado usando um sistema de HPLC de inversão de fases

para fornecer **BU5** ($m=1$, $n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclo-hexiletilo$ e $R^{21}=m-MeOPh$) na forma de sal de ácido fórmico (0,7 mg, 0,0015 mmol, rendimento de 30,1%). MS m/e : 413,1 ($M+H$).

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
637		258	359	638		412	413

Método BV



Método BV Passo 1

O método foi adaptado a partir de um procedimento da literatura (Page *et al.*, *Tetrahedron*, **35** (1992) 7265-7274).

Uma solução em hexano de *n*-BuLi (4,4 mL, 11 mmol) foi adicionada a uma solução de -78 °C de **BV2** ($R^4=$ fenilo) (2,0 g, 10 mmol) em THF (47 mL). Após 60 minutos a -78 °C, uma solução de **BV1** ($R^3=3$ -bromo-4-fluorofenilo) (2,24 g, 11 mmol) foi adicionada e a reação foi aquecida lentamente até à temperatura ambiente ao longo de 18 h. A mistura de reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amónio e extraída com CH_2Cl_2 (2x), seca sobre $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O óleo resultante foi submetido a

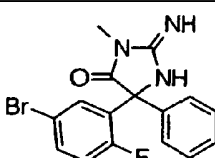
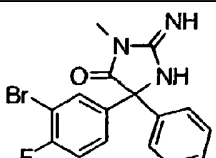
cromatografia sobre gel de sílica usando EtOAc 4-10%/hexanos para dar um sólido branco **BX3** (R^3 =3-bromo-4-fluorofenilo e R^4 =fenilo) (1,69 g, 4,23 mmol, 42%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,61 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,15 (bs, 1H), 2,57-2,73 (m, 4H), 1,89 (m, 2H).

Método BV Passo 2

Uma solução de **BV3** (R^3 =3-bromo-4-fluorofenilo e R^4 =fenilo) (1,69 g, 4,23 mmol) em acetona (40 mL) foi adicionada lentamente através de um funil de adição a uma solução a 0 °C de N-bromossuccinimida (NBS, 11,3 g, 63,3 mmol) em acetona (200 mL) e água (7,5 mL). A mistura foi lentamente aquecida até à temperatura ambiente e extinta após 60 minutos com Na_2SO_3 aquoso 10%. Após diluição com CH_2Cl_2 , as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2x), água salgada (1x) e seca sobre MgSO_4 . A concentração sob vácuo produziu um óleo que foi sujeito a cromatografia sobre gel de sílica usando EtOAc 5%/hexanos para dar um sólido **BV4** (R^3 =3-bromo-4-fluorofenilo e R^4 =fenilo) (690 mg, 2,24 mmol, 53%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19 (m, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (m, 1H).

Método BX Passo 3

BV5 (R^3 =3-bromo-4-fluorofenilo e R^4 =fenilo e R^1 =Me e R^2 =H) foi preparado a partir de **BV4** (R^3 =3-bromo-4-fluorofenilo e R^4 =fenilo) usando o Método AS, Passo 4.

N°	Estrutura	MM	m/e Obs.	N°	Estrutura	MM	m/e Obs.
639		261	362	640		261	NA

Ensaio FRET de Catepsina D Humana

Este ensaio pode ser realizado em qualquer formato contínuo ou de finalização. A catepsina D é uma protease aspártica que possui homologia do sítio ativo ainda significativa de baixa sequência primária com a protease aspártica humana BACE1. BACE1 é um alvo de redução de amiloide na doença de Alzheimer. Ratinhos nocaute de catepsina D morrem dentro de semanas após o nascimento devido a vários defeitos GI, imunológicos e do SNC.

O substrato utilizado abaixo foi descrito (Y. Yasuda *et al.*, *J. Biochem.*, **125** (1999) 1137). O substrato e a enzima estão comercialmente disponíveis. Uma Km de 4 μ M foi determinada no nosso laboratório para o substrato abaixo sob as condições de ensaio descritas e é consistente com Yasuda *et al.*.

O ensaio é executado num volume final de 30 μ L usando uma placa preta Nunc de 384 cavidades. 8 concentrações de composto são pré-incubadas com a enzima durante 30 min a 37 °C, seguido pela adição de substrato com a incubação continuada a 37 °C durante 45 min. A taxa

de aumento na fluorescência é linear durante mais de 1 h, e é medida no final do período de incubação utilizando um leitor de placas da estação Molecular Devices FLEX. K_i s são interpoladas a partir das CI_{50} s, utilizando um valor K_m de 4 μ M e a concentração de substrato de 2,5 μ M.

Reagentes

Acetato de Na pH 5

Brij-35 1% a partir de stock a 10% (Calbiochem)

DMSO

Catepsina D de fígado humano purificada (>95%) (Athens Research & Technology N° Cat 16-12-030104)

Substrato de péptido ($K_m=4\mu$ M) Bachem N° Cat H-2455

A pepstatina é usada como um inibidor de controlo ($K_i\sim 0,5$ nM) e está disponível em Sigma

Placas pretas de 384 cavidades Nunc

Condições do Tampão de Ensaio Final

Acetato de Na 100 mM pH 5,0

Brij-35 0,02%

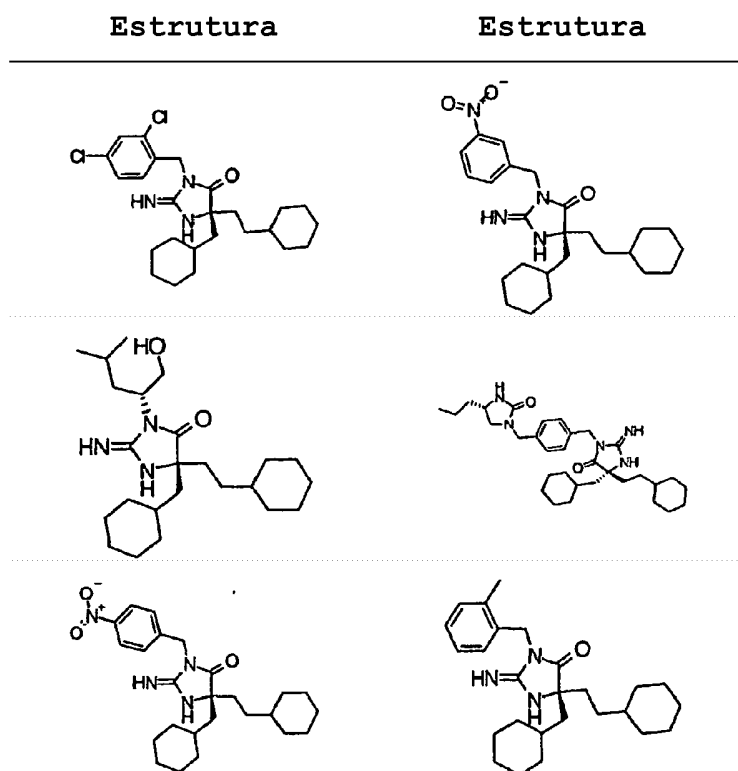
DMSO 1%

O composto é diluído até uma concentração final de 3x em tampão de ensaio contendo DMSO 3%. 10 μ L do composto são adicionados a 10 μ L de enzima 2,25 nM (3x) diluída em tampão de ensaio sem DMSO, brevemente misturada, centrifugada e incubada a 37 °C durante 30 min. É preparado 3x substrato (7,5 μ M) em tampão de ensaio 1x sem

DMSO. 10 μ L de substrato são adicionados a cada cavidade, misturados e centrifugados brevemente para iniciar a reação. As placas de ensaio são incubados a 37 °C durante 45 min e lidas num leitor de placas de fluorescência compatível 384 usando Ex 328 nm e Em 393 nm.

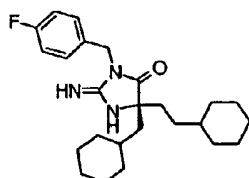
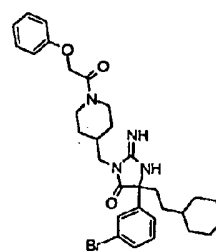
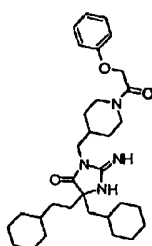
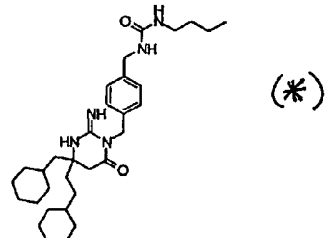
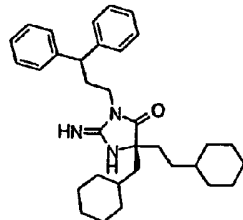
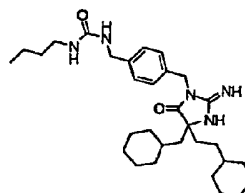
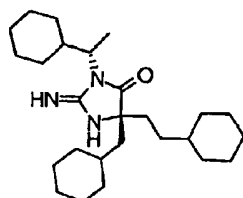
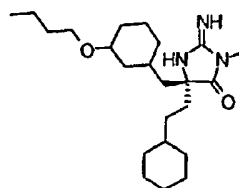
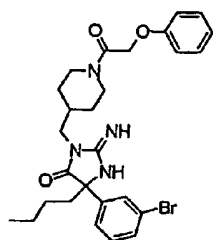
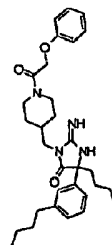
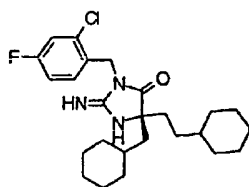
Os compostos da presente revelação exibiram dados de K_i de hCathD no intervalo desde cerca de 0,1 até cerca de 500 nM, preferivelmente cerca de 0,1 a cerca de 100 nM, mais preferivelmente cerca de 0,1 a cerca de 75 nM.

Seguem-se exemplos de compostos que exibem dados de K_i de hCathD inferiores a 75 nM. O composto marcado com um asterisco (*) é um composto da presente invenção; os restantes compostos são compostos de referência.

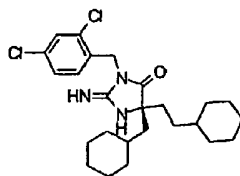


Estrutura

Estrutura



O seguinte composto de referência



tem um valor K_i de hCath de 0,45 nM.

Clonagem de BACE-1. Expressão e Purificação da Proteína

Uma forma solúvel predita de BACE1 humana (sBACE1, correspondendo aos aminoácidos 1-454) foi gerada a partir de cDNA de BACE1 de comprimento completo (cDNA de BACE1 humana de comprimento completo no construto pCDNA4/mycHisA; Universidade de Toronto) por PCR usando o advantage-GC cDNA PCR kit (Clontech, Palo Alto, CA). Um fragmento HindIII/PmeI de pCDNA4-sBACE1 myc/His foi embotado na extremidade usando Klenow e subclonado no sítio StuI de pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Um bacmid recombinante sBACE1mycHis foi gerado por transposição em células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, o construto bacmid sBACE1 mycHis foi transfetado em células Sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) a fim de gerar baculovírus recombinante. As células Sf9 foram cultivadas em meio SF 900-II (Invitrogen) suplementado com FBS inativado pelo calor a 3% e solução de penicilina/estreptomicina 0,5X (Invitrogen). Cinco mililitros de vírus sBACEmyc/His purificado em placa de titulação alta foram utilizados para infectar 1 L de células Sf9 de crescimento logarítmico durante 72 horas. As células intactas foram peletizadas por centrifugação a 3000xg durante 15 minutos. O sobrenadante, contendo sBACE1 segregada, foi recolhido e

diluído a 50% v/v com HEPES 100 mM, pH 8,0. O meio diluído foi carregado numa coluna Q-Sepharose. A coluna Q-Sepharose foi lavada com tampão A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

As proteínas foram eluídas da coluna Q-Sepharose com tampão B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Os picos de proteína da coluna de Q-Sepharose foram combinados e carregados numa coluna de agarose Ni-NTA. A coluna de Ni-NTA foi em seguida lavada com tampão C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). As proteínas ligadas foram em seguida eluídas com tampão D (tampão C + imidazole 250 mM). As frações proteicas de pico, conforme determinadas pelo ensaio de Bradford (Biorad, CA), foram concentradas usando um concentrador Centricon 30 (Millipore). A pureza de sBACE1 foi estimada em ~90%, conforme avaliado por SDS-PAGE e coloração com Azul de Commassie. Sequenciação do terminal N indicou que mais de 90% da sBACE1 purificada continha o pró-domínio; portanto esta proteína é referida como sproBACE1.

Ensaio de Hidrólise de Péptidos

O inibidor, substrato de APPsw rotulado com EuK-biotina 25 nM (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; CIS-Bio Internacional, França), péptido de APPsw não marcado 5 µM (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sproBACE1 7 nM, PIPES 20 mM de pH 5,0, Brij-35 0,1% (grau de proteína, Calbiochem, San Diego, CA) e glicerol

10% foram pré-incubados durante 30 min a 30 °C. As reações foram iniciadas pela adição de substrato numa alíquota de 5 µL resultando num volume total de 25 µL. Depois de 3 horas a 30 °C, as reações foram terminadas por adição de um volume igual de 2x tampão de paragem contendo Tris 50 mM-HCl pH 8,0, KF 0,5 M, Brij-35 0,001%, SA-XL665 20 µg/mL (proteína alofococianina de ligação cruzada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio Internacional, França) (0,5 µg/-cavidade). As placas foram agitadas brevemente e giradas a 1200x g durante 10 segundos para peletizar todo o líquido no fundo da placa antes da incubação. As medições HTRF foram feitas num leitor de placas Packard Discovery® HTRF usando luz laser em 337 nm para excitar a amostra seguido por um atraso de 50 µs e medições simultâneas de ambos as emissões em 620 nm e 665 nm para 400 µs.

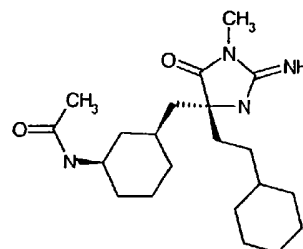
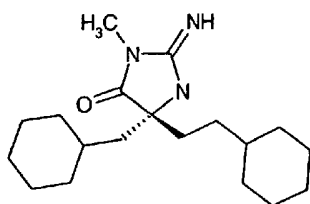
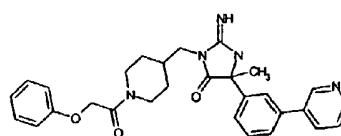
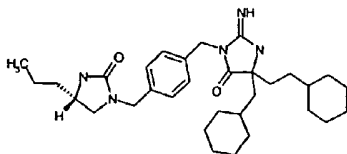
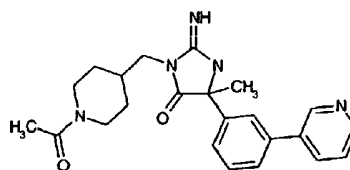
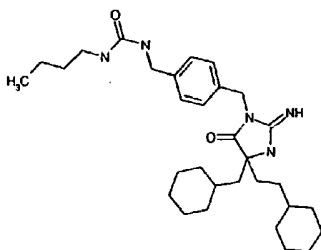
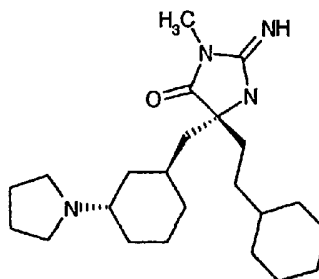
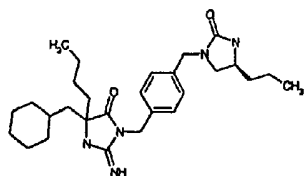
As determinações de CI_{50} para os inibidores, (*I*), foram determinadas por medição a alteração percentual da fluorescência relativa em 665 nm dividida pela fluorescência relativa em 620 nm (razão 665/620), na presença de várias concentrações de *I* e uma concentração fixa de enzima e substrato. A análise de regressão não linear destes dados foi realizada usando o software GraphPad Prism 3.0 selecionando a equação logística de quatro parâmetros, que permite um declive variável.

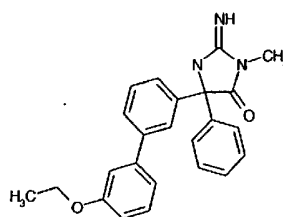
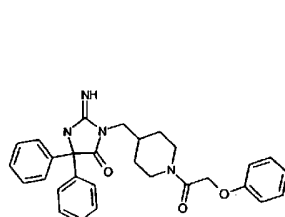
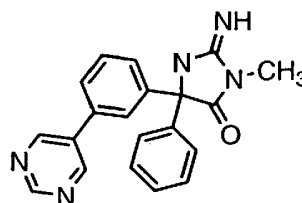
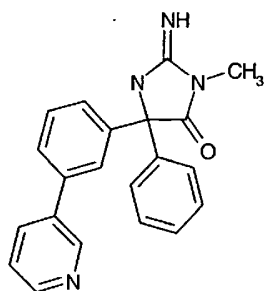
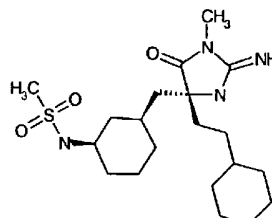
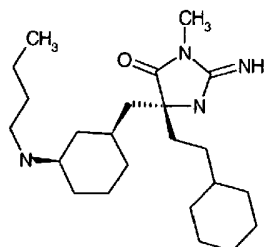
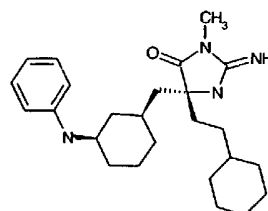
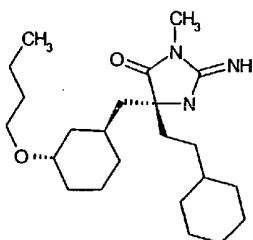
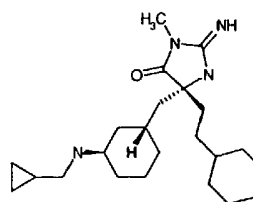
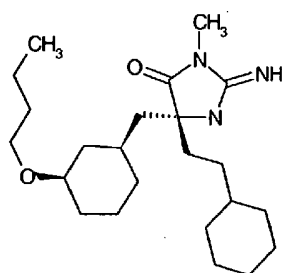
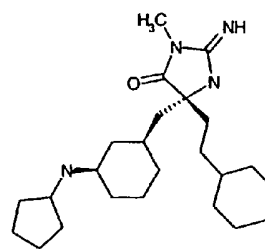
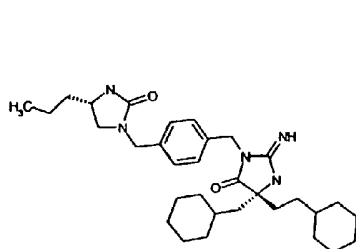
$$Y = \text{Fundo} + (\text{Topo-Fundo}) / (1 + 10^{((\text{Log } EC_{50} - X) * \text{Declive}))};$$

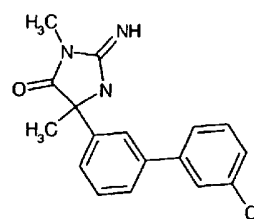
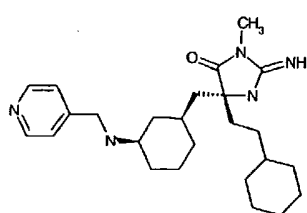
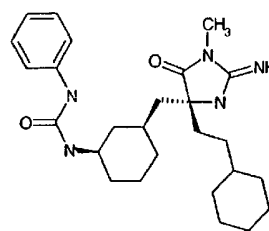
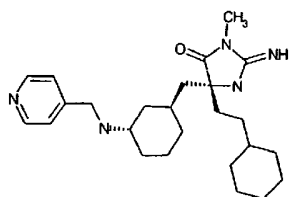
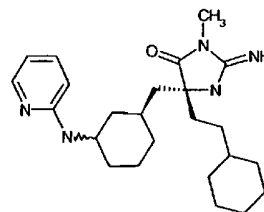
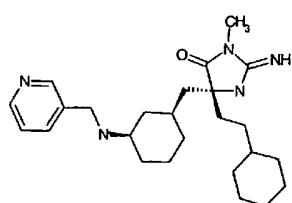
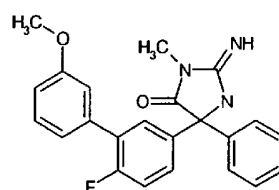
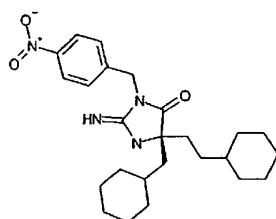
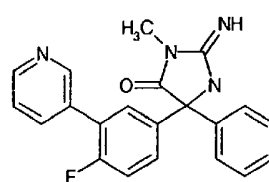
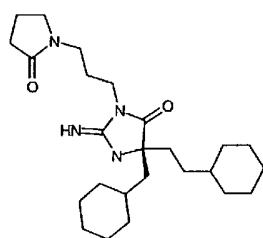
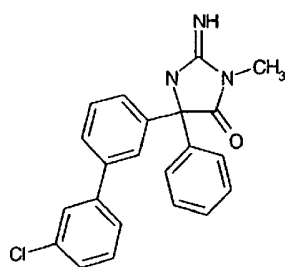
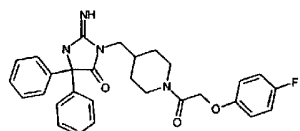
X é o logaritmo da concentração de *I*, Y é a percentagem de alteração em razão e Y começa no fundo e vai ao topo com uma forma sigmoide.

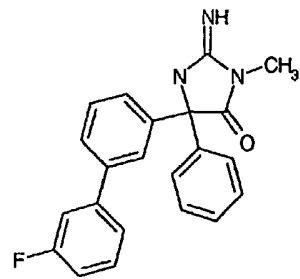
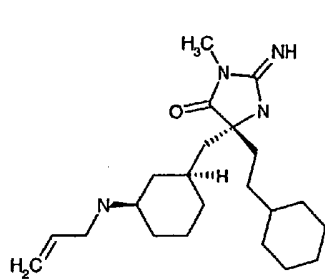
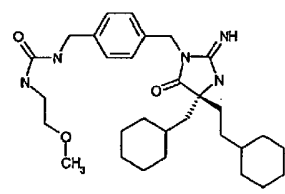
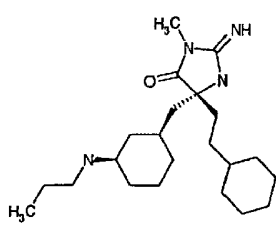
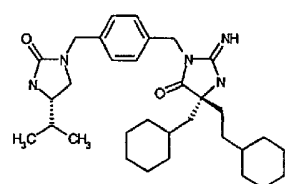
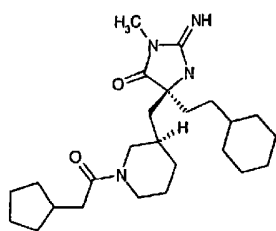
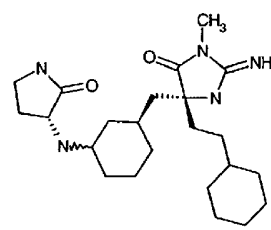
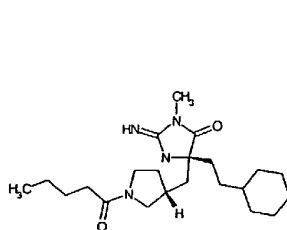
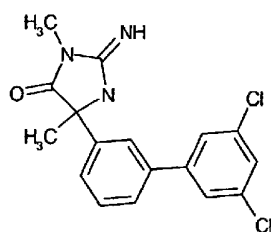
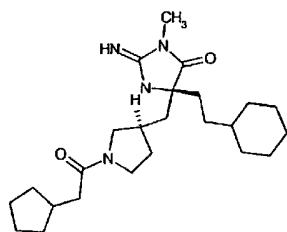
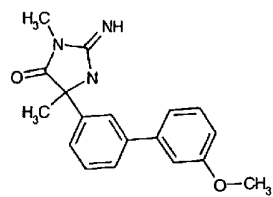
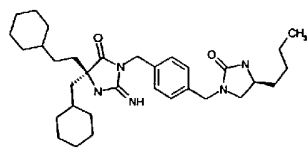
Os compostos da presente revelação têm um intervalo de CI_{50} desde cerca de 0,1 a cerca de 500 μM , preferivelmente desde cerca de 0,1 a cerca de 100 μM , mais preferivelmente desde cerca de 0,1 a cerca de 20 μM . O último composto da Tabela M tem um valor CI_{50} de 0,35 μM .

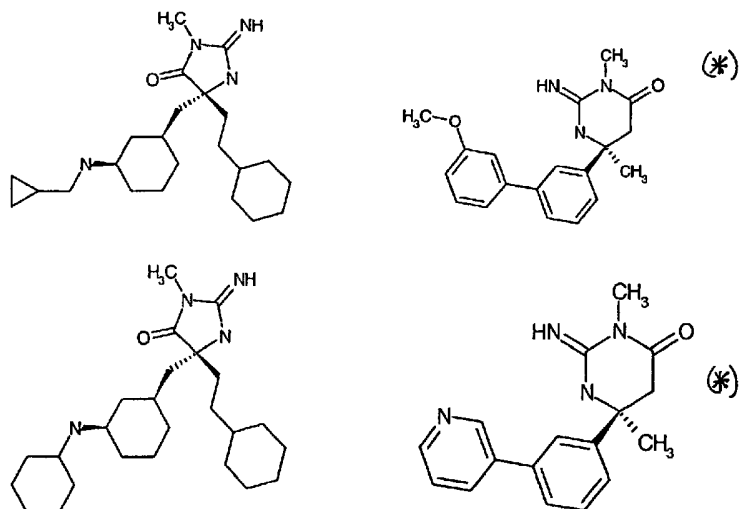
Exemplos de compostos com menos de 1 μM são listados abaixo. Os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos de acordo com a presente invenção; os compostos restantes são compostos de referência.







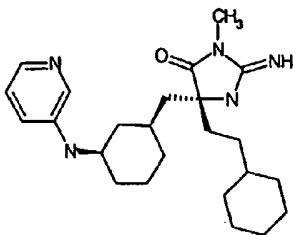
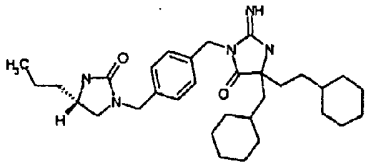
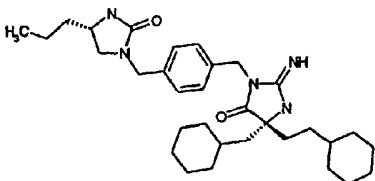




Ensaio de Enzima Renina Humana Madura

Renina humana foi clonada a partir de uma biblioteca de cDNA de rim humano e rotulado no epitopo C-terminal com a sequência de V5-6His em pCDNA3.1. pCND3.1-renina-V5-6His foi estavelmente expressa em células HEK293 e purificado até >80% usando cromatografia de afinidade de Ni padrão. O pró-domínio da renina humana-V5-6His recombinante foi removido por meio de proteólise limitada utilizando TPCK imobilizado-tripsina para se obter renina humana madura. A atividade enzimática da renina foi monitorizada utilizando um substrato peptídico de transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) comercialmente disponível, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) em tampão Tris 50 mM-HCl pH 8,0, NaCl 100 mM, Brij-35 0,1% e DMSO 5% durante 40 min a 30 graus Celsius na presença ou ausência de diferentes concentrações de compostos de teste. A renina humana madura estava presente em aproximadamente 200 nM. A atividade inibidora foi definida como a redução percentual da fluorescência

induzida por renina no fim do período de incubação de 40 min em comparação com os controles de veículo e amostras a que falta de enzima.

Composto de Referência	I% de hRenina em 100 μ M
	68,8
	75,3
	76,9

Nos casos da presente revelação que se relacionam com uma combinação de um composto de fórmula I com um inibidor de colinesterase, podem ser usados inibidores de acetilo e/ou butirilcolinesterase. Exemplos de inibidores da colinesterase são tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina, piridostigmina e neostigmina, com tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina a serem preferidos.

Nos casos da presente revelação que se relacionam com uma combinação de um composto de fórmula I com um antagonista muscarínico, podem ser usados antagonistas m_1 ou m_2 . Exemplos de antagonistas m_1 são conhecidos na

técnica. Exemplos de antagonistas m_2 são também conhecidos na técnica; em particular, são revelados antagonistas m_2 nas Patentes dos E.U.A. 5 883 096, 6 037 352, 5 889 006, 6 043 255, 5 952 349, 5 935 958, 6 066 636, 5 977 138, 6 294 554, 6 043 255 e 6 458 812, e em WO 03/031412.

Para a preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos aqui descritos, os agentes de suporte inertes, farmaceuticamente aceitáveis, podem ser sólidos ou líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, hóstias e supositórios. Os pós e os comprimidos podem ser constituídos por desde cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, hóstias e cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Exemplos de agentes de suporte farmaceuticamente aceitáveis e métodos de fabrico para várias composições podem ser encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Gennaro (ed.), 18ª edição, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvânia, 1990.

As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo podem ser mencionadas água ou soluções de água-propilenoglicol para injeção parentérica ou adição de edulcorantes e opacificantes para soluções orais, suspensões e emulsões.

As preparações na forma líquida também podem incluir soluções para administração intranasal.

As preparações em aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos na forma de pó, que podem estar em combinação com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável, tal como um gás inerte comprimido, por exemplo azoto.

Também estão incluídas preparações na forma sólida que se destinam a ser convertidas, pouco antes da utilização, a preparações na forma líquida para administração ou oral ou parentérica. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos da presente revelação também podem ser entregues por via transdérmica. As composições transdérmicas podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas num penso transdérmico do tipo matriz ou reservatório, como é convencional na técnica para este fim.

Preferivelmente o composto é administrado oralmente.

Preferivelmente, a preparação farmacêutica está numa forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias adequadamente dimensionadas contendo quantidades apropriadas do componente ativo,

por exemplo, uma quantidade eficaz para atingir o objetivo desejado.

A quantidade de composto ativo numa dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada desde cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, preferivelmente desde cerca de 1 mg até cerca de 50 mg, mais preferivelmente desde cerca de 1 mg até cerca de 25 mg, de acordo com a aplicação particular.

A dosagem real empregue pode ser variada dependendo dos requisitos do paciente e da gravidade da condição a ser tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular está dentro da perícia na técnica. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções ao longo do dia, conforme necessário.

A quantidade e frequência de administração dos compostos da presente revelação e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis será regulada de acordo com o julgamento do médico assistente considerando fatores tais como idade, condição e tamanho do paciente bem como a gravidade da sintomas a serem tratados. Um regime de dosagem diário recomendado típico para administração oral pode variar desde cerca de 1 mg/dia até cerca de 300 mg/dia, preferivelmente 1 mg/dia até 50 mg/dia, em duas a quatro doses divididas.

Quando um composto de fórmula I é usado em

combinação com um inibidor de colinesterase para o tratamento de perturbações cognitivas, estes dois componentes ativos podem ser coadministrados simultaneamente ou sequencialmente, ou uma composição farmacêutica única compreendendo um composto de fórmula I e um inibidor de colinesterase num agente de suporte farmacêuticamente aceitável pode ser administrado. Os componentes da combinação podem ser administrados individualmente ou em conjunto em qualquer forma de dosagem convencional oral ou parentérica, tal como cápsula, comprimido, pó, hóstia, suspensão, solução, supositório, spray nasal, etc. A dosagem do inibidor de colinesterase pode ser determinada a partir de material publicado, e pode variar desde 0,001 a 100 mg/kg de massa corporal.

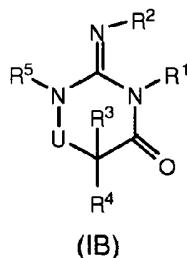
Quando composições farmacêuticas separadas de um composto de fórmula I e um inibidor de colinesterase são para ser administradas, eles podem ser fornecidos num kit compreendendo numa única embalagem, um recipiente que compreende um composto de fórmula I num agente de suporte farmacêuticamente aceitável, e um recipiente separado que compreende um inibidor de colinesterase num agente de suporte farmacêuticamente aceitável, com o composto de fórmula I e o inibidor de colinesterase estando presentes em quantidades tais que a combinação é terapeuticamente eficaz. Um kit é vantajoso para a administração duma combinação quando, por exemplo, os componentes devem ser

administrados em intervalos de tempo diferentes ou quando eles estão em diferentes formas de dosagem.

Lisboa, 7 de Agosto de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto tendo a Fórmula de estrutura IB:



ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que

U é $-C(R^6)(R^7)-$;

R^1 é selecionado a partir de H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

R^2 é H ou alquilo;

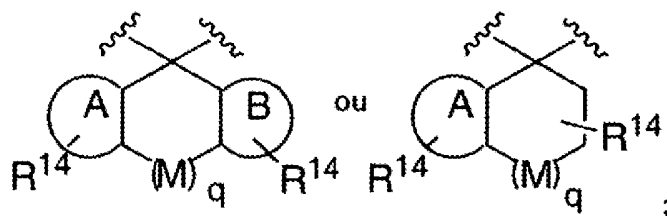
R^5 é selecionados de entre H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

com a condição de que R^1 e R^5 não são ambos selecionados a partir de $-NO_2-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados de entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(R^9)(R^{10})-(R^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ e $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

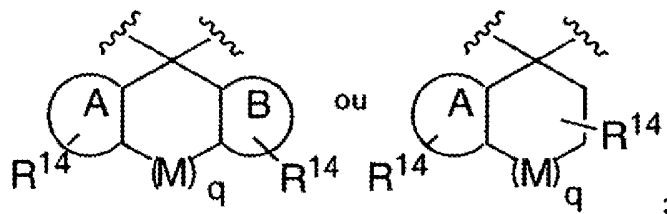
R^6 e R^7 são independentemente selecionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(R^9)(R^{10})-(R^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ e $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

ou R^3 e R^4 ou R^6 e R^7 em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados são combinados para formar grupos multicíclicos das seguintes fórmulas:



em que M é $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(R^{19})-$ ou O, A e B são independentemente arilo ou heteroarilo e q é 0, 1 ou 2 com a condição de que quando q é 2, um M deve ser um átomo de carbono e quando q é 2, M é facultativamente uma ligação dupla; e com a condição de que quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 formam

os referidos grupos multicíclicos



então os grupos R^3 e R^4 ou R^6 e R^7 adjacentes não podem ser combinados para formar os referidos grupos multicíclicos;

R^8 é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ e $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo e heteroarilalquilo;

R^{10} é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo e $-N(R^{15})(R^{16})$;

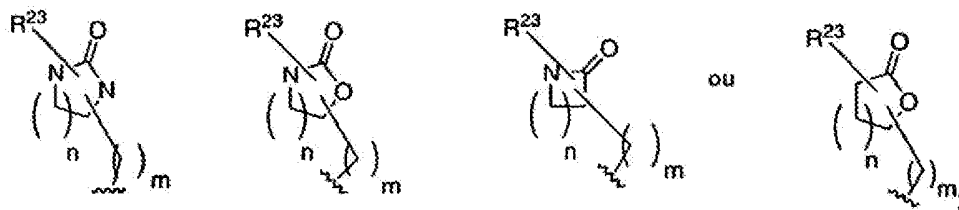
R^{11} , R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterociclo-

alquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ e $-CN$;

R^{14} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ e $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} e R^{17} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo e R^{18} -heteroarilalquilo; ou

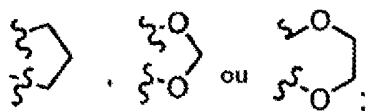
R^{15} , R^{16} e R^{17} são



em que R^{23} enumera 0-5 substituintes, m é 0 a 6 e n é 1 a 5;

R^{18} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{O}(\text{cicloalquilalquilo})$, $-\text{O}(\text{heterocicloalquilalquilo})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ e $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

ou duas porções R^{18} em carbonos adjacentes podem estar ligadas em conjunto para formarem



R^{19} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo;

R^{20} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo substituído

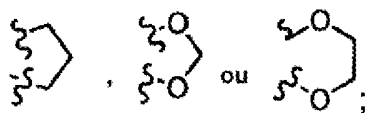
por halo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo;

e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{21} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^{21} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{22} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

$-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$,
 $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$,
 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$,
 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})-(\text{R}^{17})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

ou duas porções R^{21} ou duas porções R^{22} em carbonos adjacentes podem estar ligadas em conjunto para formarem



e quando R^{21} ou R^{22} são selecionados a partir do grupo constituído por $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ e $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, R^{15} e R^{16} em conjunto podem ser uma cadeia C_2 a C_4 em que, facultativamente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{N}(\text{H})-$ e R^{15} e R^{16} , em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, facultativamente substituído por R^{23} ;

R^{23} é 1 a 5 grupos independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$,

$-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{25})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ e $-S(O)_2R^{24}$; e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^{23} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{27} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $alquil-C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ e $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -hetero-

arilo e R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ e $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^{28} é alquilo, cicloalquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo; e

R^{29} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo;

com a condição de que nem R^1 nem R^5 é $-\text{C}(\text{O})$ -alquil-azetidinona ou alquilo dissustituído com $(-\text{COOR}^{15}$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16}))$ e $(-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16}))$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})-\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})-(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ ou $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

com a condição de que R^1 e R^5 não são -alquilaril-
-aril-SO₂-N(R^{15})(R^{16}) em que R^{15} é H e R^{16} é heteroarilo; e

com a condição de que o composto não é: (i) 4,4-
-dimetil-2-amino-5-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-6-hidroxi-
pirimidina; ou (ii) 4,4-dietil-2-amino-5-(4-clorofenil)-
-4,5-di-hidro-6-hidroxipirimidina.

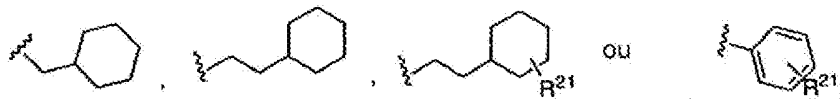
2. Um composto de acordo com a reivindicação 1,
em que R^2 é H.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1,
em que R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados a
partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-
-alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-
-alquilo, halo, -CH₂-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19}), -SH, -CN, -OR⁹,
-C(O) R^8 , -C(O)OR⁹, -C(O)N(R^{11})(R^{12}), -SR¹⁹, -S(O)N(R^{11})(R^{12}),
-S(O)₂N(R^{11})(R^{12}), -N(R^{11})(R^{12}), -N(R^{11})C(O) R^8 , -N(R^{11})S(O) R^{10} ,
-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{11})C(O)OR⁹ e -C(=NOH) R^8 .

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1,
em que R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são selecionados a partir do grupo
constituído por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclo-
alquilalquilo, alquilo e cicloalquilalquilo.

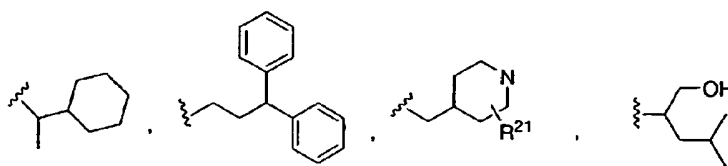
5. Um composto de acordo com a reivindicação 1
em que

R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são independentemente

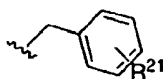


e

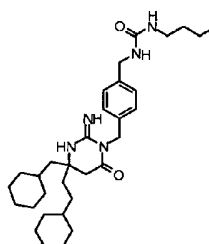
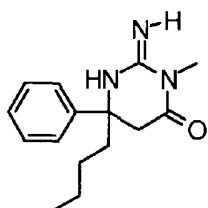
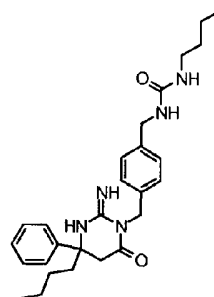
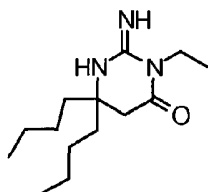
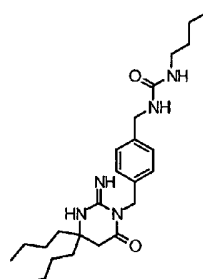
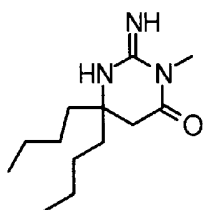
R^1 e R^5 são independentemente H, CH_3 ,

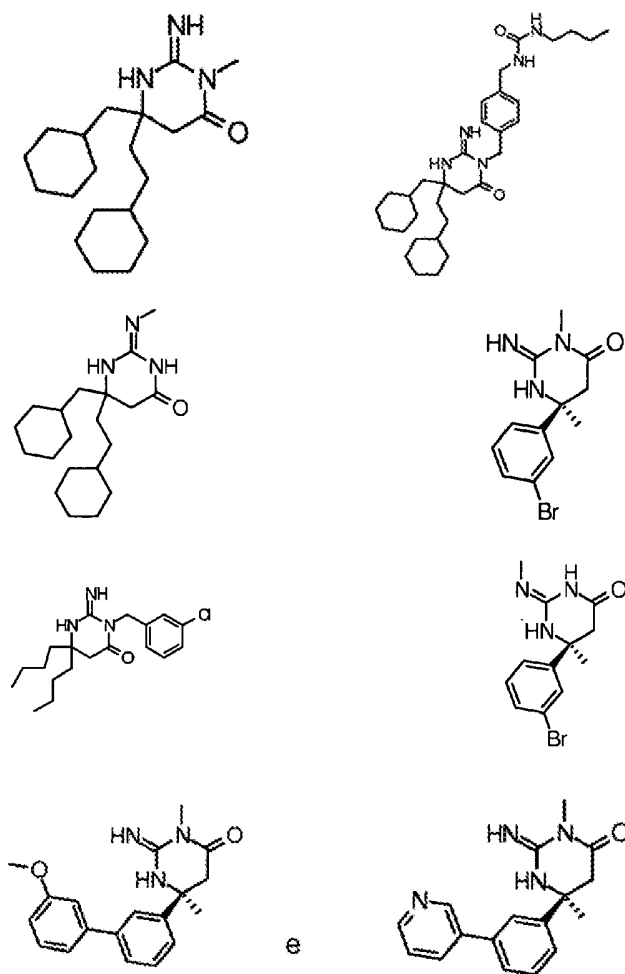


ou



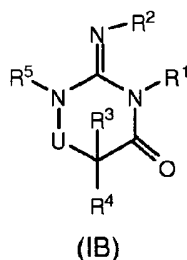
6. Um composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir do grupo constituído por:





7. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer reivindicação precedente e um agente de suporte farmacêuticamente eficaz.

8. Um composto para utilização num método de inibição de protease de aspartilo num paciente, em que o composto é um composto tendo a Formula de estrutura IB:



ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que

U é $-C(R^6)(R^7)-$;

R^1 é selecionado de entre H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

R^2 é selecionado de entre H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

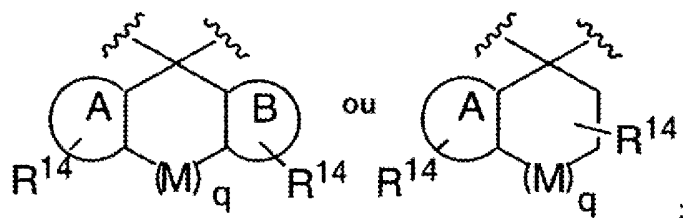
R^5 é selecionados de entre H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

com a condição de que R^1 e R^5 não são ambos selecionados a partir de $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ e $-N(R^8)_2$;

R^3 e R^4 são independentemente selecionados de entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(R^9)(R^{10})-(R^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ e $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

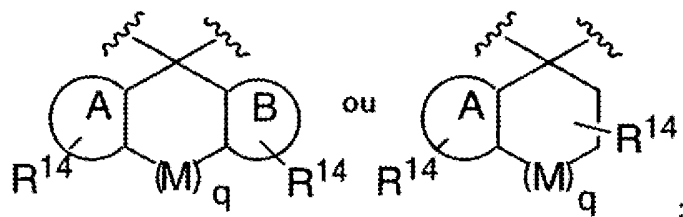
R^6 e R^7 são independentemente selecionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(R^9)(R^{10})-(R^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ e $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

ou R^3 e R^4 ou R^6 e R^7 em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados são combinados para formarem grupos multicíclicos das fórmulas seguintes:



em que M é $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(R^{19})-$ ou O, A e B são independentemente arilo ou heteroarilo e q é 0, 1 ou 2 com a condição de que quando q é 2, um M deve ser um átomo de carbono e quando q é 2, M é facultativamente uma ligação dupla; e com a condição de que quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 formam

os referidos grupos multicíclicos



então os grupos R³ e R⁴ ou R⁶ e R⁷ adjacentes não podem ser combinados para formar os referidos grupos multicíclicos;

R⁸ é independentemente selecionado de entre H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR¹⁵, -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)-R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)-(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) e -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

R⁹ é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo e heteroarilalquilo;

R¹⁰ é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo e -N(R¹⁵)(R¹⁶);

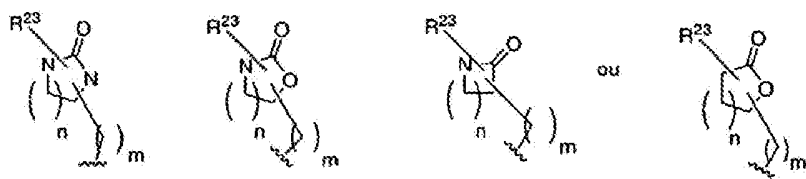
R¹¹, R¹² e R¹³ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-

-alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})-(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ e $-CN$;

R^{14} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ e $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} e R^{17} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo e R^{18} -heteroarilalquilo; ou

R^{15} , R^{16} e R^{17} são

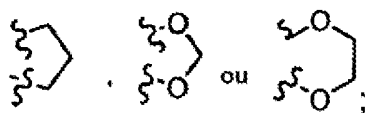


em que R^{23} enumera 0-5 substituintes, m é 0 a 6 e n é 1 a

5;

R^{18} é 1-5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, arilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})$ -(heteroarilo), $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ -heterocicloalquilo, $-\text{O}$ -cicloalquilalquilo, $-\text{O}$ -heterocicloalquilalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})$ -(heteroarilalquilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ e $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

ou duas porções R^{18} em carbonos adjacentes podem estar ligadas em conjunto para formarem



R^{19} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo;

R^{20} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo substituído por halo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo;

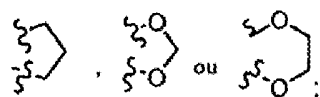
e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{21} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^{21} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{22} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$,

-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ e -S(O)₂R¹⁵;

ou duas porções R²¹ ou duas porções R²² em carbonos adjacentes podem ser ligadas em conjunto para formarem



e quando R²¹ ou R²² são selecionados a partir do grupo constituído por -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶ e -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, R¹⁵ e R¹⁶ em conjunto podem ser uma cadeia C₂ a C₄ em que, facultativamente, um, dois ou três carbonos do anel podem ser trocados por -C(O)- ou -N(H)- e R¹⁵ e R¹⁶, em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel de 5 a 7 membros, facultativamente substituído por R²³;

R²³ é 1 a 5 grupos independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵),

$-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})-C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ e $-S(O)_2R^{24}$; e em que cada um dos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcenilo e alcinilo em R^{23} são independentemente não substituídos ou substituídos por 1 a 5 grupos R^{27} independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $alquil-C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ e $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo e R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} é 1-5 substituintes independentemente selecionados

a partir do grupo constituído por alquilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ e $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^{28} é alquilo, cicloalquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo; e

R^{29} é alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo;

com a condição de que nem R^1 nem R^5 é $-\text{C}(\text{O})$ -alquil-azetidinona ou alquilo dissustituído com $(-\text{COOR}^{15}$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16}))$ e $(-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}, -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})-\text{R}^{16}, -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}, -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ ou $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16})$;

com a condição de que R^1 e R^5 não são -alquilaril-aril- $\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ em que R^{15} é H e R^{16} é heteroarilo.

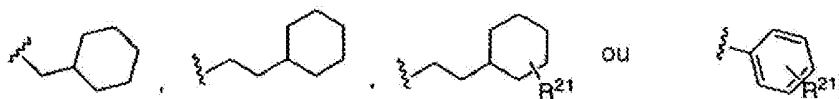
9. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 8, em que R^2 é H.

10. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 8, em que R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ e $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$.

11. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 8, em que R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são selecionados a partir do grupo constituído por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo e cicloalquilalquilo.

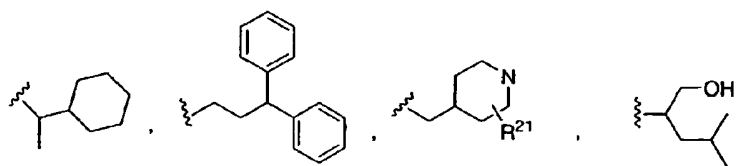
12. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 8, em que

R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são independentemente

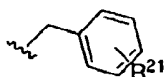


e

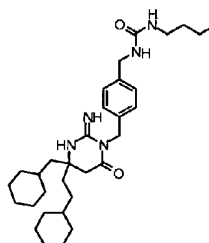
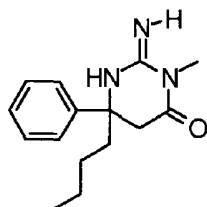
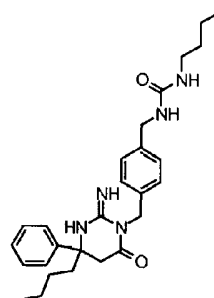
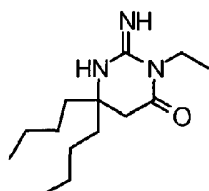
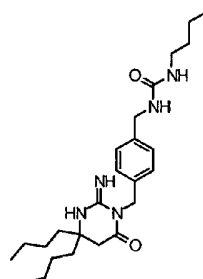
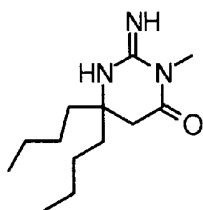
R^1 e R^5 são, independentemente, H, CH_3 ,

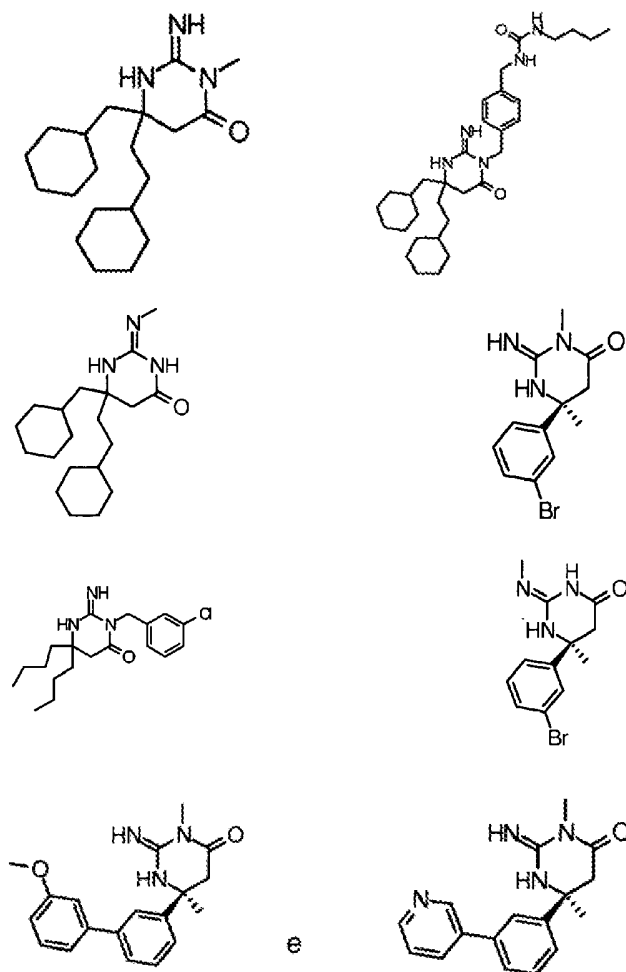


ou



13. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 8, em que o composto é selecionado a partir do grupo constituído por:





14. Um composto para utilização num método de tratamento de uma doença cardiovascular, uma doença cognitiva ou uma doença neurodegenerativa num paciente, ou para utilização num método de inibição do vírus da imunodeficiência humana, uma plasmepsina, catepsina D ou uma enzima de protozoário num paciente, em que o composto é um composto tendo a fórmula de estrutura IB, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 8 a 13, ou um seu estereoisómero, tautómero, ou sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

15. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 14, em que o composto é para utilização no tratamento de uma doença cognitiva ou neurodegenerativa.

16. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o composto é para utilização no tratamento da doença de Alzheimer.

17. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o composto é administrado em combinação com um inibidor da colinesterase.

18. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto tendo a fórmula de estrutura IB conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 13, ou um seu estereoisômero, tautômero, ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, e um inibidor de colinesterase ou um agonista m_1 ou antagonista m_2 muscarínico num agente de suporte farmacêuticamente eficaz.

19. Utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para inibição da protease de aspartilo num paciente, em que o composto é um composto tendo a fórmula de estrutura IB, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 13, ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

20. Utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para: tratamento de uma doença

cardiovascular, uma doença cognitiva ou uma doença neurodegenerativa num paciente, ou inibição do vírus da imunodeficiência humana, uma plasmepsina, catepsina D ou uma enzima de protozoário num paciente; em que o composto é um composto tendo a fórmula de estrutura IB conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 13, ou um seu estereoisómero, tautómero, ou sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 7 de Agosto de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na descrição

- WO 2002074719 A, Freire
- US 6037352 A
- US 6043255 A
- US 5935958 A
- US 5977138 A
- US 6458812 A
- US 5883096 A
- US 5889006 A
- US 5952349 A
- US 6066636 A
- US 6294554 A
- WO 03031412 A

Literatura que não é de patentes citada na descrição

- OPARIL, S et al. *N Engl J Med*, 1974, vol. 291, 381-401446-57
- MOORE et al. *Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection* 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, 16 November 2003, 1073
- NA BYOUNG-KUK et al. *Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates* Korean. *Journal of Parasitology*, June 2004, vol. 42 (2), 61-6
- T. HIGUCHI ; V. STELLA. *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*. A.C.S. Symposium Series, 1987, vol.14
- *Bioreversible Carriers in Drug Design*. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987
- S. BERGE et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66 (1), 1-19
- P. GOULD. *International J. of Pharmaceutics*, 1986, vol. 33, 201-217
- ANDERSON et al. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, 1996
- *The Orange Book*. Food & Drug Administration
- *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. Int'I. Union of Pure and Applied Chemistry, 2002, 330-331
- UGI, I. *Angew. Chem.*, 1962, vol. 74, 9-22
- HULL, R. et al. *J. Chem. Soc.*, 1963, 6028-6033
- HUSSEIN, A. Q. et al. *Chem. Ber.*, 1979, vol. 112, 1948-1955
- MIYASHITA, A. ; MATSUDA, H. ; HIAGASKINO, T. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, vol. 40 (10), 2627-2631
- VARGA, I. ; NAGY, T. ; KOVESDI, I. ; BENETBUCHHOLZ, J. ; DORMAB, G. ; URGE, L. ; DARVAS, F. *Tetrahedron*, 2003, 655-662
- FURNISS, B. S. ; HANNAFORD, A. J. ; SMITH, P. W. G. ; TATCHELL, A. *R. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. Longman, 1989, 1034-1035
- J-Q YU ; E.J. COREY. *Organic Letters*, 2002, vol. 4, 2727-2730
- TERAQ, Y ; KOTAKI, H ; IMAI, N ; ACHIWA K. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1985, vol. 33 (7), 2762-2766
- CRAPNELL, K.M ; FERNANDEZ, J-C ; MOSELEY J.D. ; RABOT, R. *Journal of Organic Chemistry*, 2002, vol. 67 (17), 6185-6187
- WINKLER J. D. ; AXTEN J. ; HAMMACH A. H. ; KWAK, Y-S ; LENGWEILER, U. ; LUCERO, M. J. ;

HOUK, K. N. *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, 7045-7056

- PAGE et al. *Tetrahedron*, 1992, vol. 35, 7265-7274

- Y.YASUDA et al. *J. Biochem.*, 1999, vol. 125, 1137

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1990